

UNIVERSITE de LIMOGES  
Faculté de Pharmacie



ANNEE 2002



THESE N° 30911

**LA THROMBASTHENIE DE GLANZMANN :  
TRAITEMENT DES HEMORRAGIES  
PAR DU NOVOSEVEN<sup>®</sup>  
A propos de deux cas**

**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*présentée et soutenue publiquement le 26 Avril 2002*

par

**Nathalie BONNET**

née le 13 Décembre 1977 à Limoges (Haute-Vienne)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur HABRIOUX G. .... PRESIDENT  
Monsieur COMBY F. .... JUGE  
Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR L. .... JUGE  
Madame JULIA A. .... JUGE

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

---

**DOYEN DE LA FACULTE:** Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

**ASSESEURS** Madame le Professeur **CHULIA** Dominique  
Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

### **PROFESSEURS**

<b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BOSGIRAUD</b> Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE- PARASITOLOGIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACIE GALENIQUE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>CHULIA</b> Albert	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA</b> Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>DREYFUSS</b> Gilles	PARASITOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
<b>GHESTEM</b> Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>HABRIOUX</b> Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
<b>ODART</b> Nicole	PHARMACODYNAMIE

### **SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

Madame **ROCHE** Doriane

## MAITRES DE CONFERENCES

<b>ALLAIS</b> Daovy	PHARMACOGNOSIE
<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>CARDI</b> Patrice	PHYSIOLOGIE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>EA KIM</b> Leng	PHARMACODYNAMIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	THERAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
<b>FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE
<b>JAMBUT</b> Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>LAGORCE</b> Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
<b>LARTIGUE</b> Martine	PHARMACODYNAMIE
<b>LIAGRE BERTRAND</b>	SCIENCES BIOLOGIQUES
<b>LOTFI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MARION</b> Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>MOREAU</b> Jeanne	IMMUNOLOGIE
<b>PARTOUCHE</b> Christian	PHYSIOLOGIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	PHYSIQUE-INFORMATIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	INFORMATIQUE

**ASSISTANT**

**FAURE Monique**

**PHARMACIE GALENIQUE**

**PROFESSEUR CERTIFIE**

**MARBOUTY Jean-Claude**

**ANGLAIS**

**ATER**

**CALLISTE Claude**

**BIOPHYSIQUE**

**MARFAK Abdelghafour**

**BIOPHYSIQUE**

**RIAHI DEHKORDI Homayoun**

**PHYSIOLOGIE-PARASITOLOGIE**

**TALLET Dominique**

**PHARMACOLOGIE**

A mon jury :

Monsieur le Professeur **HABRIOUX Gérard** : Professeur de Biochimie fondamentale, et doyen de la faculté de pharmacie de Limoges.  
Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

Monsieur **COMBY Francis** : Maître de conférences de chimie thérapeutique.

Madame **JULIA Annie** : Chef de service du laboratoire d'hématologie du CHRU de Limoges.

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté la direction de cette thèse et de tout l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité et votre sympathie.

Monsieur le Professeur **DE LUMLEY WOODYEAR Lionel** : Chef de service de pédiatrie du CHRU de Limoges.

Je suis très honorée de soumettre ce travail à votre jugement. Veuillez croire en l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A ma famille,

A mes grands-parents,

A mes parents,

A mon frère, François,

Merci de votre constant soutien et de vos encouragements tout au long de mes études  
et dans l'élaboration de ce travail.

Avec toute ma tendresse.

A Mme MASSALOUX-LAMONNERIE, pharmacienne,

Je vous remercie de l'accueil que vous m'avez réservé au sein de votre officine.

A mes amis,

Merci de votre présence et votre chaleureux soutien.

Avec toute mon affection.

Je tiens également à remercier le laboratoire NOVONORDISK pour avoir répondu à mes interrogations et m'avoir fait parvenir d'utiles informations dans l'élaboration de ce travail.

Je remercie tout particulièrement mesdames NEUSIUS et RANDOIN pour leur gentillesse et leur disponibilité.

# PLAN

## *Introduction*

### LA PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

#### **1. L'hémostase primaire**

- 1.1. Facteurs de l'hémostase primaire
- 1.2. Séquences de l'hémostase primaire

#### **2. La coagulation plasmatique**

- 2.1. Les facteurs impliqués
- 2.2. Séquences de la coagulation

#### **3. La fibrinolyse**

- 3.1. Mécanismes de la fibrinolyse
- 3.2. Régulation de la fibrinolyse

### LA THROMBASTHENIE DE GLANZMANN

#### **1. Les thrombopathies**

- 1.1. Généralités
- 1.2. Les thrombopathies constitutionnelles
- 1.3. Les thrombopathies acquises

#### **2. La thrombasthénie de Glanzmann**

- 2.1. Aspect génétique de la maladie
- 2.2. Diagnostic de la maladie

#### **3. Le traitement**

- 3.1. La transfusion de plaquettes
- 3.2. Un nouveau traitement: le NOVOSEVEN®

# UTILISATION DU NIOVOSEVEN DANS LA TROMBASTHENIE DE GLANZMANN

## **1. Etude du dossier de Nancy R.**

- 1.1. Circonstances de diagnostic de la maladie
- 1.2. Histoire de la maladie

## **2. Etude du dossier de Jean-bernard A.**

- 2.1. Circonstances de diagnostic de la maladie
- 2.2. Histoire de la maladie

## DISCUSSION

- 1. Quels sont les avantages du NOVOSEVEN® ?**
- 2. Les limites et le manque de recul**
- 3. Les perspectives thérapeutiques du NOVOSEVEN®**

*conclusion*

# **INTRODUCTION**

Le NOVOSEVEN® ou facteur VII activé recombinant est commercialisé en France depuis octobre 1996. Ce médicament, réservé à l'usage hospitalier, est indiqué pour le « *traitement des accidents hémorragiques spontanés et au cours d'interventions chirurgicales chez les patients ayant une hémophilie constitutionnelle ou acquise avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs de coagulation VIII (FVIII) ou IX (FIX) de titre > 10 unités Bethesda.* »

D'autre part, cette spécialité est également employée pour d'autres indications que celles mentionnées dans l'AMM du médicament. Nous allons ici nous intéresser à une utilisation hors AMM du NOVOSEVEN® : nous allons étudier l'efficacité et la sécurité du NOVOSEVEN® dans la thrombasthénie de Glanzmann, maladie hémorragique causée par un trouble plaquettaire.

Dans un premier temps, un rappel sur la physiologie de l'hémostase nous permettra de mieux comprendre quelles sont les causes de la thrombasthénie de Glanzmann.

Dans une seconde partie, nous définirons cette maladie, nous détaillerons ses aspects cliniques et biologiques. En nous intéressant aux possibilités thérapeutiques, nous étudierons à travers la littérature scientifique l'utilisation du NOVOSEVEN® dans le traitement de cette maladie hémorragique.

Nous observerons dans une troisième partie, la clinique et le traitement de deux enfants thrombasthéniques suivis par le service de pédiatrie du C.H.R.U de Limoges, ceci nous permettant d'appuyer ce que nous aura appris au préalable la littérature.

Et enfin, nous discuterons de l'intérêt du NOVOSEVEN® dans la thrombasthénie de Glanzmann et nous découvrirons les perspectives thérapeutiques de ce médicament.

# **PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE**

L'hémostase est l'ensemble des phénomènes physiologiques mis en jeu lors d'une plaie vasculaire dans le but d'arrêter le saignement.

On distingue trois étapes successives:

- l'hémostase primaire
- la coagulation plasmatique
- la fibrinolyse.

L'hémostase primaire et la coagulation plasmatique conduisent à la formation d'un caillot, et sont suivies par la fibrinolyse qui dissout ce caillot et participe à la réparation du vaisseau. (11)

## **1. L'HEMOSTASE PRIMAIRE**

L'hémostase primaire représente l'ensemble des interactions complexes entre la paroi vasculaire, les plaquettes et les protéines adhésives, qui aboutissent à l'obturation de la brèche vasculaire par un thrombus blanc essentiellement plaquettaire.

### **1.1. Facteurs de l'hémostase primaire**

- ***Le vaisseau: (29, 11)***

Il est formé de 3 couches, de l'intérieur vers l'extérieur:

- l'endothélium
- le sous-endothélium sur lequel les plaquettes peuvent adhérer et s'activer
- les cellules musculaires, donnant au vaisseau la capacité de se contracter.

- ***Les plaquettes : (29, 11)***

Les plaquettes sont des éléments figurés du sang circulant. Ce sont des cellules anucléées de petite taille avec un volume plaquettaire moyen de 8 à 9  $\mu^3$  dont le nombre normal est de 150 à 400.10<sup>9</sup>/L.

La membrane plaquettaire est constituée d'une bicouche de phospholipides dans laquelle sont insérées des glycoprotéines (Gp) transmembranaires participant aux fonctions de la plaquette. Ces glycoprotéines sont nombreuses et bien caractérisées (tableau 1).

**Tableau 1: glycoprotéines plaquettaires transmembranaires (Gp)**

Gp Ib	Récepteur facteur Von Willebrand
Gp IIb/IIIa	Récepteur fibrinogène et facteur Von Willebrand
Gp Ic/IIa	Récepteur fibronectine
Gp Ia/IIa	Récepteur collagène
Gp IIIb	Récepteur thrombospondine
Gp Ic'/IIa	Récepteur laminine

Les plaquettes contiennent des granules denses et des granules alpha qui sécréteront leur contenu après leur activation.

- **Les protéines plasmatiques (11,29)**

- Le facteur Willebrand:

- il joue un rôle dans l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium.

- Le fibrinogène plasmatique :

- il est nécessaire à l'agrégation plaquettaire.

## 1.2. Séquences de l'hémostase primaire

### *1.2.1. Le temps vasculaire*

Le temps vasculaire correspond à la vasoconstriction immédiate mais transitoire du vaisseau lésé. Cette vasoconstriction est entretenue par les amines vasopressives libérées par les plaquettes (sérotonine, adrénaline). Ce phénomène contribue à localiser les plaquettes et les protéines coagulantes au site de la lésion vasculaire. (11, 54)

### *1.2.2. Le temps plaquettaire*

Le temps plaquettaire aboutissant au clou plaquettaire est un enchaînement de mécanismes concomitants et coopératifs (figure 1).

- *L'adhésion plaquettaire*

Les plaquettes adhèrent aux macromolécules du sous-endothélium: (11)

- au facteur Willebrand sous-endothélial par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique membranaire, le complexe des Gp Ib/Ix
- au collagène par l'intermédiaire de trois récepteurs membranaires, les intégrine Gp Ia/IIa, les GpIV et GpVI
- à la fibronectine par l'intermédiaire du complexe Gp Ic/IIa
- à la laminine par le récepteur Gp Ic'/IIa
- à la vitronectine par le récepteur  $\alpha 5\beta 3$

- *L'activation plaquettaire*

Elle est déclenchée d'une part par l'adhésion des plaquettes aux protéines du sous-endothélium et d'autre part par l'action d'agonistes solubles qui se lient à la membrane plaquettaire par des récepteurs (ADP, vasopressine, sérotonine, thrombine).

Le comportement de la plaquette comme de toute cellule activable est régi par des systèmes de transmission des signaux extracellulaires en informations intracellulaires. La plupart des signaux sont transduits par des récepteurs membranaires.

Un agoniste se lie à son récepteur membranaire spécifique, ce qui active la phospholipase  $A_2$  qui libère l'acide arachidonique de la membrane plaquettaire. L'acide

arachidonique est alors transformé en endoperoxydes et en thromboxane  $A_2$ . Ces deux composés diffusent hors de la plaquette et amplifient l'activation en se fixant sur leurs récepteurs de membrane plaquettaire.

D'autres agonistes comme la thrombine induisent l'activation d'une protéine G nécessaire à l'activation de la phospholipase C ( $PL_C$ ) qui transforme le phosphatidyl inositol diphosphate membranaire en deux produits: le diacylglycérol (DAG) et l'inositol triphosphate ( $IP_3$ ). Le DAG active la protéine kinase C ( $PK_C$ ) et l' $IP_3$  libère le calcium de ses sites de stockage intraplaquettaires. Cette élévation de la concentration de calcium cytosolique déclenche l'activation plaquettaire.

L'activation plaquettaire entraîne une réorganisation des protéines du cytosquelette, un changement de forme de la plaquette qui devient sphérique, émet des pseudopodes puis s'étale, et induit une modification de la structure du complexe Gp IIb/IIIa qui devient capable de lier le facteur Willebrand, la fibronectine et le fibrinogène.

L'activation plaquettaire va stimuler la sécrétion et l'agrégation plaquettaire. (11, 29, 32, 54)

- **La sécrétion (11, 29, 32)**

Une fois la plaquette activée, les protéines contractiles de la plaquette se contractent, entraînant la centralisation des granules et la sécrétion de leur contenu à l'extérieur de la plaquette.

Les granules denses libèrent alors des nucléotides (ADP, ATP, AMP), des amines (catécholamines, sérotonine), des ions calcium. L'ADP sécrété active les plaquettes voisines.

Les granules  $\alpha$  représentent la majorité de tous les granules intraplaquettaires. Le fibrinogène et le facteur Willebrand, sécrétés par les granules  $\alpha$  participent à l'agrégation.

Dans les plaquettes non stimulées, les glycoprotéines GMP 140 sont associées à la membrane interne des granules  $\alpha$ . Lors du phénomène de sécrétion, la membrane des granules  $\alpha$  se lie à la membrane plasmique de la plaquette, les GMP 140 apparaissent alors à la surface de la plaquette.

- **L'agrégation**

L'agrégation est le processus physiologique par lequel les plaquettes se lient les unes aux autres par l'intermédiaire du fibrinogène.

Suite à l'activation et la sécrétion, les plaquettes deviennent aptes à fixer des protéines plasmatiques. Les agonistes physiologiques comme l'ADP, l'adrénaline, le collagène, et la thrombine induisent la fixation de fibrinogène sur les complexes Gp IIb/IIIa activés et exprimés sur le feuillet externe de la membrane plaquettaire. **(14, 38)**

Le complexe Gp IIb/IIIa est un hétérodimère calcium dépendant qui appartient à la famille des intégrines. La Gp IIb est constituée de deux chaînes IIb $\alpha$  et IIb $\beta$  reliées entre elles par des ponts disulfures. La Gp IIIa est constituée d'une chaîne polypeptidique de 762 acides aminés. La Gp IIb/IIIa n'existe dans la plaquette que sous forme complexée (figure 2). Une plaquette compte environ 50 000 molécules de Gp IIb/IIIa localisées au repos à la surface de la membrane plasmique et à la surface des granules  $\alpha$ . Après activation et dégranulation des plaquettes, les membranes des granules  $\alpha$  fusionnent avec la membrane plasmique, augmentant ainsi le nombre de Gp IIb/IIIa à la surface des plaquettes. **(29, 32)**

Ce n'est qu'après l'étape d'activation que la Gp IIb/IIIa acquiert la capacité de fixer son ligand, même si le complexe était déjà présent sur la membrane plasmique plaquettaire au repos. Chaque complexe devient capable de fixer une molécule de fibrinogène qui porte au moins quatre sites de liaisons pour cette glycoprotéine. Le fibrinogène sert alors de véritable pont entre les complexes Gp IIb/IIIa des différentes plaquettes impliquées et permet donc l'agrégation des plaquettes entre elles (figure3). **(29, 32)**

L'absence de ce complexe Gp IIb/IIIa entraîne un syndrome hémorragique grave, la « Thrombasthénie de Glanzmann »: il n'y a pas d'agrégation plaquettaire. **(9)**

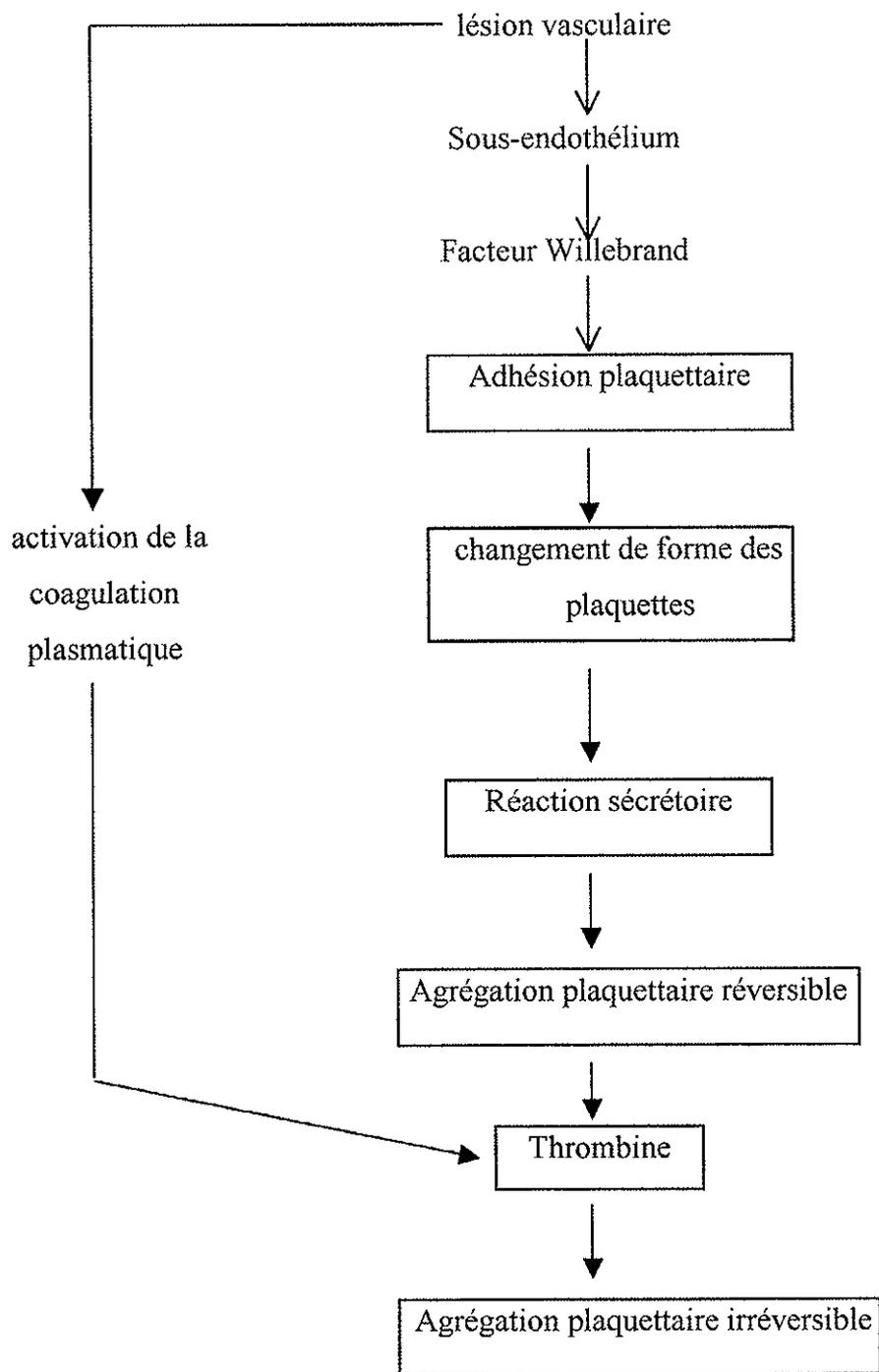
L'agrégation des plaquettes d'abord réversible, devient irréversible en présence de thrombine formée à la surface des plaquettes au cours du processus enzymatique de la coagulation. Les plaquettes agrégées de façon irréversible meurent très rapidement, leurs membranes fusionnent et les éléments du cytoplasme sont libérés, on assiste à la lyse des cellules: leur amas forment le clou plaquettaire. **(3, 54)**

- *Activité procoagulante plaquettaire*

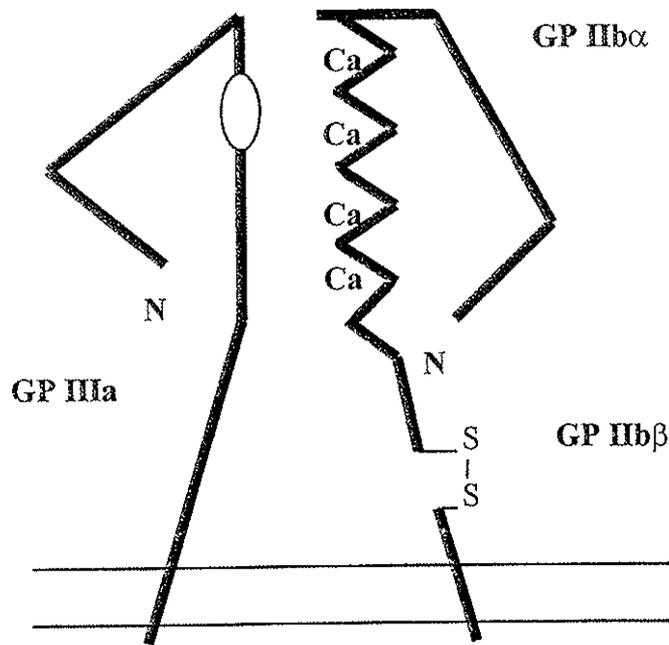
Sur les plaquettes activées, les phospholipides membranaires chargés négativement orientés vers l'intérieur passent au niveau du feuillet externe par un mécanisme: le « flip-flop ». La membrane plaquettaire expose les phospholipides acides qui sont des sites de fixation des protéines de la coagulation. Ceci permet la génération de facteur X activé et de thrombine à la surface des plaquettes activées. **(11, 52)**

- *rétraction du caillot*

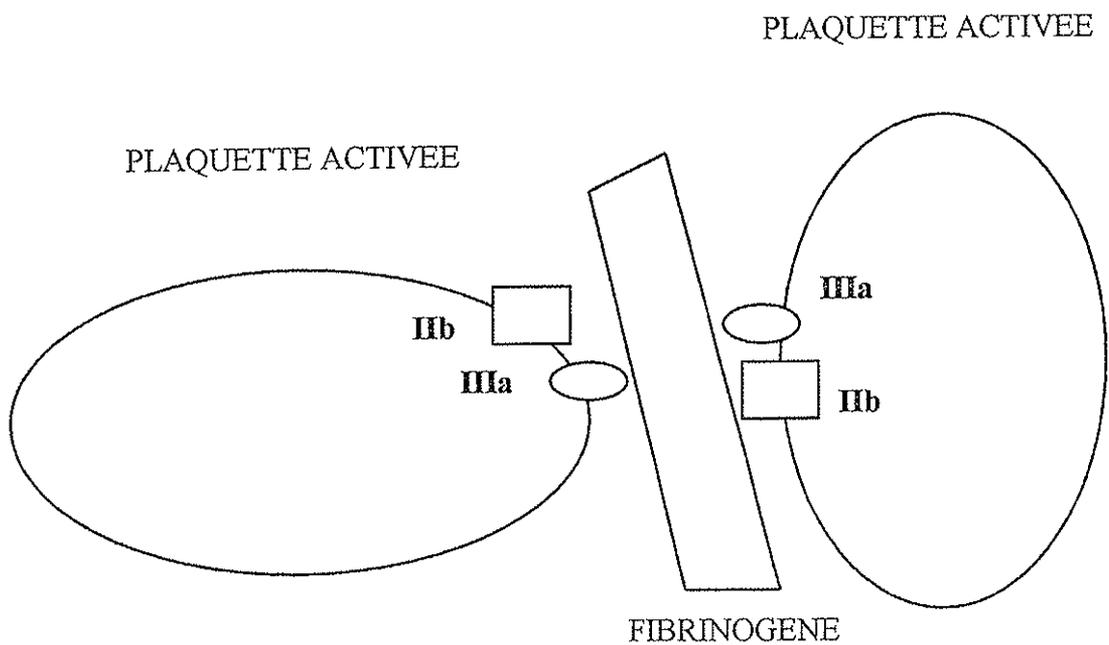
Suite à la fusion des membranes plaquettaires, les plaquettes se rétractent, rendant le caillot imperméable. **(11)**



**Figure 1:** hémostase primaire et formation du clou plaquettaire



**Figure 2:** représentation schématique du complexe Gp IIb/IIIa



**Figure 3:** schéma d'agrégation plaquettaire

## 2. LA COAGULATION PLASMATIQUE

La coagulation correspond à la deuxième étape des séquences de l'hémostase. Elle aboutit à la transformation du fibrinogène en fibrine insoluble sous l'action de la thrombine. Ce réseau de fibrine vient consolider l'agrégat plaquettaire et confère au caillot ses propriétés hémostatiques: c'est la formation du thrombus rouge.

La formation de thrombine est le résultat d'une série de réactions enzymatiques localisées à la surface de phospholipides membranaires.

La coagulation est un phénomène localisé et amplifié mais également modulé par différents mécanismes de contrôle. (1, 3)

### 2.1. Les facteurs impliqués

- *Facteurs de la coagulation*

La plupart d'entre eux sont synthétisés par le foie. Selon leur rôle dans la coagulation, on distingue cinq groupes: (3,11)

Les facteurs du système contact :

- la prékallikréine (PK), et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) qui sont des facteurs plasmatiques appartenant au système des kinines
- les facteurs XI (facteur Rosenthal) et XII (facteur Hageman).

Les précurseurs d'enzymes ou zymogènes :

- les facteurs II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (facteur antihémophiliqueB), X (facteur Stuart) qui sont vitamine K dépendants
- le facteur XIII (facteur stabilisateur de la fibrine).

Les cofacteurs d'activation:

les facteurs V (accélélerine) et VIII (facteur antihémophilique A) sont des cofacteurs activés par la thrombine.

Le facteur tissulaire:

il est exprimé par les fibroblastes et les cellules musculaires lisses, et par la cellule endothéliale lésée ainsi que par les monocytes et les polynucléaires activés.

Le fibrinogène:

c'est le substrat terminal de la thrombine.

- ***Phospholipides anioniques et calcium***

Les phospholipides anioniques qui apparaissent sur le feuillet externe des membranes des plaquettes activées (flip-flop) représentent une surface catalytique des réactions enzymatiques de la coagulation. Les facteurs vitamines K dépendants et les cofacteurs V et VIII vont se fixer sur cette surface. (3, 11)

## 2.2. Séquences de la coagulation

On peut isoler trois étapes dans la coagulation: la génération du complexe prothrombinase, la thrombinoformation et la fibrinoformation. (figure 4 )

Au cours des cascades enzymatiques permettant la génération de prothrombinase et de thrombine, chaque enzyme agit sur le proenzyme suivant par protéolyse limitée pour l'activer. ce mécanisme permet une génération suffisante de thrombine qui agira sur le substrat final, le fibrinogène, pour former alors le caillot de fibrine.

### *2.2.1. Génération du complexe prothrombinase*

On distingue deux mécanismes d'activation:

- *la voie exogène ou extrinsèque*

En présence d'une lésion vasculaire, ce mécanisme d'activation s'effectue en quelques secondes.

L'initiation de la coagulation est assurée par le facteur tissulaire exprimé à la surface des cellules endothéliales lors d'une lésion de l'endothélium vasculaire. Ce facteur tissulaire fixe le facteur VII en présence de calcium et déclenche son activation. Le facteur VIIa active à son tour le facteur X. Le facteur Xa associé au facteur V et en présence d'ions calcium forme un complexe appelé prothrombinase activant la transformation de la prothrombine ou facteur II en thrombine. (1, 3, 11)

- *La voie endogène ou intrinsèque*

Ce mécanisme intervient lorsqu'il n'y a pas de lésion vasculaire. Il est mis en oeuvre lorsque le sang entre en contact avec les fibres de collagène de l'endothélium vasculaire interne (intima) et surtout in vitro.

Il débute par l'activation des facteurs du système contact. L'initiation de cette activation est déclenchée par le contact du sang avec une surface électronégative ( sous-endothélium in vivo ) et se caractérise par l'interaction de quatre protéines plasmatiques: facteur XII, facteur XI, prékallicroïne (PK) et kinogène de haut poids moléculaire (KHPM) qui aboutit à l'activation du facteur XI. Puis, sous l'action du facteur XIa, le facteur IX est à son tour activé; le facteur IXa fixé sur les phospholipides en présence

son cofacteur le facteur VIII forme le complexe activateur du facteur X, appelé ténase. A la suite de l'activation du facteur X, la cascade enzymatique à partir du facteur Xa est identique à celle de la voie extrinsèque.

En fait, cette voie est très peu active in vivo où l'activation du facteur IX se fait par le facteur VIIa. (1, 3, 11)

### ***2.2.2. Thrombinoformation***

Sous l'action du complexe prothrombinase, la prothrombine qui n'est qu'un précurseur inactif est alors transformé en thrombine.

La thrombine générée active alors les plaquettes ainsi que les facteurs V, VIII et IX, ceci constituant des boucles d'entretien permettant la formation suffisante de Xa et de thrombine pour transformer le fibrinogène en fibrine. (3, 11)

### ***2.2.3. Fibrinoformation***

La formation de la fibrine à partir du fibrinogène se déroule en trois étapes:

- action protéolytique de la thrombine sur le fibrinogène qui libère des fibrinopeptides et des monomères de fibrine

- polymérisation des monomères de fibrine par des liaisons hydrogène aboutissant à la formation de fibrine soluble

- stabilisation de la fibrine par formation de liaisons covalentes entre les monomères sous l'action du facteur XIII.

Dans un premier temps, la fibrine se forme au contact des agrégats plaquettaires puis elle s'organise en réseau. Le caillot ainsi formé constitue le thrombus rouge. (1, 3, 11)

### 2.3. Mécanismes de contrôle de la coagulation

L'activation de la coagulation est limitée par des mécanismes impliquant des inhibiteurs physiologiques.

On peut classer ces inhibiteurs en trois groupes en fonction de leur mode d'action:

- ***Les inhibiteurs des sérines protéases: SERPINES***

- L'antithrombine III (AT III):

- elle représente l'inhibiteur principal de la thrombine et du facteur Xa et inhibe également les enzymes IXa, XIa, XIIa et VIIa. C'est le cofacteur de l'héparine. In vivo, les glycoaminoglycanes type héparane sulfate de la cellule endothéliale joue le rôle de cofacteur de l'AT III

- Le 2<sup>ème</sup> cofacteur de l'héparine:

- cet inhibiteur est proche de l'AT III et neutralise la thrombine

- Les antiprotéases:

- ce sont des inhibiteurs moins spécifiques dont le spectre d'action est très large. (3, 11)

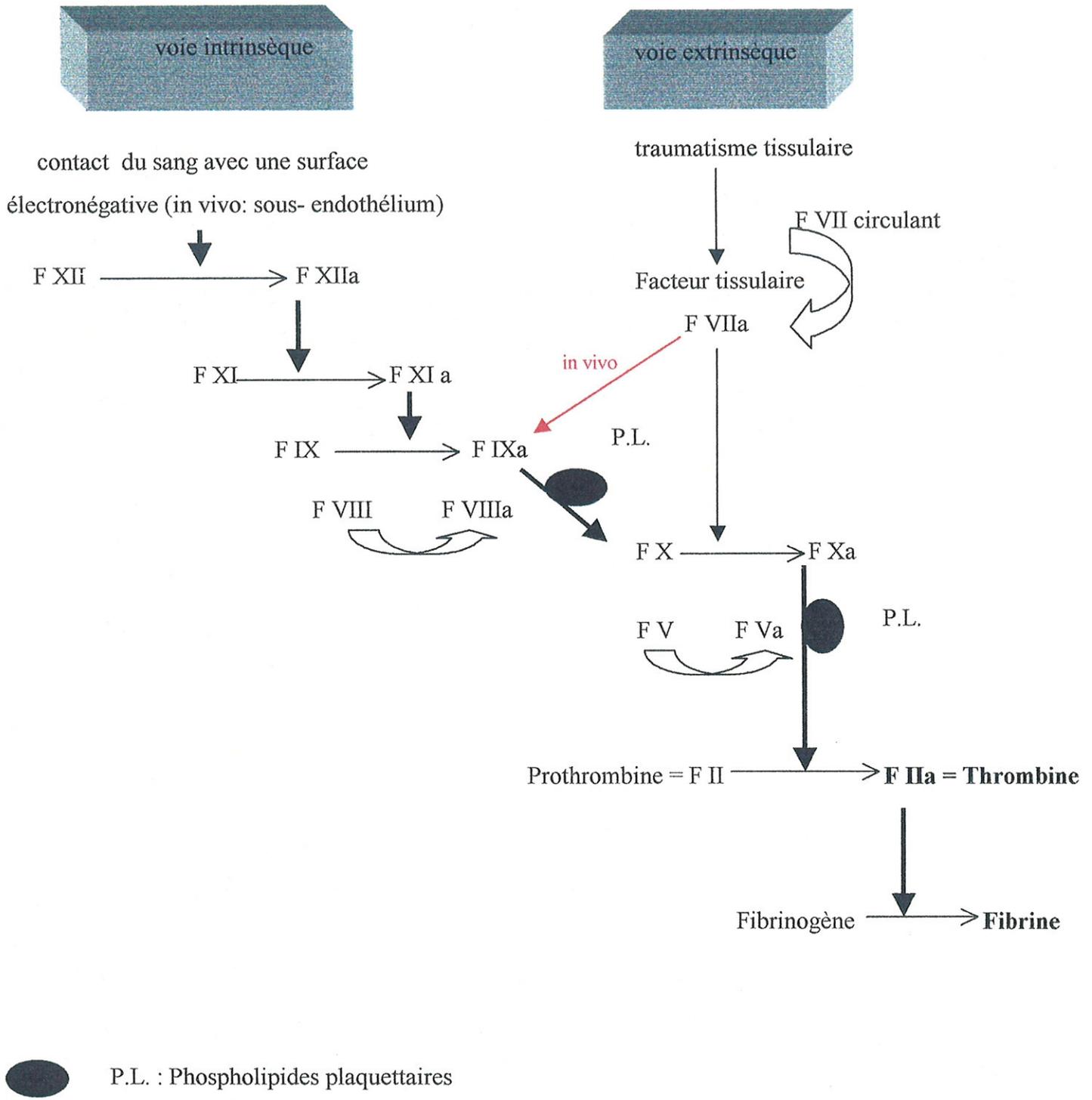
- ***Tissue Factor Pathway inhibitor (T.F.P.I.)***

- Cet inhibiteur régule la voie exogène de la coagulation par inhibition du facteur VIIa.

- (3, 11)

- ***Système de la protéine C***

- Ce système assure l'inactivation des cofacteurs Va et VIIIa. Il fait intervenir les protéines C et S et la thrombomoduline. (3, 11)



**Figure 4: schéma de la coagulation**

## **3. LA FIBRINOLYSE**

La fibrinolyse est un processus physiologique qui permet de détruire le caillot après cicatrisation de la plaie vasculaire. Son rôle est d'éliminer les dépôts de fibrine. (figure 5)

### **3.1. Mécanismes de la fibrinolyse**

#### ***3.1.1. Activation du plasminogène en plasmine***

Le plasminogène est un zymogène qui est adsorbé à la surface du caillot de fibrine. Il est activé en plasmine sous l'action de l'activateur tissulaire du plasminogène ou tPA, du facteur XII et de la pro-urokinase sécrétée par les reins. (3, 11)

#### ***3.1.2. Action de la plasmine***

La plasmine est une enzyme protéolytique qui va dégrader la fibrine en fragments solubles ou produits de dégradation de la fibrine (PDF). La protéolyse successive aboutit à la formation de PDF de taille variable. Certains PDF sont réduits à la séquence D-D: on les appelle des D-dimères. (3, 11)

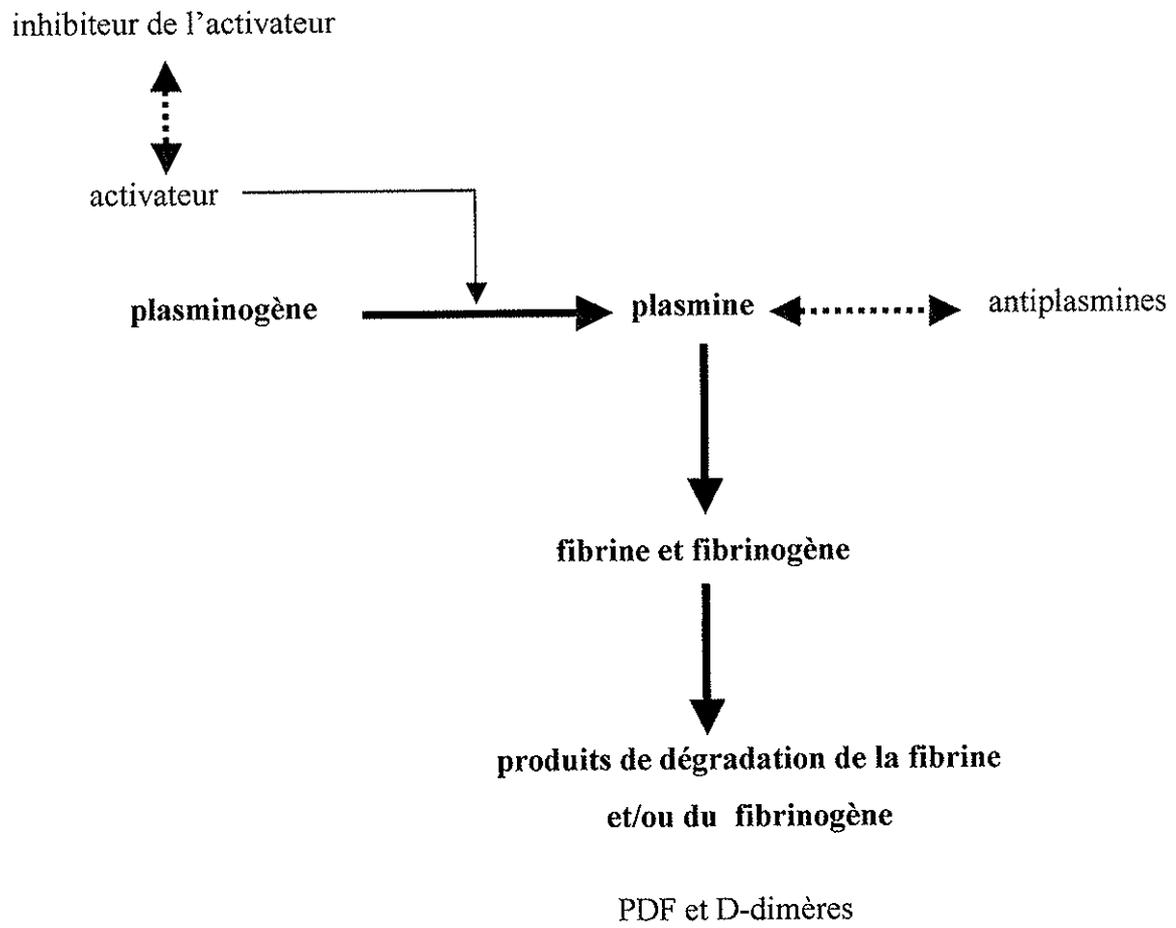
### **3.2. Régulation de la fibrinolyse**

Les mécanismes de régulation de la fibrinolyse font intervenir :

- des inhibiteurs de l'activation du plasminogène, tels que les PAI capables d'inactiver le tPA et l'urokinase

- des antiplasmines, dont l' $\alpha$ 2antiplasmine qui neutralise le site actif de la plasmine.

(3, 11)



**Figure 5: schéma de la fibrinolyse**

# **LA THROMBASTHENIE DE GLANZMANN**

La thrombasthénie de Glanzmann est une maladie de l'hémostase primaire qui se caractérise par un syndrome hémorragique. Cette maladie est une thrombopathie, c'est à dire une affection liée à un trouble de la qualité des plaquettes. Nous nous intéresserons d'un point de vue général à la notion de thrombopathie, puis nous verrons plus en détail les caractéristiques de la thrombasthénie de Glanzmann.

## **1. LES THROMBOPATHIES**

### **1.1. Généralités**

Les thrombopathies sont des affections constitutionnelles ou acquises. Dans ces pathologies, le temps de saignement est généralement allongé bien que le taux de plaquettes soit le plus souvent normal. Les thrombopathies sont en fait liées à un trouble de la qualité des plaquettes dont la conséquence est alors une anomalie d'adhésion, de sécrétion ou d'agrégation.

Le traitement des accidents hémorragiques est substitutif, il consiste en une transfusion de plaquettes. La corticothérapie peut être utile dans le traitement de l'hémorragie. Dans certaines thrombopathies modérées, les perfusions de desmopressine peuvent permettre un raccourcissement du temps de saignement. (54)

### **2.2. Les thrombopathies constitutionnelles**

Les thrombopathies constitutionnelles sont héréditaires. Ce sont des affections rares où la recherche d'une consanguinité des parents apporte un argument au diagnostic.

Elles sont caractérisées par la fréquence des hémorragies muqueuses, des ménométrorragies et par la rareté d'un purpura pétéchial. (54)

Les principales thrombopathies constitutionnelles actuellement connues sont les suivantes:

- ***La dystrophie thrombocytaire de Bernard et Soulier***

Sa transmission se fait selon un mode autosomal récessif. Cette pathologie est due à l'absence de la glycoprotéine plaquettaire Gp Ib qui constitue le récepteur du facteur Willebrand et qui est donc indispensable à l'adhésion plaquettaire. (26, 54)

- ***La thrombasthénie de Glanzmann***

Elle est transmise selon le mode autosomal récessif. Elle est due à l'absence du complexe glycoprotéique membranaire Gp IIb/IIIa, récepteur du fibrinogène. On a donc une absence d'agrégation plaquettaire dans la thrombasthénie de Glanzmann. (26, 54)

- ***Les anomalies de la sécrétion plaquettaire***

Ces anomalies sont plus fréquentes que les deux précédentes, mais les syndromes hémorragiques sont plus modérés dans ces cas d'anomalies de sécrétion plaquettaire. C'est essentiellement la sécrétion d'ADP qui est concernée. (26, 54)

- ***Le syndrome de Scott***

Cette thrombopathie est caractérisée par une altération des fonctions procoagulantes plaquettaires, causée par un remaniement phospholipidiques à la surface de la plaquette. (26, 54)

### **2.3. Les thrombopathies acquises**

Elles sont le plus souvent causées par des prises médicamenteuses mais sont parfois associées à certaines maladies. (54)

- ***Les thrombopathies acquises médicamenteuses***

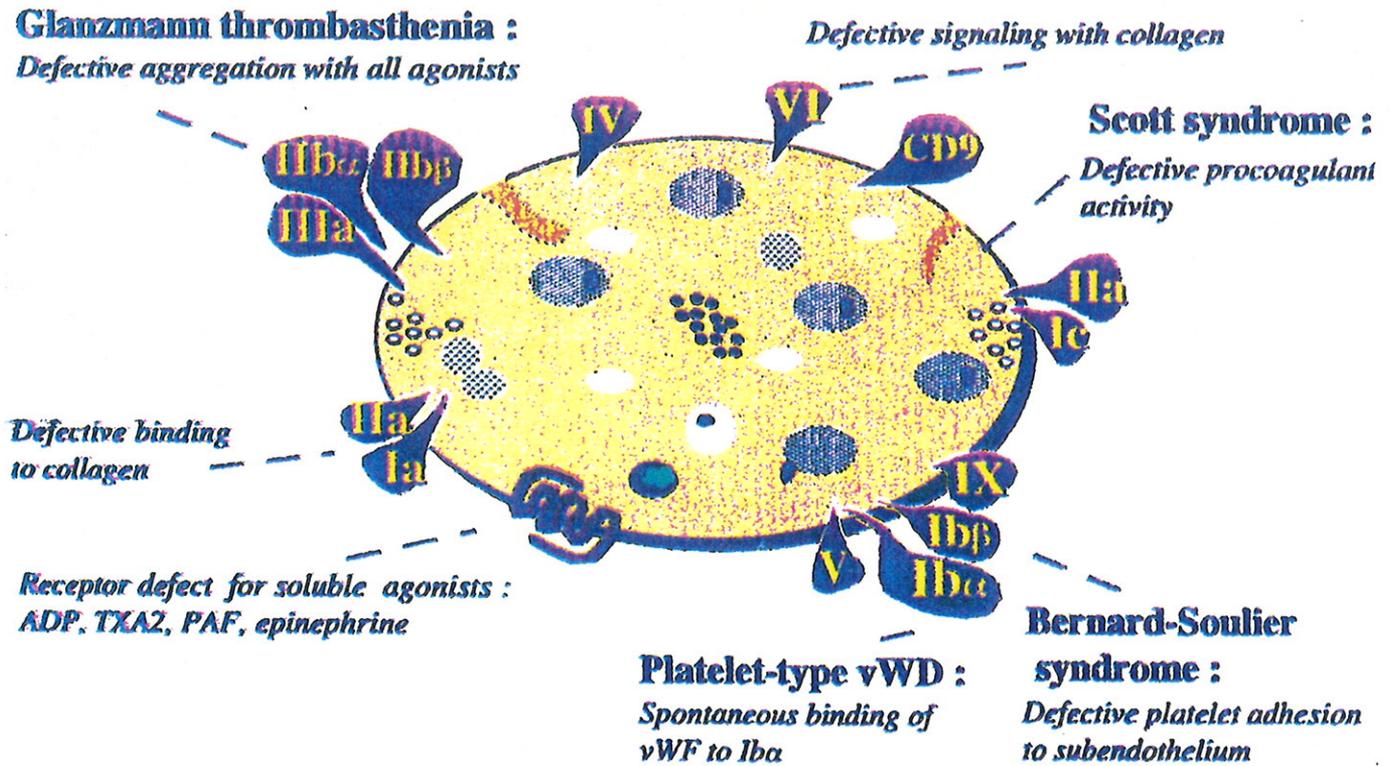
De nombreux médicaments inhibent les fonctions plaquettaires tels que l'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui bloquent la formation de thromboxane A<sub>2</sub> nécessaire à l'activation plaquettaire.

La pénicilline G à forte dose est également susceptible d'altérer les fonctions plaquettaires de même que le dextran et certains agents antiplaquettaires utilisés dans la prévention des thromboses artérielles (ticlopidine, dipyridamole). ( 54)

- *Les thrombopathies acquises associées à d'autres maladies.*

On observe des thrombopathies au cours des syndromes myéloprolifératifs, des dysglobulinémies, des anémies réfractaires, de l'insuffisance rénale et des cardiopathies congénitales. La mise en évidence de ces thrombopathies n'a pas d'intérêt démontré pour estimer le risque hémorragique. ( 54)

## DEFECTS INVOLVING SURFACE CONSTITUENTS



**Figure 6:** les principales thrombopathies constitutionnelles schématisées sur une membrane plaquettaire

## 2. LA THROMBASTHENIE DE GLANZMANN

La thrombasthénie de Glanzmann est une pathologie plaquettaire hémorragique congénitale due à une absence d'agrégation plaquettaire causée par des anomalies quantitatives ou qualitatives du complexe Gp IIb/IIIa.

La maladie a été décrite pour la première fois en 1918 par un pédiatre suisse, E. GLANZMANN, qui identifia un groupe de patients avec des symptômes hémorragiques et une thrombasthénie héréditaire. (16)

L'association de cette maladie avec les complexes Gp IIb/IIIa a été mise en évidence lorsque NURDEN et CAEN d'une part et PHILLIPS d'autre part ont découverts que les plaquettes des patients atteints étaient déficientes en sous-unités Gp IIb et Gp IIIa. (38, 40)

On peut classer les thrombasthénies de Glanzmann en différents types: (37)

- le type I, le plus fréquent, correspond à un déficit majeur avec moins de 5% de Gp IIb/IIIa résiduelle, un fibrinogène intraplaquettaire quasiment absent, et pas de rétraction du caillot.

- le type II, qui présente 5 à 25% de Gp IIb/IIIa résiduelle, un fibrinogène intraplaquettaire en partie déficient et une rétraction partielle du caillot.

- les variants, où l'anomalie de Gp IIb/IIIa n'est pas quantitative mais qualitative. Le taux de Gp IIb/IIIa est compris entre 50 et 100% mais le complexe ne peut se lier au fibrinogène soit parce qu'il existe une anomalie structurale d'un site actif, soit parce que le complexe est instable ou encore parce qu'il n'a pas subi les transformations nécessaires à son activation.

Dans ce groupe des variants, la rétraction du caillot est très variable, elle peut être absente comme tout à fait normale, et donc les syndromes hémorragiques sont bénins à sévères. (36)

## **2.1. Aspect génétique de la maladie**

L'absence d'expression ou la modification structurale du complexe Gp IIb/IIIa est d'origine génétique. Ce complexe est constitué de deux sous-unités: la GpIIb et la GP IIIa. L'anomalie génétique porte sur l'expression de l'une ou l'autre glycoprotéine.

Le gène codant pour la Gp IIb mesure 17 kb et contient 30 exons, et celui codant pour la Gp IIIa mesure 65 kb et comporte 15 exons. Ces deux gènes sont localisés sur le chromosome 17. (37)

La maladie, de transmission autosomale récessive s'exprime essentiellement chez les populations où la consanguinité est élevée, plusieurs membres d'une même famille étant généralement affectés: c'est le cas de la population gitane en France. Le sujet atteint est homozygote, la maladie lui étant transmise par ses parents tous deux hétérozygotes et non malades. Il existe toutefois des cas isolés de la thrombasthénie de Glanzmann où l'origine de la maladie vient de mutations spontanées sur les mêmes gènes parentaux: on parle d'hétérozygotes composites. ( 36)

Les techniques actuelles permettent l'étude des anomalies génétiques des patients présentant une thrombasthénie de Glanzmann. Pour l'instant, les anomalies du type II ne sont pas décrites. (37)

- ***Anomalies génétiques dans le type I***

Les anomalies sont hétérogènes, elles portent soit sur Gp IIb, soit sur Gp IIIa, conduisant à une anomalie de synthèse de l'une ou l'autre de ces glycoprotéines. Quelle que soit la glycoprotéine touchée par l'anomalie, il n'y a pas d'expression à la surface plaquettaire, car c'est uniquement sous forme de complexe que peuvent s'exprimer Gp IIb et Gp IIIa dans la membrane. (37)

Concernant la Gp IIb, les anomalies sont fréquemment des délétions: l'anomalie affectant la population gitane en France implique le domaine transmembranaire de la Gp IIb: il s'agit d'une délétion de 8 pb au niveau de l'exon 15. ayant pour conséquence la substitution d'une base G en A en position 9263 du DNA génomique. Cette substitution

conduit à l'expression d'une Gp IIb tronquée qui ne permet pas l'expression d'un complexe Gp IIb/IIIa. Cette protéine tronquée contiendrait le signal peptide et les quatre domaines de fixation du calcium mais la dernière partie du domaine extracytoplasmique ainsi que les domaines transmembranaires et cytoplasmiques seraient manquants. (46)

De nombreuses autres anomalies ont été étudiées sur le gène de la Gp IIb, entre autres une délétion de 13 pb au niveau de l'exon 4 chez des familles arabes. (37)

Pour la Gp IIIa, l'anomalie la plus fréquente est une délétion de 11 pb au niveau de l'exon 12. Cette anomalie a été observée chez six familles de juifs irakiens. (37)

- ***Anomalies génétiques dans le groupe des variants***

Dans ce groupe des variants, la Gp IIb/IIIa est synthétisée normalement mais sa fonction de récepteur au fibrinogène est altérée.

Les anomalies actuellement décrites sont des mutations portant sur des domaines de la Gp IIb/IIIa directement impliqués dans la fixation du fibrinogène à la glycoprotéine, ou contribuant à la conformation structurale de la liaison. (12)

## **2.2. Diagnostic de la maladie**

### ***2.2.1. Aspects cliniques***

La clinique est caractérisée par des saignements abondants, surtout d'origine muqueuse. Ce syndrome hémorragique se manifeste dès la naissance par un purpura, des épistaxis, des gingivorragies. Les hémorragies digestives chroniques entraînent une carence martiale profonde. Les ménométrorragies sont très fréquentes et souvent graves, on propose dès les premières règles un traitement oestroprogestatif et éventuellement des antifibrinolytiques. Les accouchements sont également responsables de saignements importants. Les extractions dentaires sont généralement hémorragiques.

Le plus souvent, les grandes manifestations hémorragiques s'estompent chez l'adulte, cependant, l'anémie ferriprive persiste chez la plupart des patients, ceci témoignant de saignements occultes. (18, 37)

### **2.2.2. Aspects biologiques**

La thrombasthénie de Glanzmann est facile à diagnostiquer par la biologie:

- Le nombre de plaquettes est normal. (37)

- Le temps de saignement est allongé (37). On peut réaliser un TS à l'avant-bras (méthode d'Ivy) mais l'utilisation de cette méthode est aujourd'hui de plus en plus délaissée.

- En effet, l'utilisation in-vitro du platelet function analyseur (PFA-100) est proposée pour remplacer la réalisation d'un TS dans le diagnostic des troubles de l'hémostase. (26, 5)

Le PFA-100 est le seul dispositif d'exploration rapide des fonctions plaquettaires autorisé en France. Il conduit à une méthode in-vitro simple et rapide étudiant globalement les fonctions plaquettaires au cours de l'hémostase primaire. Les résultats exprimés sont exploitables pour les enfants et les nouveaux-nés. ( 6, 26)

Le PFA-100 se révèle être un excellent outil de diagnostic de par sa grande sensibilité de détection des dysfonctionnements plaquettaires. Il est particulièrement performant dans les diagnostics de maladie de Willebrand et de thrombasthénie de Glanzmann. En effet, le dispositif PFA-100 approche les 100% de sensibilité vis à vis de ces deux troubles de l'hémostase. (19, 51)

- Le changement de forme plaquettaire lié à l'activation est normal de même que la sécrétion. (26, 37)

- L'agrégation plaquettaire est nulle. Les tests d'agrégation sont réalisés en première intention avec un plasma riche en plaquettes préparé par centrifugation lente de sang total anticoagulé. Le sang total est recueilli sur citrate, dans les conditions habituelles pour les études de la coagulation. (26, 37)

On utilise pour stimuler l'agrégation plaquettaire, des inducteurs physiologiques tels que l'ADP, le collagène, l'acide arachidonique, l'adrénaline, la thrombine. Quel que soit l'inducteur utilisé, les plaquettes ne s'agrègent pas entre elles. (figures 7 et 8). La ristocétine, qui n'est pas un activateur plaquettaire physiologique, provoque l'agglutination des plaquettes par la fixation du facteur von Willebrand plasmatique à la Gp Ib plaquettaire. (figure 9)

L'absence d'agrégation quel que soit l'inducteur, mais avec persistance d'un changement de forme et d'une agglutination en présence de ristosétine est très évocatrice d'une thrombasthénie de Glanzmann. (26, 37)

- Enfin, la rétraction du caillot est anormale ou nulle. (26, 37)

La réalisation et l'interprétation des examens d'hémostase présentent des difficultés en pédiatrie, liées aux particularités physiologiques chez l'enfant. Le prélèvement lui-même constitue un problème chez le nouveau-né, il est souvent difficile d'obtenir un volume de sang suffisant. (22)

D'autre part, pour déterminer le type de la thrombasthénie de Glanzmann, on utilise différentes technologies qui permettent l'étude qualitative et quantitative des complexes GpIIb/ IIIa membranaires:

- La cytométrie en flux permet d'explorer les glycoprotéines plaquettaires en utilisant des anticorps monoclonaux et des anticorps marqués avec un fluorochrome. Cette technique a l'avantage d'utiliser des quantités minimales de sang. (26, 37)

On peut tester les plaquettes au repos et après activation par le TRAP ( thrombin receptor activation peptide)

On réalise l'immuno-marquage qui consiste à mettre en contact l'échantillon de plaquettes avec des anticorps anti-Gp IIb/IIIa couplés à une Ig fluorescente. Ces anticorps vont se fixer sur tous les sites Gp IIb/IIIa présents sur les membranes plaquettaires. La population plaquettaire est ensuite étudiée en cytométrie en flux. A l'aide de la moyenne d'intensité de fluorescence des plaquettes, on peut évaluer le nombre de sites Gp IIb/IIIa de chaque plaquette, avant et après activation par le TRAP.

On réalise la même technique avec un échantillon de sang témoin, prélevé sur un sujet non thrombasthénique. La valeur moyenne de fluorescence plaquettaire et la valeur de référence du témoin sont traduites en nombre de sites Gp IIb/IIIa par plaquette grâce à une courbe de calibration. En comparant les nombre de sites Gp IIb/IIIa plaquettaire du sujet à diagnostiquer et du témoin, on peut donc déterminer si le sujet est atteint d'une thrombasthénie de Glanzmann sous forme homozygote, sous forme hétérozygote, ou non atteint. (figures 10 et 11)

- l'analyse des chaînes séparées de Gp IIb et de GpIIIa est effectuée par électrophorèse en gel de polyacrylamide. (37)

- l'analyse des extraits de plaquettes solubilisées par détergents non ioniques est réalisée en immunoelectrophorèse croisée en utilisant des anticorps monoclonaux marqués à l'I<sup>125</sup> dans un gel intermédiaire. (37)

- les tests de liaison aux plaquettes d'anticorps monoclonaux marqués à l'I<sup>125</sup> visent à quantifier chacune des chaînes ou bien le complexe Gp IIb/IIIa, selon l'anticorps utilisé. (37)

Le diagnostic prénatal de la thrombasthénie de Glanzmann peut être réalisé lorsqu'il existe des antécédents familiaux. Ce diagnostic consiste à rechercher d'éventuelles mutations chromosomiques à partir d'échantillons de sang fœtal obtenus par cordocentèse. (12)

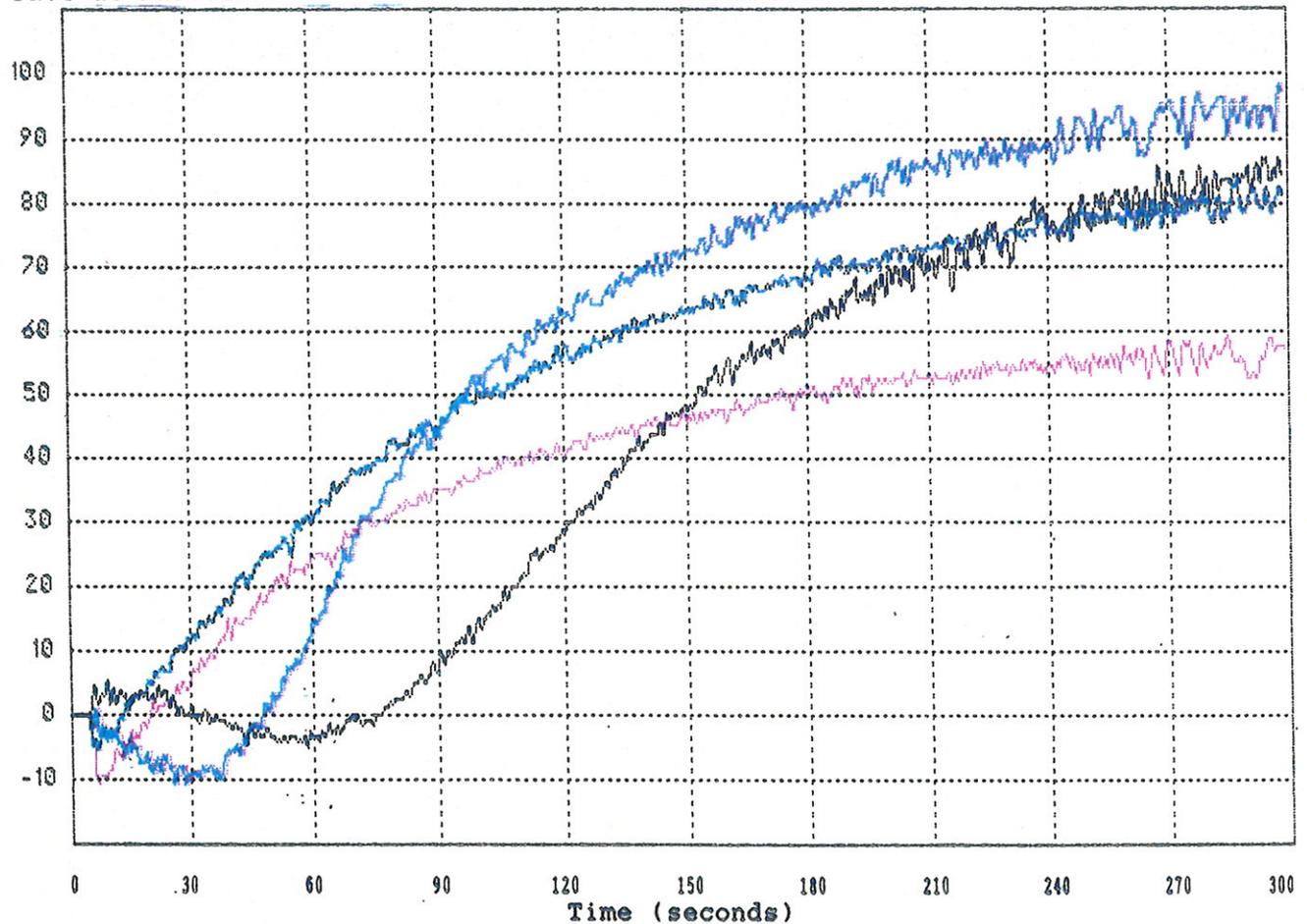
PACKS-4 PATIENT REPORT  
C.H.U DUPUYTREN  
LABORATOIRE D HEMATOLOGIE  
LIMOGES

Platelet Aggregation Assays

10:51

7-30-200

Nom : No Travail :  
Prenom : Service :  
Date de Naissance : Plaquette PRP :



- ch. 1: ADP à 10 µM/ml
- ch. 2: ADP à 5 µM/ml
- ch. 3: COLL à 10 µg/ml
- ch. 4: COLL à 5.0 µg/ml

**Figure 7: agrégation plaquettaire par inducteurs physiologiques chez un sujet témoin non atteint**

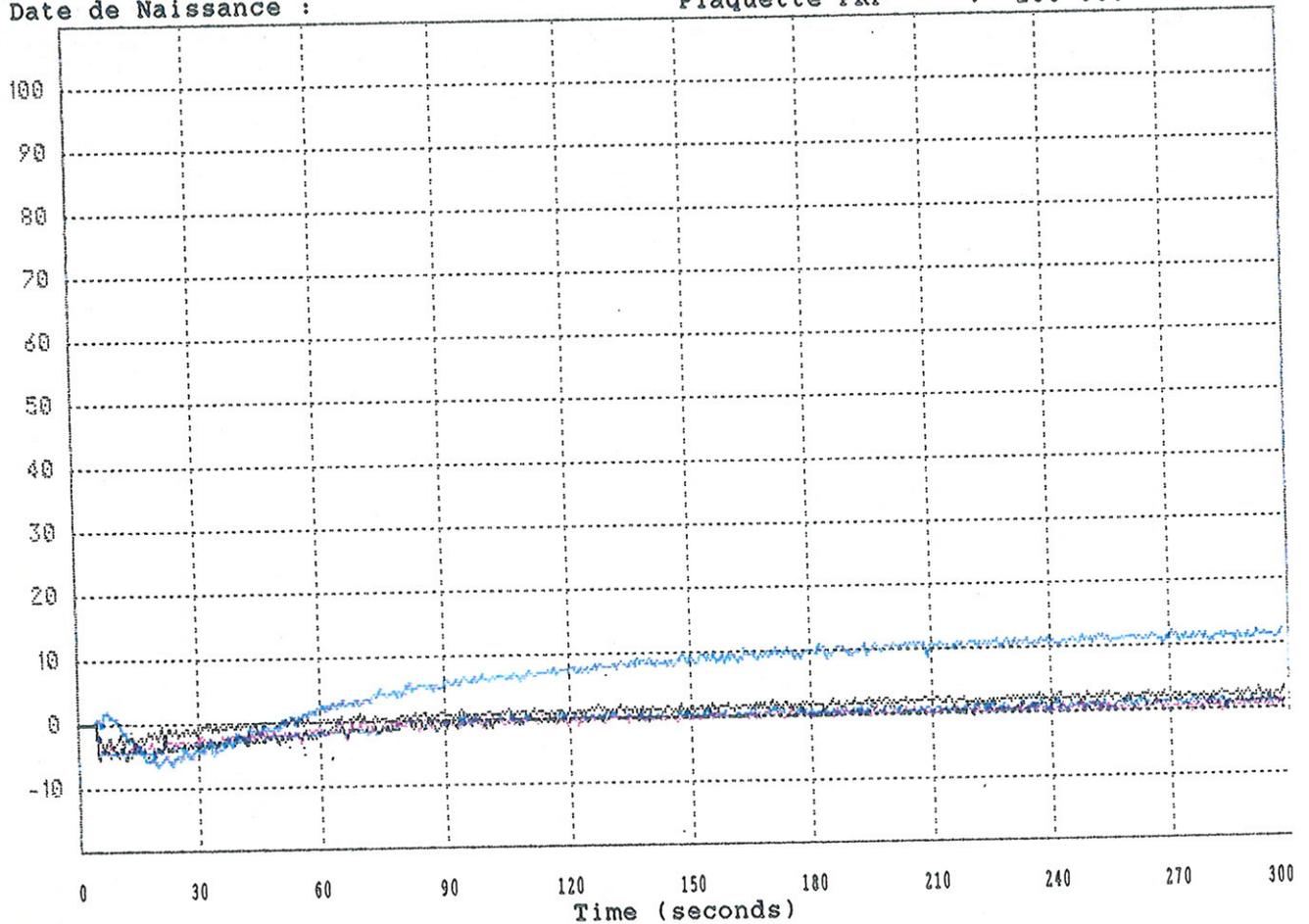
PACKS-4 PATIENT REPORT  
C.H.U DUPUYTREN  
LABORATOIRE D HEMATOLOGIE  
LIMOGES

Platelet Aggregation Assays

12:37

11-26-200

Nom :  
Prenom :  
Date de Naissance :  
No Travail :  
Service :  
Plaquette PRP : 200 000



ch. 1: ADP à 20  $\mu$ M/ml

ch. 2: ADP à 10  $\mu$ M/ml

ch. 3: COLL à 10  $\mu$ g/ml

ch. 4: ADP à 5.0  $\mu$ g/ml

**Figure 8 : agrégation plaquettaire par inducteurs physiologiques chez un sujet atteint de thrombasthénie de Glanzmann.**

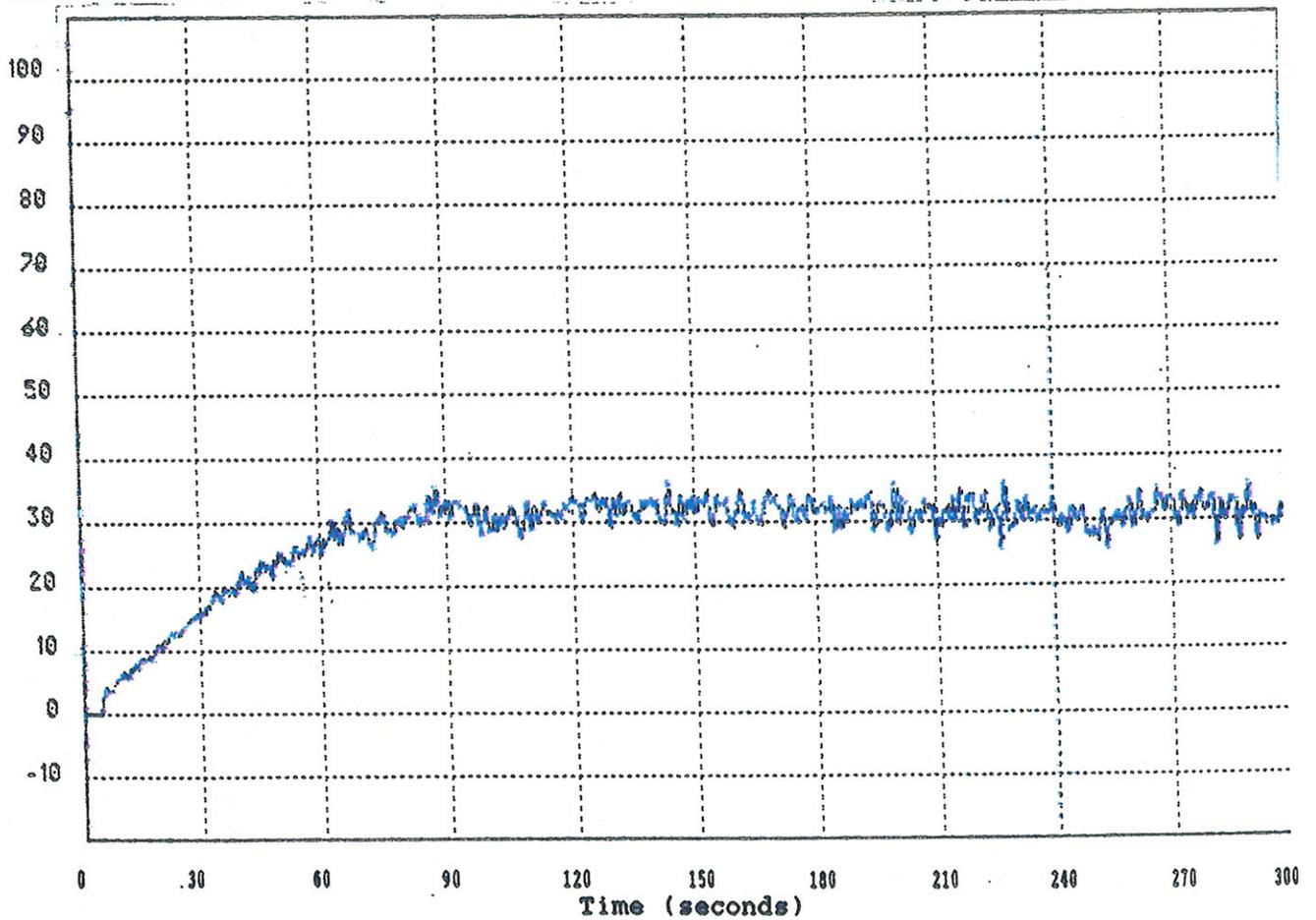
PACKS-4 PATIENT REPORT  
C.H.U DUPUYTREN  
LABORATOIRE D HEMATOLOGIE  
LIMOGES

Platelet Aggregation Assays

10:51

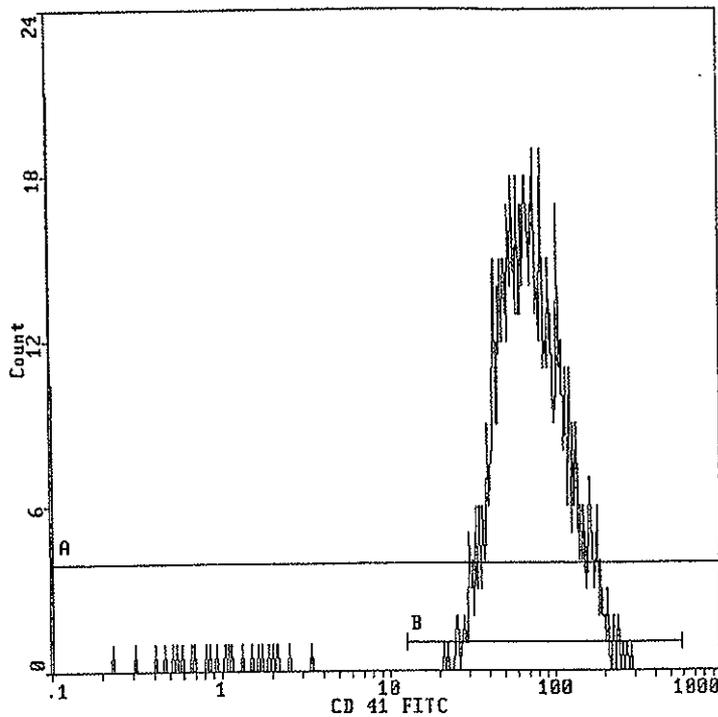
7-30-200

Nom :  
Prenom :  
Date de Naissance :  
No Travail :  
Service :  
Plaquette PRP :



ch. 1: RIS à 1,5 mg/ml

**Figure 9:** agrégation plaquettaire à la ristocétine chez un sujet atteint de thrombasthénie de Glanzmann

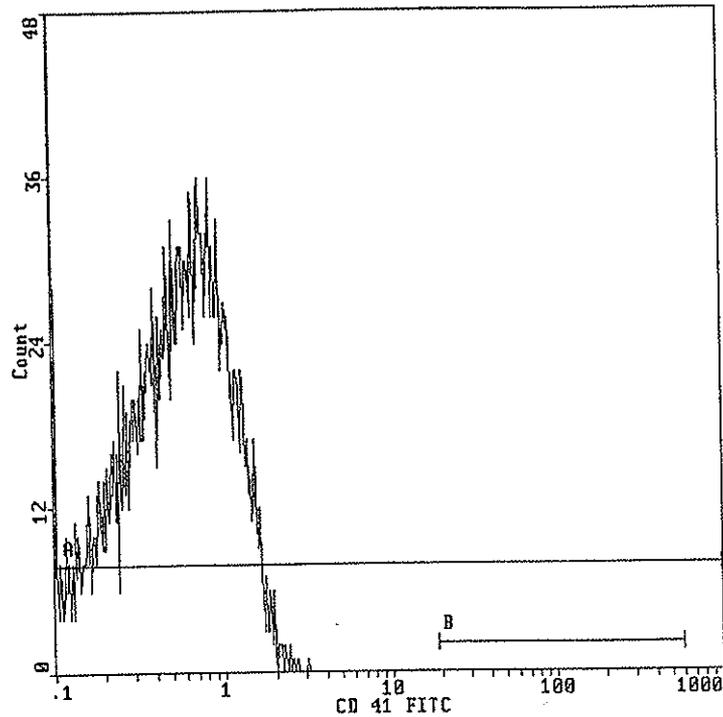


ats: Not Normalized, Listgating: Disabled

Hist	Region	ID	%	Count	Mn X	Md X	PkPosX	PkCnt	HPCV	Min	Ma
2	A	A	100	2387	53.8	70.1	0.102	42	0.00	0.102	100
	B	B	93.3	2226	75.2	73.3	72.1	24	4.44	12.9	602

**Figure 10: Moyenne d'intensité de fluorescence plaquettaire des Gp IIb/IIIa chez sujet témoin non atteint**

On observe en cytométrie en flux une intensité de fluorescence normale des sites Gp IIb/IIIa après l'étape d'immuno-marquage. Le nombre de sites Gp IIb/IIIa par plaquette est évalué grâce à une courbe de calibration à 148 184.



Stats: Not Normalized, Listgating: Disabled

Hist	Region ID	%	Count	Mn X	Md X	PkPosX	PkCnt	HPCV	Min	Max
2	A A	100	9143	0.304	0.321	0.102	3163	0.00	0.102	100
	B B	0.00	0	****	****	****	**	**	19.2	602.

**Figure 11: Moyenne d'intensité de fluorescence plaquettaire des Gp IIb/IIIa chez un sujet atteint de thrombasthénie de Glanzmzann**

Suite à l'étape d'immuno-marquage, on observe en cytométrie en flux que les plaquettes ne fluorescent pas. Le nombre de sites Gp IIb/IIIa par plaquette est évalué à 104.

### **3. TRAITEMENT**

Le seul traitement réellement efficace des complications hémorragiques de la thrombasthénie de Glanzmann était jusqu'à présent la transfusion plaquettaire, mais récemment un nouveau traitement, consistant en l'administration de NOVOSEVEN<sup>®</sup>, a montré cliniquement son efficacité.

#### **3.1. La transfusion de plaquettes**

Les transfusions plaquettaires sont prescrites à titre curatif lors d'un syndrome hémorragique mais également à titre prophylactique si un geste chirurgical s'impose. Les recommandations courantes sont d'administrer  $0,5 \times 10^{11}$  plaquettes par 10 kg de poids corporel. On peut utiliser deux types de concentrés plaquettaires:

- le concentré de plaquettes standard (CPS), obtenu par centrifugation d'un prélèvement de sang total. Son contenu en plaquettes est faible ( $0,5 \times 10^{11}$  plaquettes); pour obtenir une dose thérapeutique, il faut pooler plusieurs unités, issues d'autant de donneurs, ceci augmentant le risque d'immunisation HLA et de transmission d'agents infectieux.

- le concentré de plaquettes d'aphérèse (CPA), obtenu par aphaérèse à l'aide d'un séparateur unique de cellules à partir du sang d'un donneur unique. Le contenu en plaquettes varie de 2 à  $6 \times 10^{11}$ , il est dans ce cas suffisant pour obtenir une dose thérapeutique.

L'utilisation du CPA est largement préférée au CPS pour son meilleur rendement et sa meilleure sécurité transfusionnelle. (18, 24)

Les concentrés plaquettaires sont des produits sanguins labiles (PLS). Afin d'assurer la sécurité du receveur, les dons de sang sont soumis à des contrôles biologiques. Un dépistage des maladies transmissibles est réalisé: recherche des anticorps anti-VIH 1 et 2, anti-HTLV 1 et 2, anti-hépatite C, de l'antigène HBs, des anticorps anti-HBc, des anticorps

antipaludéens, dépistage de la syphilis et dosage des ALAT ( alanine-amino-transférase). On effectue également des tests d'immuno-hématologie: groupage sanguin ABO, rhésus, recherche des agglutinines irrégulières. (24)

La distribution de concentrés plaquettaires et d'une façon générale des PLS se fait sur prescription médicale apportant l'identité précise du receveur, son âge et un maximum de renseignements cliniques. L'ordonnance doit être accompagnée du groupage sanguin pour compatibilité ABO, du poids et de la numération plaquettaire du patient, des résultats de la recherche des anticorps anti-HLA s'il y a lieu. Au moment de la distribution, l'établissement de transfusion sanguine établit la « fiche nominative de distribution » pour la traçabilité et vérifie le produit. Les concentrés plaquettaires transfusés seront notés dans le dossier du patient ainsi que les éventuels problèmes rencontrés lors de l'acte transfusionnel. (18, 24)

Le risque majeur de la transfusion plaquettaire est celui de l'allo-immunisation, responsable d'un état réfractaire, rendant les transfusions inefficaces. Il existe un risque d'allo-immunisation anti-HLA, mais également un risque d'allo-immunisation anti-Gp IIb/IIIa: les patients s'immunisent contre les complexes Gp IIb/IIIa présents sur les plaquettes transfusées, rendant toute transfusion nouvelle inefficace. On s'efforce donc d'utiliser des concentrés plaquettaires HLA, ABO et Rh compatibles déleucocytés et, si possible, on utilisera le sang d'un parent hétérozygote pour la thrombasthénie de Glanzmann puisqu'il contiendra moins de complexes Gp IIb/IIIa, limitant alors le risque d'allo-immunisation. (18, 37)

### **3.2. Un nouveau traitement: le NOVOSEVEN®**

Le NOVOSEVEN® est le facteur VII activé recombinant. Ce n'est pas à proprement parlé un médicament dérivé du sang (23) puisqu'il n'est pas obtenu à partir du plasma humain, mais par génie génétique. Ce médicament est inscrit sur liste I et il est réservé à l'usage hospitalier. (50)

#### ***3.2.1. Procédés de fabrication***

La fabrication des médicaments recombinants met en oeuvre trois étapes: l'obtention de la protéine, sa purification, et la sécurisation de la préparation. (44)

- ***Obtention de la protéine***

Le gène du FVII est situé chez l'homme sur le chromosome 13. Il est identifié puis isolé à partir d'une banque de gènes hépatiques. (35)

Ce gène est alors recombiné dans un vecteur qui lui servira de véhicule. Ce vecteur recombinant est un plasmide, c'est à dire un élément d'ADN circulaire double brin non chromosomique que l'on trouve dans certaines bactéries. (10)

Le plasmide est ensuite introduit dans des cellules de hamster (BHK) qui vont alors fabriquer de grandes quantités de la protéine désirée, en l'occurrence le facteur VII. On obtient une préparation riche en la protéine souhaitée, mais renfermant encore un certain nombre d'impuretés. (44, 48)

- ***Purification***

La purification de la préparation obtenue associe deux types de chromatographie: la chromatographie échangeuse d'ions et la chromatographie d'immunoaffinité qui met en jeu des interactions spécifiques antigènes-anticorps. Au cours des chromatographies par échanges d'ions, le rFVII s'autoactive en rFVIIa, le produit final. A l'issue de cette étape, la préparation protéique est la plus pure possible. (35, 44, 48)

- **Sécurisation**

IL est accepté qu'un produit recombinant présente moins d'inconnus et de risques de transmission virale qu'un « vrai » médicament dérivé du sang mais les produits recombinants ne sont pas a priori dénués de tout risque de transmission virale. Il faut prendre en compte la sécurité virale de chaque produit biologique (lignée cellulaire, milieux de culture, réactif d'origine animale). (2, 21)

Dans le cas du NOVOSEVEN<sup>®</sup>, la méthode de sécurisation est une méthode d'inactivation virale par détergent, consistant en un traitement pendant plus de 30 minutes par du Tripton X-100 à 0,1%. (35, 44, 48)

Le NOVOSEVEN<sup>®</sup> fait partie des recombinants qui n'utilisent aucun produit d'origine humaine tout au long de sa production. Néanmoins, on ne peut pas garantir une sécurité absolue puisque le médicament est susceptible de contenir à l'état de traces des impuretés d'origine animale (hamster, bovine, murine). Cela explique pourquoi la traçabilité vis à vis des médicaments dérivés du sang s'applique aussi en pratique à tous les recombinants, l'élément traceur du médicament étant son numéro de lot. De plus, une vigilance particulière doit être exercée et tout évènement indésirable doit être déclaré aux structures adéquates. (44, 48)

### **3.2.2. Mode d'action**

Le Facteur VII activé recombinant (rFVIIa), aux doses thérapeutiques utilisées, active directement le facteur X en facteur Xa localement au niveau des plaquettes activées, permettant alors de générer des quantités importantes de thrombine, même en l'absence de facteur VIII ou de facteur IX.

L'un des faits importants est que cette action du rFVIIa reste localisée au niveau de l'agrégat plaquettaire, lui-même localisé au niveau de la plaie, à l'endroit où a commencé l'initiation de la coagulation par la formation du complexe facteur VII activé-facteur tissulaire. (34)

### **3.2.3. Indication et utilisation du NOVOSEVEN® dans le cadre de l' AMM**

Le NOVOSEVEN® est indiqué dans les accidents hémorragiques et accidents chirurgicaux, chez les patients ayant une hémophilie constitutionnelle ou acquise, avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs de coagulation VIII ou IX de titre > 10 unités Bethesda (UB), ou chez les patients avec un titre inhibiteur < 10 UB chez lesquels une forte réponse anamnésique au facteur VIII ou IX est prévisible. C'est à ce jour la seule indication thérapeutique figurant au dossier d'autorisation de mise sur le marché. **(36, 50)**

L'hémophilie est une maladie hémorragique constitutionnelle de transmission récessive liée au chromosome X. Elle se caractérise par un déficit en facteur VIII dans l'hémophilie A et en facteur IX pour l'hémophilie B. La cascade de la coagulation ne peut donc avoir lieu normalement. Le traitement consiste habituellement en l'administration de facteur VIII ou de facteur IX, d'origine humaine ou recombinante, selon le type de l'hémophilie. Mais, au bout de quelques perfusions de ces facteurs, certains patients développent des inhibiteurs. Ces inhibiteurs sont des allo-anticorps dirigés contre les facteurs antihémophiliques humains (FAH). Lorsque ces inhibiteurs sont présents à des quantités > 10 UB, l'administration des FAH VIII ou IX devient inefficace, la cascade de la coagulation n'est pas rétablie. Dans ce cas, l'utilisation du facteur VIIa (et donc du NOVOSEVEN®) permet d'activer directement le facteur X, ce qui conduit à l'obtention de thrombine puis de fibrine. **(11)**

Le NOVOSEVEN® se présente sous forme de poudre et de solvant pour solution injectable. La préparation est à reconstituer avant l'administration. Une dose initiale de 4,5 KUI (90µg) par kilo de poids corporel en bolus intraveineux est recommandée. Une dose de 3 à 6 KUI (60-120µg) par kilo de poids par injection peut être administrée après la dose initiale en fonction du type et de la sévérité de l'hémorragie ou de l'intervention chirurgicale.

Le médicament ne présente aucune interaction médicamenteuse et ne possède qu'une seule contre-indication: une hypersensibilité connue aux protéines de souris, de hamster ou de boeuf.

### 3.2.4. Utilisation du NOVOSEVEN® dans la thrombasthénie de Glanzmann

Nous avons vu précédemment que les transfusions plaquettaires étaient un traitement efficace des manifestations hémorragiques de la thrombasthénie de Glanzmann. Mais, ce traitement peut induire une immunisation anti-Gp IIb/IIIa et anti-HLA. Dans de telles conditions, l'utilisation du NOVOSEVEN® dont l'efficacité et la tolérance ont été démontrées dans le traitement des hémophilies représente une nouvelle alternative. ( 8)

En effet, d'après certaines publications (30, 47, 49, 53), il apparaît que le facteur VII activé recombinant peut être utilisé dans les circonstances suivantes:

- Chez les patients possédant des anticorps dirigés contre les glycoprotéines membranaires des plaquettes, le traitement par transfusions plaquettaires est inefficace, il ne permet pas d'arrêter les saignements ni de les prévenir en cas d'intervention chirurgicale. Le facteur VIIa peut s'avérer être, dans quelques cas, la seule alternative thérapeutique.

- Les patients qui n'ont pas développé d'anticorps sont normalement traités par transfusions plaquettaires, mais lorsqu'un saignement résiste aux soins locaux, l'utilisation du facteur VIIa peut permettre d'éviter la transfusion plaquettaire. Ainsi, on limite le risque de développement d'anticorps anti- HLA ou anti Gp IIb/IIIa et le risque de transmission virale.

En 1996, TENGORN fut le premier à rapporter la réussite du NOVOSEVEN® dans le traitement de sévères épistaxis chez un garçon atteint de thrombasthénie de Glanzmann. (49)

Depuis ce jour, d'autres cas prouvant l'efficacité du rFVIIa dans des conditions similaires ont été publiés:

- Au Canada, l'équipe de POON a utilisé du rFVIIa associé à des antifibrinolytiques chez trois enfants atteints de thrombasthénie de Glanzmann, pour traiter au total 17 épisodes hémorragiques et un geste chirurgical. Les quantités nécessaires de rFVIIa pour arrêter les saignements étaient fonctions de la sévérité de l'hémorragie. On a pu observer le succès de l'association du rFVIIa avec des agents antifibrinolytiques concernant la prophylaxie chirurgicale et 16 des 17 épisodes hémorragiques traités. Un saignement a

nécessité une supplémentation plaquettaire. Il est ici mis en évidence que l'emploi du rFVIIa est une alternative intéressante à la transfusion plaquettaire. (42)

- MUSSO et ses collaborateurs ont rapportés l'utilisation du NOVOSEVEN® chez un homme de 43 ans, atteint de thrombasthénie de Glanzmann, qui présentait un lymphome à grandes cellules. Ce patient a été hospitalisé en urgence pour hématomèse et méléna, une anémie sévère, une leucopénie et une thrombocytopenie, cinq mois après sa dernière cure de chimiothérapie. Il a été immédiatement perfusé avec des concentrés plaquettaires et de l'acide tranexamique pour arrêter les saignements avec cinq unités de culots globulaires. L'examen tomographique abdominal a montré des lésions parenchymateuses dans le foie et la rate et un trou dans le mésentère. On a observé à l'endoscopie gastroduodénale des micro-ulcères muqueux au niveau de la partie inférieure de l'oesophage, de l'estomac et du duodénum. Suite à la persistance de l'hématomèse et du méléna, il a été décidé de perfuser de la desmopressine avec des agents antifibrinolytiques. Malgré d'autres traitements coagulants, d'autres concentrés plaquettaires, le taux d'hémoglobine restait très bas. Grâce aux connaissances concernant le rFVIIa et sa probable efficacité en cas de troubles plaquettaires, il a été donné au patient une dose de charge de NOVOSEVEN® suivie de perfusions continues. Les saignements se sont alors arrêtés 24 heures après le début du traitement. Il ressort de cette expérience clinique que le rFVIIa peut être utile à l'obtention de l'hémostase lors de saignements diffus causés par des dommages tissulaires. (31)

- Le NOVOSEVEN® a été également employé dans d'autres thrombopathies: un patient atteint du syndrome de Bernard et Soulier et un patient présentant une pathologie de pseudo- Willebrand ont ainsi été traités avec succès. (41)

Des informations supplémentaires émergeant d'autres cas doivent être collectées, afin d'approfondir nos connaissances concernant l'efficacité et la sécurité du rFVIIa dans les différents types et sévérités de saignements (utilisation préventive ou curative, chirurgie, saignements muqueux ou non). (8)

De toute façon, l'efficacité et la sécurité du rFVII doivent être établies dans une plus grande population de patients présentant des troubles plaquettaires mais chez qui la voie de la coagulation est normale. Les troubles plaquettaires congénitaux sont rares et il paraît invraisemblable qu'un centre ou une région puisse avoir un nombre suffisant de patients

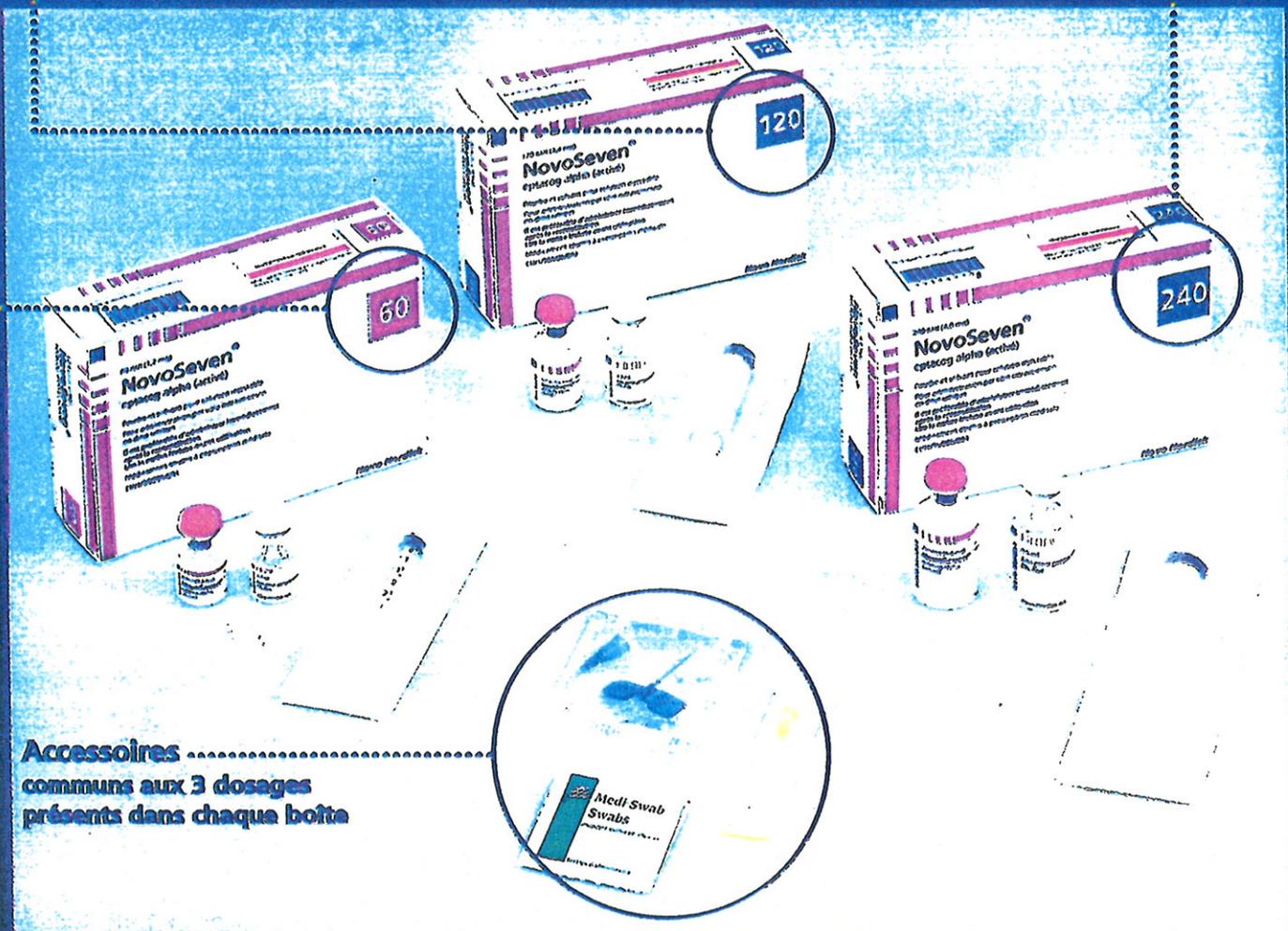
pour une étude officielle. POON et son équipe proposent alors l'établissement d'un registre des troubles plaquettaires traités par le rFVIIa, afin de recueillir des données sur la sécurité et l'efficacité du NOVOSEVEN®. (41)

Ce registre international « International registry on rFVIIa and congenital platelet disorders » a été mis en place le 29 janvier 1999. Les cliniciens sont invités à participer à ce registre en envoyant leurs propres données sur leurs patients atteints de troubles plaquettaires traités par le rFVIIa. Cette collecte d'informations permet d'évaluer réellement l'efficacité et la sécurité du médicament, ainsi que de tenter de définir un schéma thérapeutique pour ces patients présentant des anomalies plaquettaires.

Chaque dosage est repéré par un code couleur spécifique facilitant ainsi l'identification de chacun :

- rouge pour 60 KUI (1,2 mg)
- bleu clair pour 120 KUI (2,4 mg)
- bleu foncé pour 240 KUI (4,8 mg)

Même format de conditionnement pour les 3 dosages



Accessoires communs aux 3 dosages présents dans chaque boîte

Un microperfuseur de 23G complète désormais les accessoires joints aux flacons (1 seringue stérile à embout luer-lock, 1 aiguille stérile, 2 tampons d'alcool)  
Cf Résumé des caractéristiques du produit ci-joint

Figure 12: présentation du NOVOSEVEN®

# Résumé des Caractéristiques du Produit NovoSeven®

## DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NovoSeven® 60 KUI (1,2 mg) - poudre et solvant pour solution injectable.  
NovoSeven® 120 KUI (2,4 mg) - poudre et solvant pour solution injectable.  
NovoSeven® 240 KUI (4,8 mg) - poudre et solvant pour solution injectable.

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Eptacog alpha (activé\*) 60 KUI/flacon (correspondant à 1,2 mg/flacon),  
120 KUI/flacon (correspondant à 2,4 mg/flacon),  
240 KUI (correspondant à 4,8 mg/flacon).  
Une KUI est égale à 1 000 UI (Unités Internationales).  
\*Facteur de coagulation VIIa recombinant produit par génie génétique à partir de cellules rénales de hamsters nouveau-nés (cellules BHK).  
Après reconstitution, 1 ml contient 30 KUI d'eptacog alpha (activé).  
Pour les excipients, voir § « Données Pharmaceutiques ».

## FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

## DOMNÉES CLINIQUES

### INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Accidents hémorragiques et interventions chirurgicales chez les patients ayant une hémophilie constitutionnelle ou acquise avec inhibiteurs dirigés contre les facteurs de coagulation VIII ou IX de titre > 10 unités Bethesda (UB) ou chez les patients avec un titre inhibiteur < 10 UB chez lesquels une forte réponse anamnesticque au facteur VIII ou au facteur IX est prévisible.

### PHYSIOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

#### POSOLOGIE

Une dose initiale de 4,5 KUI (90 µg) par kilo de poids corporel en bolus intraveineux est recommandée. Une dose de 3 à 6 KUI (60-120 µg) par kilo de poids corporel par injection peut être administrée après la dose initiale en fonction du type et de la sévérité de l'hémorragie ou de l'intervention chirurgicale. La durée de l'administration en bolus intraveineux est de 2 à 5 minutes. L'intervalle entre les doses sera initialement de 2 à 3 heures pour obtenir l'hémostase. Si la poursuite du traitement est nécessaire, l'intervalle entre les doses peut être progressivement augmenté de 4, 6, 8 ou 12 heures aussi longtemps que le traitement est jugé nécessaire.

#### Saignements mineurs à modérés

Un traitement précoce à domicile avec une dose de 4,5 KUI (90 µg) par kg de poids corporel a été efficace pour traiter les saignements articulaires, musculaires et cutanéomuqueux mineurs à modérés. Une à 3 doses ont été administrées à 3 heures d'intervalle pour obtenir l'hémostase et une dose supplémentaire a été donnée pour le maintien de l'hémostase. La durée du traitement à domicile ne doit pas dépasser 24 heures.

#### Saignements importants

Une dose initiale de 4,5 KUI (90 µg) par kilo de poids corporel est recommandée et pourrait être administrée au cours du trajet vers l'hôpital où le patient est habituellement traité. La dose suivante varie en fonction du type et de la sévérité de l'hémorragie. La fréquence des doses initiales sera de toutes les deux heures jusqu'à l'obtention d'une amélioration clinique. Si la poursuite du traitement est indiquée, l'intervalle entre les doses peut être augmenté à 3 heures pendant 1 ou 2 jours. Ensuite, l'intervalle entre les doses peut être augmenté successivement à 4, 6, 8 ou 12 heures aussi longtemps que le traitement est jugé nécessaire. Un saignement majeur peut être traité durant 2 à 3 semaines mais le traitement peut être poursuivi au-delà si l'état clinique le nécessite.

#### Intervention chirurgicale

Une dose initiale de 4,5 KUI (90 µg) par kilo de poids corporel sera administrée immédiatement avant l'intervention. La dose devra être répétée 2 heures plus tard puis à des intervalles de 2 à 3 heures durant les premières 24-48 heures en fonction du type d'intervention et de l'état clinique du patient. En cas d'intervention majeure, le traitement devra être poursuivi à des intervalles de 2 à 4 heures durant 6 à 7 jours. L'intervalle entre les doses pourra ensuite être augmenté à 6 ou 8 heures pendant encore 2 semaines. En cas d'intervention majeure, les patients peuvent être traités pendant 2 à 3 semaines jusqu'à cicatrisation. L'expérience avec NovoSeven chez les patients ayant des inhibiteurs dirigés contre le facteur IX ou chez les patients ayant des anticorps acquis contre le facteur VIII, est limitée aux interventions chirurgicales mineures.

## MODE D'ADMINISTRATION

Reconstituer la préparation comme décrit dans § « Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination » et administrer en bolus intraveineux. NovoSeven ne doit pas être mélangé à des liquides de perfusion ou administré en goutte-à-goutte.

## CONTRE-INDICATIONS

Une hypersensibilité connue aux protéines de souris, de hamster ou bovines peut constituer une contre-indication à l'utilisation de NovoSeven.

## MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI

Dans des conditions pathologiques où le facteur tissulaire peut être libéré de façon plus importante que la normale, il peut y avoir un risque potentiel de développement de thrombose ou d'induction de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) associée au traitement par NovoSeven. Ces situations peuvent se voir chez des patients présentant des signes d'athérosclérose sévère, un syndrome d'écrasement, une septicémie ou une CIVD, et lors d'une intervention chirurgicale avec délabrement tissulaire.

Étant donné que le facteur de coagulation VIIa recombinant, NovoSeven, contient des quantités infimes d'IgG de souris (maximum 1,2 ng/mg rFVIIa), d'IgG bovines (maximum 30 ng/mg rFVIIa), et d'autres protéines résiduelles de la culture (protéines de hamster et de sérum bovin : total maximum de 20 ng protéines/mg rFVIIa), les patients traités par ce produit peuvent développer avec une faible probabilité une hypersensibilité à ces protéines.

En cas d'hémorragies majeures le produit doit être administré à l'hôpital, de préférence dans un centre spécialisé dans le traitement des hémophiles avec inhibiteur des facteurs VIII ou IX ou,

en cas d'impossibilité, en étroite collaboration avec un médecin spécialisé dans le traitement de l'hémophilie. En cas de saignements mineurs ou modérés, le produit peut être administré à domicile à condition de le faire en étroite collaboration avec le centre d'hémophilie où le patient est régulièrement suivi. Toutes les utilisations de NovoSeven et les résultats des traitements doivent être rapportés immédiatement (par téléphone p.ex.) à l'hôpital qui assure le suivi du patient. Le traitement à domicile ne doit pas dépasser 24 heures. Si l'hémorragie n'est pas contrôlée, une hospitalisation est indispensable.

## INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Le risque d'une interaction potentielle entre NovoSeven et des concentrés de facteurs de coagulation n'est pas connu. L'utilisation simultanée de concentrés de complexes prothrombiques, activés ou non, doit être évitée. Il a été rapporté que les antifibrinolytiques diminuent les pertes sanguines liées à une intervention chirurgicale chez les hémophiles, surtout dans les zones où l'activité fibrinolytique est importante, comme la cavité buccale. L'expérience préliminaire montre que l'utilisation concomitante d'un traitement antifibrinolytique lors d'intervention chirurgicale mineure ou majeure ne présente pas de danger clinique.

## Tests de laboratoire

La relation entre le temps de Quick (TQ) et les taux plasmatiques d'activité coagulante du facteur VII (FVII:C) a été étudiée dans un laboratoire central. L'activité FVII:C a été mesurée dans un système de coagulation en un temps contenant du plasma déficient en facteur VII (immunodepleted, Novo Nordisk A/S) et de la thromboplastine extraite du cerveau de lapin (type C, Manchester Comparative Reagents Ltd., UK). La coagulation était amorcée en ajoutant de la thromboplastine et des ions calciques. Le témoin est un pool de plasma citraté prélevé chez des sujets normaux sains auquel est affectée une concentration arbitraire de 1 U/ml.

Le temps de Quick (TQ) est raccourci à 7 secondes et semble atteindre un plateau à des taux de FVII:C plasmatique d'environ 5 U/ml. Des données préliminaires indiquent qu'une amélioration clinique est associée à un raccourcissement du TQ de 3-4 secondes par rapport à la valeur initiale et que ce raccourcissement (TQ ≤ 7 secondes) est maintenu pendant tout le traitement à des doses thérapeutiques. Le TQ ne peut pas être utilisé pour différencier des taux de FVII:C plasmatique > 5 U/ml. Le TQ a été effectué conformément aux instructions données dans le kit «IL TEST (TM) PT-Fibrinogen : Calcium thromboplastin for the simultaneous *in vitro* determination of Prothrombin Time (PT) and Fibrinogen in plasma» de Instrumentation Laboratory. À noter que les pénicillines diminuent le temps de Quick.

Bien que l'administration de NovoSeven raccourcisse le temps de céphaline activée (TCA), une normalisation n'est habituellement pas observée aux doses qui permettent une amélioration clinique. Jusqu'à présent, l'expérience a montré qu'un raccourcissement de 15-20 secondes était associé à une amélioration clinique, bien que l'on ne sache pas si le TCA est utile dans la surveillance du traitement. Le TCA a été effectué conformément aux instructions données dans le kit «IL TEST (TM) APTT-Micronized Silica : Cephalin with micronized silica for the *in vitro* determination of activated partial thromboplastin time (APTT) in plasma» de Instrumentation Laboratory.

Pour tous les tests biologiques, les résultats varient avec la thromboplastine utilisée.

## GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Il ressort d'une étude de reproduction chez l'animal que l'administration intraveineuse de NovoSeven à des rats mâles et femelles, à des doses allant jusqu'à 150 KUI (3,0 mg)/kg de poids corporel par jour n'avait pas d'effet sur l'activité d'accouplement, la fertilité et les portées. Les effets de NovoSeven sur la reproduction, ou sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ne sont pas connus. NovoSeven ne devra être administré à une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue. Utilisation au cours de l'allaitement : on ne sait pas si le médicament est excrété dans le lait maternel. Il faudra être prudent lors de l'administration de NovoSeven à une femme qui allaite.

## EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES,

Non connus.

## EFFETS INDÉSIRABLES

Depuis la mise sur le marché, la fréquence des effets indésirables rapportés spontanément a été de 0,6% pour les effets indésirables sévères et de 0,4% pour les effets indésirables non sévères. Il ressort de l'analyse par système corporel que la fréquence des effets indésirables sévères et non sévères rapportés depuis la mise sur le marché se répartit de façon suivante (seuls les systèmes corporels pour lesquels la fréquence était supérieure à 0,05% sont inclus) : troubles cardiovasculaires (0,07%), troubles vasculaires (extra-cardiaques) (0,07%), troubles du système gastro-intestinal (0,07%), maladies du myocarde, de l'endocarde, du péricarde et maladies valvulaires (0,2%), anomalies des plaquettes, du saignement, de la coagulation (0,2%) et le corps dans son ensemble - troubles généraux (0,3%).

Les effets indésirables non sévères rapportés le plus fréquemment ont été : saignements, rougeur et tièvre. Les effets indésirables sévères depuis la mise sur le marché incluent : - thromboses artérielles telles que infarctus du myocarde ou ischémie, troubles cérébrovasculaires et infarctus méningéaux. Dans tous les cas, les patients présentaient une prédisposition aux accidents thrombotiques soit du fait de leur âge, soit d'antécédents de maladie athérosclérotique, soit d'une situation clinique telle que décrite dans la section « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » - thromboses veineuses telles que embolie pulmonaire et thrombophlébite. Tous les patients présentaient une prédisposition aux thromboses soit du fait de leur âge, soit d'une immobilisation post-chirurgicale, soit d'une cathétérisation veineuse centrale. Les patients prédisposés aux thromboses du fait de leur âge ou d'antécédents d'épisodes thrombotiques (maladie artériosclérotique, immobilisation post-chirurgicale ou cathétérisation veineuse) devront être étroitement surveillés - hémorragie. Dans tous les cas rapportés, NovoSeven n'a pas été administré en conformité totale avec le schéma posologique recommandé tel que décrit dans la section « Posologie ».

Des anomalies de la coagulation incluant une thrombopénie, une baisse du fibrinogène et la présence de PDF et de D-dimères ont été rapportées lors des études cliniques. Ces anomalies de la coagulation n'étaient accompagnées d'aucun symptôme clinique, excepté dans un cas. Toutefois, dans ce cas particulier le patient présentait une prédisposition à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) du fait d'une nécrose musculaire préexistante. Les patients prédisposés à une CIVD devront être étroitement surveillés. Un cas d'anomalie de la coagulation sans manifestations cliniques a été rapporté spontanément depuis la mise sur le marché. Une seule réaction anaphylactique a été rapportée lors d'une étude clinique incluant des patients thrombopéniques. Le patient, qui avait des antécédents de réactions allergiques à plusieurs autres médicaments, a présenté une réaction anaphylactique après une injection de NovoSeven. Des réactions anaphylactiques n'ont pas été rapportées spontanément depuis la mise sur le marché. Les patients qui ont des antécédents de réactions allergiques devront être étroitement surveillés. Deux patients ayant un déficit en facteur VII ont développé des anticorps contre le facteur VII après traitement par NovoSeven.

## INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION, LA MANIPULATION ET L'ÉLIMINATION

Utilisez toujours une technique aseptique.

### RECONSTITUTION

1. Portez NovoSeven (poudre) et l'eau pour préparations injectables (solvant) à température ambiante (mais pas au-dessus de 37 °C), par exemple en maintenant le flacon dans vos mains.
  2. Retirez les capsules protectrices en plastique des flacons de poudre et de solvant pour dégager la partie centrale des bouchons en caoutchouc. Si ces capsules sont défectives ou manquantes, ne pas utiliser les flacons.
  3. Nettoyez les bouchons avec les tampons imbibés d'alcool et laissez sécher avant l'utilisation.
  4. Retirez l'aiguille de transfert de l'emballage. Retirez la seringue de l'emballage. Fixez l'aiguille de transfert sur la seringue. Enlevez le capuchon de protection de l'aiguille.
  5. Tirez le piston pour introduire de l'air dans la seringue (correspondant au même volume que celui du flacon de solvant).
  6. Introduisez l'aiguille de transfert dans le flacon de solvant en perçant le centre du bouchon puis injectez l'air dans le flacon. Renversez le flacon et aspirez tout le contenu du flacon dans la seringue.
  7. Injectez le solvant contenu dans la seringue dans le flacon de poudre en perçant le centre du bouchon (le flacon de poudre n'est pas sous vide).
  8. Agitez doucement le flacon jusqu'à dissolution complète de la poudre.
- NovoSeven doit être administré exclusivement en bolus intraveineux et ne peut pas être mélangé à d'autres solutions de perfusion ni administré en goutte-à-goutte. Il est préférable d'administrer immédiatement après reconstitution. Voir également la rubrique § « Durée de conservation ».
- Bien que la composition de la seringue jetable jointe à l'emballage soit compatible avec la préparation reconstituée, ne pas conserver NovoSeven reconstitué dans les seringues en plastique. Le produit reconstitué doit être examiné visuellement afin de s'assurer qu'il ne contient pas de particules, et que la solution est limpide et sans dépôt avant d'être injectée.

### ADMINISTRATION

1. Tirez le piston pour introduire de l'air dans la seringue (correspondant au même volume que celui que vous allez injecter).
2. Introduisez l'aiguille de transfert dans le flacon contenant la solution reconstituée de NovoSeven.
3. Injectez de l'air dans le flacon puis aspirez la solution reconstituée de NovoSeven dans la seringue.
4. Enlevez et jetez l'aiguille de transfert.
5. Retirez le microperfuseur de l'emballage. Fixez le microperfuseur sur la seringue. Enlevez le capuchon de protection de l'aiguille et administrez NovoSeven par voie intraveineuse sur une période de 2 à 5 minutes.
6. Jetez la seringue et le microperfuseur. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

### TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S  
DK-2880 Bagsvaerd  
Danemark.

### NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

EU/1/96/006/001 (NovoSeven 60 KUI)  
EU/1/96/006/002 (NovoSeven 120 KUI)  
EU/1/96/006/003 (NovoSeven 240 KUI)

### NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

559 619.6 (NovoSeven 60 KUI),  
559 620.4 (NovoSeven 120 KUI),  
559 621.0 (NovoSeven 240 KUI).

### CONDITIONS DE DÉLIVRANCE

Liste I. Réservé à l'usage hospitalier.

### DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

23 février 1996.

### DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

20 juin 2001.

### SURDOSAGE

Lors de l'utilisation chez l'homme, aucune complication thrombotique suite à un surdosage n'a été rapportée, même après l'administration accidentelle de 40 KUI (800 µg) par kg de poids corporel.

### PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

#### PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmacothérapeutique : facteurs de coagulation, code ATC B02B D08. NovoSeven contient du facteur de coagulation VII activé recombinant. Le mécanisme d'action comprend la liaison du facteur VIIa au facteur tissulaire exprimé. Ce complexe va directement activer le facteur X en facteur Xa qui initie la conversion de la prothrombine en thrombine, conduisant à la formation du caillot hémostatique en transformant le fibrinogène en fibrine.

En outre, le facteur VIIa active le facteur IX en facteur IXa. En conséquence, l'activité pharmacodynamique du facteur VIIa devrait résulter en une formation accrue de facteur IXa, facteur Xa ainsi que de thrombine. Cependant le facteur VIIa est virtuellement inactif à moins qu'il ne forme un complexe avec le facteur tissulaire/phospholipide exposé localement après une lésion de la paroi vasculaire.

C'est pourquoi l'effet du facteur VIIa recombinant provoque uniquement une hémostasie locale. Chez les patients souffrant d'affections sous-jacentes les prédisposant à une CIVD, un risque théorique de développement d'une activation systémique du système de coagulation ne peut pas être totalement exclu.

#### PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

Les propriétés pharmacocinétiques de NovoSeven ont été étudiées en utilisant un test de coagulation impliquant le facteur VII, au cours de 25 épisodes non hémorragiques et de 5 épisodes hémorragiques. NovoSeven a été administré à des doses uniques de 0,875 KUI (17,5 µg), 1,75 KUI (35 µg) et 3,5 KUI (70 µg) par kg de poids corporel.

La cinétique de NovoSeven pour des doses uniques de 0,875, 1,75 et 3,5 KUI (17,5, 35 et 70 µg) par kilo de poids corporel est linéaire. L'activité coagulante du facteur VII mesurée dans le plasma avant et pendant une période de 24 h après l'administration de NovoSeven a été analysée. Au cours des épisodes non hémorragiques, les médianes du volume apparent de distribution à l'état d'équilibre et à la phase d'élimination ont été respectivement de 106 et 122 ml/kg et, au cours des épisodes hémorragiques, les chiffres ont été respectivement de 103 et 121 ml/kg. La clairance médiane a été de 31,0 ml/h x kg au cours des épisodes non hémorragiques et de 32,6 ml/h x kg au cours des épisodes hémorragiques.

L'élimination du produit a également été décrite d'après le temps moyen de résidence et la demi-vie. Au cours des épisodes non hémorragiques et de 2,30 h (valeurs médianes) à 2,97 h (valeurs médianes). L'élimination du produit a également été décrite d'après le temps moyen de résidence et la demi-vie. Au cours des épisodes non hémorragiques et de 2,30 h (valeurs médianes) à 2,97 h (valeurs médianes).

La récupération plasmatique médiane in vivo a été de 45,6 % au cours des épisodes non hémorragiques et de 43,5 % au cours des épisodes hémorragiques. Une récupération plasmatique significativement plus faible a été observée lors des épisodes hémorragiques par rapport à celle observée lors des épisodes non hémorragiques, traduisant une consommation du facteur recombinant VIIa en rapport avec la lésion tissulaire.

### DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUES

Tous les résultats des essais de sécurité préclinique étaient liés à l'effet pharmacologique du facteur de coagulation recombinant VIIa.

### DONNÉES PHARMACEUTIQUES

#### LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium  
Chlorure de calcium dihydrate  
Glycylglycine  
Polysorbate 80  
Mannitol  
Eau pour préparations injectables.

### INCOMPATIBILITÉS

NovoSeven ne peut pas être mélangé aux solutions de perfusion ni être administré en goutte-à-goutte.

### DURÉE DE CONSERVATION

La durée de conservation du produit dans le conditionnement de vente est de 2 ans (NovoSeven 60 KUI) et de 3 ans (NovoSeven 120 KUI et NovoSeven 240 KUI). Il a été montré que le produit après reconstitution reste physiquement et chimiquement stable pendant 24 heures conservé à 25°C. D'un point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant son utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures entre +2°C et +8°C, à moins que la reconstitution n'ait été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

### PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver NovoSeven entre +2 °C et +8 °C (au réfrigérateur).  
Le conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.  
Ne pas congeler afin de ne pas endommager le flacon de solvant.

### NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

#### L'emballage de NovoSeven contient :

- 1 flacon de poudre blanche pour solution injectable,
- 1 flacon de solvant (eau pour préparations injectables) pour la reconstitution,
- 1 aiguille stérile pour la reconstitution (aiguille de transfert),
- 1 seringue stérile à usage unique pour la reconstitution et l'administration,
- 1 microperfuseur stérile,
- 2 tampons d'alcool pour nettoyer les bouchons en caoutchouc des flacons,
- une notice mentionnant les instructions d'emploi.

#### Flacons de NovoSeven

Flacons en verre, fermés par un disque en caoutchouc bromobutyle recouvert d'une capsule en aluminium.

Les flacons fermés sont munis d'une capsule protectrice qui est en polypropylène.

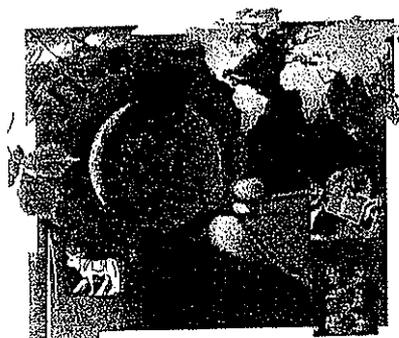
#### Flacons de solvant

Flacons en verre, fermés par un disque en caoutchouc bromobutyle avec téflon recouvert d'une capsule en aluminium.

Les flacons fermés sont munis d'une capsule protectrice qui est en polypropylène.

#### Seringue pour reconstitution et administration

Seringue à usage unique en polypropylène de 3 ml (NovoSeven 60 KUI), 6 ml (NovoSeven 120 KUI) et 12 ml (NovoSeven 240 KUI)



  
novo nordisk®  
Novo Nordisk  
Pharmaceutique S.A.

**UTILISATION DU  
NOVOSEVEN<sup>®</sup> DANS LA  
THROMBASTHENIE DE  
GLANZMANN:  
A PROPOS DE DEUX  
ENFANTS**

Nous allons à présent nous intéresser aux dossiers de deux enfants atteints de thrombasthénie de Glanzmann. Ces deux patients sont suivis par le service de pédiatrie du C.H.R.U de Limoges, dirigé par le Professeur L. de LUMLEY WOODYEAR: il s'agit de Nancy R. et de Jean-Bernard A. Ces deux enfants appartiennent à la population gitane.

L'étude de ces deux dossiers nous permet de constater que ces deux enfants ont été traités à plusieurs reprises par du NOVOSEVEN®. Nous allons donc découvrir les conditions d'utilisation du médicament, les posologies utilisés et les résultats observés.

## **1. ETUDE DU DOSSIER DE NANCY R.**

Enfant née le 3/02/1997

### **1.1. Circonstances du diagnostic de la maladie**

Nancy est née par accouchement eutocique avec un poids de naissance de 2,690 kg, et une taille à 46 cm. L'enfant ne présentait à la naissance aucun signe clinique de thrombasthénie de Glanzmann.

Le 18 juin 1997, Nancy alors âgée de 4 mois est amenée par sa maman aux urgences pédiatriques de Poitiers pour suspicion de piqûre d'insecte au genou droit.

La petite fille présente une tuméfaction hématique d'apparition rapide au niveau du genou droit sans notion de traumatisme. La mère de l'enfant décrit l'existence d'un épisode précédent identique au niveau du genou gauche et une tendance aux ecchymoses au moindre traumatisme.

A l'examen clinique, le membre inférieur droit est en position antalgique, le genou est très oedématié, violacé, chaud, douloureux à la mobilisation et semble moins mobile que le genou gauche. Quelques petites ecchymoses sont présentes au niveau du coude droit.

La radiographie du genou droit est normale. Devant l'absence de syndrome inflammatoire et de signes infectieux généraux, le diagnostic d'une arthrite infectieuse est écarté. La recherche d'une hémarthrose est alors réalisée par échographie du genou, cette échographie se révèle être négative.

Sur le plan biologique:

- L'ionogramme sanguin est normal.

- La NFS montre 19 300 globules blancs/mm<sup>3</sup>, des globules rouges légèrement diminués à 3 950 000/mm<sup>3</sup>, une anémie à 9,6 g/dl, un hématicrite bas à 28,8% et un nombre normal de plaquettes à 476 000/mm<sup>3</sup>.

- La VS est à 16 mm à la première heure.

- L'hémostase révèle un temps de Quick normal, les dosages de fibrinogène et des facteurs de coagulation II, VII et X sont normaux. Le TCA est allongé mais reste encore dans les limites de la normale chez un nourrisson de 4 mois.

Devant cette forte suspicion de troubles de l'hémostase, un bilan complémentaire montre un temps de saignement allongé, à 15 minutes. Le TCA est refait, il est comparable au précédent.

Des examens complémentaires à la recherche de thrombopathie sont réalisés.

La recherche de Gp IIb/IIIa sur les plaquettes montre l'absence de cette glycoprotéine, ce qui signe une thrombasthénie de Glanzmann.

Une recherche en biologie moléculaire de la mutation « gitane » est entreprise de manière à confirmer cette maladie. Le résultat montre une mutation homozygote G9263→A sur l'intron 15 du gène IIb.

Nancy, 4 mois, est donc atteinte d'une thrombasthénie de Glanzmann diagnostiquée sur un hématome para-articulaire du genou droit.

Un avertissement est écrit dans le carnet de santé, précisant que l'enfant est porteuse d'une thrombasthénie de Glanzmann, et donnant les coordonnées du service de pédiatrie et du laboratoire d'hémostase en cas de problèmes hémorragiques ou de nécessité de transfusion de globules rouges ou de plaquettes, précisant les risques d'allo-immunisation anti-globules rouges ou anti-plaquettes et précisant la nécessité de transfuser en iso-phénotype.

## 1.2. Histoire de la maladie

Du 27 au 28 décembre 1997, Nancy alors âgée de 10 mois et demi est hospitalisée au C.H.U de Limoges pour surveillance d'un traumatisme crânien occipital sans perte de connaissance ni vomissement. Elle ne présente qu'une bosse sanguine douloureuse. Il n'y a au cours de cette hospitalisation aucune complication.

Le 17 juin 1998, la petite fille est hospitalisée dans le service de chirurgie pédiatrique pour une tuméfaction des grandes lèvres. L'excision de cette tuméfaction, qui s'est révélée être un hématome infecté a été réalisée après transfusion d'immunoglobines et de plaquettes en prévention du risque hémorragique compte tenu de la maladie de Nancy. Nancy reçoit tout d'abord 100 ml de culot globulaire phénotypé, déleucocyté, CMV négatif, avec apport d'immunoglobulines concomitantes. Un prélèvement sanguin en vue d'un typage HLA et d'une recherche d'anticorps anti GP IIb/IIIa est effectué le 18 juin à 9 heures. La transfusion du culot plaquettaire est réalisée à 10 heures 30, juste avant l'intervention.

Le laboratoire d'immunologie du C.H.U de Nantes met en évidence un anticorps anti-IIb/IIIa ainsi qu'un anticorps anti-HLA à partir du prélèvement sanguin réalisé le 18 juin 1998. L'anticorps anti-IIb/IIIa n'est pas très fortement exprimé mais nécessiterait d'être à nouveau testé.

On s'interroge sur la notion de transfusions antérieures qui seraient à l'origine de cette allo-immunisation.

Nancy est revue en consultation le 21 septembre 1998. A cette date, le Professeur de LUMLEY envoie un courrier au médecin généraliste de Nancy. Il l'informe de la présence d'anticorps anti-plaquettes et donc qu'en cas de risque hémorragique, les plaquettes risquent de ne pas être suffisantes pour assurer l'hémostase si l'anticorps se confirme. Le Professeur de LUMLEY mentionne alors qu'un traitement par NOVOSEN® : 90 µg/kg en dose starter puis 10 µg/kg/heure pourrait être utile ou nécessaire.

Le 21 septembre, un prélèvement sanguin est effectuée sur Nancy pour confirmer la présence d'anticorps anti-plaquettes. La recherche est positive dans ce prélèvement. De

plus le C.H.U de Nantes confirme la présence de l'anticorps anti-IIb/IIIa dans le sérum du 18 juin 1998. Ce résultat est très troublant car il n'y a pas notion de transfusions avant ce premier prélèvement. La mère a été questionnée, elle ne se souvient pas d'autres hospitalisations ailleurs qu'à Limoges ou Poitiers. Cependant, l'hypothèse la plus probable permettant d'expliquer la présence d'anticorps anti-IIb/IIIa et anti-HLA est une transfusion dont la mère n'a pas le souvenir.

Du 12 au 15 octobre 1998, Nancy est de nouveau hospitalisée pour un hématome orbitaire droit. Son arcade sourcilière est très hémorragique, la plaie n'est pas suturable.

Le traitement consiste en une compression locale et une transfusion de plaquettes à la dose d'1 unité/5 kilos de poids.

Sur le plan biologique, Nancy présente une anémie à 7,4 g d'Hb/dl. En raison de la plaie, un bilan biologique de contrôle est effectué le lendemain: le taux d'Hb a encore chuté, il est passé à 6,1 g/dl. Nancy bénéficie alors de la transfusion d'un culot globulaire. L'évolution clinique est rapidement favorable avec un arrêt du saignement dès le lendemain.

Au cours de cette hospitalisation, une étude familiale des génotypes HLA de la famille de Nancy est réalisée. Nancy possède une sœur qui n'est malheureusement pas compatible avec elle pour une éventuelle transfusion.

Le 4 février 1999, la petite fille reçoit une échelle sur la tête. Elle est hospitalisée jusqu'au 6 février pour un traumatisme crânien bénin.

Sur le plan clinique, elle présente une bosse séro-sanguine occipitale gauche, un hématome de la face dorsale de la main gauche et de multiples hématomes sur le corps. L'évolution dans le service est favorable, les hématomes régressent.

Sur le plan biologique, on note une anémie par carence martiale avec une Hb à 8,7 g/dl, que l'on décide de traiter par 2 cuillères mesures par jour de FUMAFER<sup>®</sup> pendant un mois.

Le 12 avril 1999, lors d'une consultation, un prélèvement sanguin est réalisé afin de rechercher à nouveau les anticorps anti-plaquettes. L'allo-anticorps anti-IIb/IIIa est toujours présent bien qu'en faible quantité.

Du 2 au 6 septembre 1999, Nancy, 2 ans et demi est hospitalisée pour saignement hémorragique endo-buccal au niveau de la molaire gauche. A l'issue de la consultation stomatologique, il s'avère que c'est une éruption dentaire qui provoque le saignement.

Sur le plan biologique, on constate à nouveau une anémie avec une Hb à 7,5 g/dl.

Sur le plan thérapeutique, l'enfant reçoit le 2 septembre un traitement symptomatique réalisé avec des bains de bouche d'EXACYL<sup>®</sup>, hémostatique local. D'autre part, deux injections de NOVOSEVEN<sup>®</sup> sont réalisées à deux heures d'intervalle, mais l'hémorragie persiste. On décide alors de transfuser deux unités plaquettaires. L'état hémodynamique est alors stable. On réalise également une transfusion globulaire de 200 ml qui permet de rétablir un taux d'Hb normal. Nancy est autorisée à sortir le 3 septembre avec un traitement antibiotique par AUGMENTIN<sup>®</sup> et de l'EXACYL<sup>®</sup>.

Malheureusement le 4 septembre, la récurrence du saignement endo-buccal motive une nouvelle hospitalisation.

On traite de nouveau le saignement par trois injections de NOVOSEVEN<sup>®</sup> à raison de 900 µg toutes les deux heures. Le traitement est cette fois efficace. La chute du taux d'Hb à 6,2 g/dl motive une nouvelle transfusion globulaire de 200 ml. Nancy quitte le service le 6 septembre avec comme traitement de sortie de l'EXACYL<sup>®</sup> et une substitution en fer.

Le 25 novembre 1999, Nancy est de nouveau hospitalisée devant une gingivorragie modérée. Le reste de l'examen clinique est normal.

Sur le plan biologique, on note une légère anémie avec une Hb à 9,3 g/dl.

La thérapeutique consiste en un traitement hémostatique local par des compresses de REPTILASE<sup>®</sup> 3 fois par jour, associé à de l'EXACYL<sup>®</sup> per os. Ce traitement a conduit à la quasi-régression de la gingivorragie sans avoir recours à du NOVOSEVEN<sup>®</sup>.

Du 2 au 4 février 2000, la petite fille est admise dans le service de pédiatrie pour hématomes suite à une chute. Un hématome important est présent au niveau du creux poplité gauche, avec une douleur à la mobilisation et à la palpation.

Au niveau biologique, on note une Hb à 7,7g/dl.

Devant la persistance de l'impotence fonctionnelle du genou gauche, un traitement par NOVOSEVEN<sup>®</sup> est débuté. L'enfant reçoit une dose de 1000 µg le 3 février à 13 heures

puis à nouveau 1000 µg le lendemain à 1 heure, 8 heures et 13 heures 30. On constate alors une nette amélioration de l'état clinique.

Du 8 au 9 août 2000, la petite Nancy est brièvement hospitalisée pour surveillance en raison d'un épisode de vomissements avec traces de sang noirâtres dans l'après-midi du 8 août. L'enfant présente quelques ecchymoses d'allure banale et une légère anémie.

Le 5 janvier 2001, Nancy est amenée au C.H.U de Limoges par sa maman pour un traumatisme crânien avec choc frontal et hématome important.

Devant l'importance de l'hématome, l'enfant est confiée pour surveillance pendant 24 heures et reçoit trois injections de NOVOSEVEN® aux doses de 1200 µg le 5 janvier à 18 heures, 600 µg le lendemain à 4 heures et à 6 heures. L'évolution tout à fait favorable autorise une sortie dès le 6 janvier.

## Bilan du traitement par NOVOSEVEN® pour Nancy:

Au total, 4 épisodes hémorragiques ont été traités par le NOVOSEVEN® aux doses de 90 µg/kg, soit 4,5 KUI/kg ( 1KUI = 20 µg).

⇒ Suintement hémorragique endo-buccal du 2 septembre 1999:

- 900 µg le 2 septembre à 23h

- 900 µg le 3 septembre à 1h

Le saignement persiste et nécessite une transfusion plaquettaire.

⇒ Récidive du saignement endo-buccal le 4 septembre 1999:

- 900 µg le 4 septembre à 20h15

- 900 µg le 4 septembre à 22h20

- 900 µg le 5 septembre à 0h30

On note l'arrêt de l'hémorragie.

⇒ Hématome et impotence fonctionnelle du genou gauche du 2 février 2000:

- 1000 µg le 3 février à 13h

- 1000 µg le 4 février à 1h

- 1000 µg le 4 février à 8h

- 1000 µg le 4 février à 13h30

On note une nette amélioration de l'état clinique.

⇒ Traumatisme crânien avec hématome important du 5 janvier 2001:

- 1200 µg le 5 janvier à 18h

- 600 µg le 6 janvier à 4h

- 600 µg le 6 janvier à 6h

Le traitement permet la régression de l'hématome frontal.

L'utilisation du NOVOSEVEN® permet dans 3 cas d'hémorragies une bonne évolution clinique, mais on note la persistance d'un saignement nécessitant une transfusion plaquettaire.

## **2. ETUDE DU DOSSIER DE JEAN-BERNARD A.**

Enfant né le 7 novembre 1997

### **2.1. Circonstances de diagnostic de la maladie**

Jean-Bernard est né à la maternité de Saint-Junien, à terme, et par voie basse. En raison de son faible poids de naissance 2,360 Kg et de la constatation d'ecchymoses et de pétéchies dès la naissance, Jean-Bernard est transféré dans l'unité de néonatalogie du C.H.U de Limoges pour la poursuite de la prise en charge.

L'enfant est issu d'une famille gitane fixée dans la région. On recherche alors des antécédents familiaux: du côté de la maman, on retrouve la notion d'une sœur porteuse d'une cardiopathie qui aurait présenté une coagulopathie et la notion d'un frère dont le fils serait porteur de la maladie de Glanzmann.

Un bilan d'hémostase est réalisé le 12 novembre:

- Le taux d'Hb est normal de même que le nombre de plaquettes et de Globules blancs.

- Le taux de prothrombine est lui aussi normal.

- Le TCA est normal.

- L'agrégation des plaquettes à l'ADP est nulle, on note une absence d'agrégation à l'ADP même à forte concentration, à l'adrénaline et au collagène. Le changement de forme des plaquettes est présent à l'ADP et au collagène. L'agrégation à la ristocétine est présente mais diminuée. Ces résultats sont évocateurs d'une thrombasthénie de Glanzmann.

- L'étude complémentaire des glycoprotéines membranaires Gp IIb/IIIa est révélée nulle en cyto-fluorimétrie. La même étude est réalisée chez les parents: toutes les plaquettes possèdent des Gp IIb/IIIa mais le nombre de sites est plus faible que chez les témoins, ce qui laisse supposer que les deux parents sont hétérozygotes.

L'enfant est vu avant sa sortie du service des prématurés en consultation d'hémostase, le 24 novembre 1997. Jean-Bernard présente seulement une discrète ecchymose de la fosse iliaque gauche et un petit purpura péri-ombilical.

Des recommandations concernant la maladie de Glanzmann ont été remises à la maman: pas d'aspirine, pas d'injection intra-musculaire, pas de prise de température rectale. En cas d'accident notable ou à risque, tout traumatisme important justifie une consultation immédiate, éventuellement une hospitalisation pour une surveillance suivie.

## **2.2. Histoire de la maladie**

Jean-Bernard est hospitalisé du 9 au 12 juillet 1998 au C.H.U de Limoges en raison d'une épistaxis antérieure gauche n'ayant pas cédé aux soins habituels.

L'enfant est vu par les ORL qui mettent en place un méchage par SURGICEL®. L'évolution ultérieure a été très satisfaisante.

Le 28 septembre 1998, on effectue un prélèvement sanguin sur l'enfant afin de réaliser à nouveau un phénotypage des glycoprotéines de membrane par cytométrie en flux. Cet examen est réalisé par le laboratoire d'immunologie biologique de Nantes. Jean-Bernard apparaît complètement déficitaire en Gp IIb/IIIa. Il peut donc être classé parmi les Glanzmann de type I (Gp IIb/IIIa < 5%). Ce résultat permet d'envisager un traitement par NOVOSEVEN® car ce médicament ne serait utile que pour les Glanzmann qui risqueraient de développer les anticorps, c'est à dire le type I de la maladie.

La mère, quand à elle, présente un phénotype sub-normal (environ 75 % de Gp IIb/IIIa par rapport au témoin); elle serait donc hétérozygote.

Le 16 décembre 1998, Jean-Bernard est hospitalisé suite à une épistaxis droite abondante. L'enfant bénéficie d'un méchage en ORL. La mèche est enlevée le 19 décembre sans récurrence de saignement.

Durant l'hospitalisation, il développe une gastro-entérite qui régresse après traitement symptomatique.

L'enfant sort du service le 21 décembre avec CLAMOXYL<sup>®</sup> et SMECTA<sup>®</sup> pendant 5 jours.

Du 13 au 17 mai 1999, le petit garçon est hospitalisé pour crise convulsive hyperthermique.

L'examen clinique est normal, on note seulement une température à 38°.

Sur le plan biologique, l'enfant présente une anémie avec une Hb à 8,7 g/dl , ainsi qu'un hématocrite diminué à 29,3 %.

Dans le service, Jean-Bernard a présenté une épistaxis ayant nécessité un méchage, deux transfusions plaquettaires et une transfusion globulaire en raison d'une déglobulisation avec une Hb à 6,7 g/dl.

Une recherche d'anticorps avant la première transfusion est réalisée. Le résultat révèle la présence d'anticorps anti-IIb/IIIa en faible quantité. Il n'y a pas notion de transfusions plaquettaires à Limoges avant la réalisation de ce prélèvement. Il se pose le même problème qu'avec Nancy: on peut dans ce cas aussi supposer que Jean-Bernard a été transfusé antérieurement et a par la suite développé les anticorps anti-IIb/IIIa.

Le 13 juin 1999, Jean-Bernard est à nouveau hospitalisé. Il présente une épistaxis gauche abondante bénéficiant d'un méchage en ORL.

Lors du retrait de la mèche, le saignement récidive. L'enfant est traité par le médicament hémostatique EXACYL<sup>®</sup>.

Jean-Bernard sort du service le 16 juin avec CLAMOXYL<sup>®</sup> 250 mg x 2 par jour pendant 8 jours, et EXACYL<sup>®</sup> 2 ampoules par jour pendant 4 jours.

On profite de cette hospitalisation pour faire une nouvelle recherche d'anticorps anti-plaquettes. La présence de l'anticorps anti-IIb/IIIa est confirmée.

Le 18 juin, l'enfant est amené à l'hôpital pour gastro-entérite aiguë avec signe de déshydratation et présence de sang dans les vomissements et dans les selles.

A l'examen clinique, on constate une altération de l'état général avec asthénie, pâleur et hypotonie. Le reste de l'examen est sans particularité.

Sur le plan biologique, les TGO sont à deux fois la normale, les TGP sont normales. L'hémogramme ne présente aucune anomalie.

L'état de déshydratation est traitée par la transfusion de macro-molécules. Devant la présence de sang dans les vomissements et dans les selles, il est décidé de transfuser l'enfant en plaquettes.

Par la suite, la symptomatologie digestive s'améliore, le petit garçon sort du service le 22 Juin.

Du 15 au 18 juillet 1999, Jean-Bernard est à nouveau hospitalisé pour épistaxis bénéficiant d'un méchage. La mèche est enlevée le 16 juillet sans récurrence de saignement.

L'enfant sort du service le 18 juillet avec un traitement par EXACYL®: 2 ampoules par jour pendant 4 jours.

Le 9 août 1999, Jean-bernard est hospitalisé en chirurgie pédiatrique pour un problème d'hématome inguinal. L'enfant reçoit au cours de son hospitalisation deux culots plaquettaires les 9 et 13 août. Les transfusions plaquettaires se révèlent très efficaces sur les manifestations hémorragiques de Jean-bernard.

Un prélèvement sanguin est réalisé au cours de cette hospitalisation afin de rechercher les Ac anti-IIb/IIIa: la présence de ces anticorps est toujours faiblement positive.

Le 9 septembre 1999, L'enfant est hospitalisé pour traumatisme crânio-facial suite à une chute en vélo. Il présente une plaie sus-orbitale et une épistaxis importante.

A l'examen clinique, on constate une épistaxis bilatérale avec un écoulement postérieur, un hématome frontal, une pâleur cutanée et la présence de vomissement de sang dégluti de grande importance.

Le bilan biologique montre une anémie microcytaire avec une Hb à 9,2 g/dl.

Sur le plan thérapeutique, on réalise un méchage laissé en place pendant 4 jours. L'enfant bénéficie également d'une antibiothérapie par CLAMOXYL®, d'un traitement complémentaire par EXACYL® à raison d'1/2 ampoule 4 fois par jour et de deux injections de NOVOSEVEN® à la dose de 90 µg/kg soit 900 µg à 13h10 et à 15h10 le 9 septembre.

L'évolution dans le service est favorable avec un arrêt rapide du saignement après les deux injections de NOVOSEVEN® et le méchage.

La sortie est autorisée le 13 septembre avec comme traitement la poursuite d'EXACYL®: 1/2 ampoule 4 fois par jour pendant 3 jours, CLAMOXYL®: 250 mg 3 fois par jour pendant 5 jours, ainsi que FUMAFER®: 1 cuillère mesure 2 fois par jour pendant un mois et SPECIAFOLDINE®: 1cp à 5 mg par jour pendant un mois.

Le 8 octobre 1999, Jean-Bernard est admis à l'hôpital pour une épistaxis récidivante gauche.

Le bilan biologique d'entrée montre un taux d'Hb relativement bas, à 10 g/dl.

Sur le plan thérapeutique, l'enfant bénéficie d'une injection de NOVOSEVEN® à la dose de 1000 µg le 8 octobre à 18h et d'une deuxième 2 heures après. Ces injections ont permis l'arrêt du saignement, il n'a pas été nécessaire de transfuser des plaquettes. Un méchage ORL est laissé en place pendant 72 heures. On donne en préventif du CLAMOXYL® à la dose de 125 mg 3 fois par jour, et de l'EXACYL® à raison d'1/2 ampoule 4 fois par jour.

L'enfant sort du service le 11 octobre après une surveillance de quelques heures après ablation du méchage.

Il revient à 5 heures du matin le 12 octobre devant la récurrence de l'épistaxis gauche. Un nouveau méchage par MEROCELL® est mis en place dans la nuit, on effectue également une transfusion plaquettaire. On constate alors un arrêt de l'épistaxis. Le méchage est retiré dans la matinée du 13 octobre sans reprise hémorragique.

Jean-Bernard sort dans l'après midi du 13 octobre avec la poursuite de son traitement par CLAMOXYL® et EXACYL®.

Dans la nuit du 21 au 22 octobre 1999, Jean-Bernard présente cette fois une épistaxis droite. Sa maman le conduit au centre hospitalier de Confolens où l'on note la persistance de l'épistaxis. Il est alors décidé d'hospitaliser l'enfant à Limoges.

A l'arrivée dans le service de pédiatrie du C.H.U de Limoges, l'enfant ne saigne plus du tout. On retrouve par contre une ecchymose du menton ainsi qu'une ecchymose palpébrale supérieure droite après une chute survenue il y a quelques jours. Le petit garçon quitte le service le 22 octobre après une surveillance de quelques heures.

La dernière hospitalisation enregistrée au C.H.U de limoges date du 26 au 28 janvier 2001. Jean-Bernard est hospitalisé pour une épistaxis au cours d'une rhinopharyngite. Le méchage de la narine gauche permet l'arrêt du saignement.

Une antibiothérapie sous OROKEN® et le traitement hémostatique par EXACYL® sont maintenus 7 jours avec les désinfections rhinopharyngées au sérum physiologique.

### *Bilan du traitement par NOVOSEVEN<sup>®</sup> pour Jean-Bernard*

Seulement deux épisodes hémorragiques ont été traités par NOVOSEVEN<sup>®</sup>.

⇒ Epistaxis bilatérale du 9 septembre 1999:

- 900 µg à 13h10

- 900 µg à 15h10

Un méchage est également réalisé.

Le saignement s'arrête rapidement.

⇒ Epistaxis gauche récidivante du 8 octobre 1999:

- 1000 µg à 18h

- 1000µg à 20h

Ces deux injections associées à un méchage permettent l'arrêt du saignement.

Cependant, l'épistaxis récidive le 12 octobre après ablation du méchage. On ne retraite pas par NOVOSEVEN<sup>®</sup> mais par une transfusion plaquettaire.

On constate donc que dans un épisode, l'utilisation du NOVOSEVEN<sup>®</sup> n'est pas vraiment satisfaisante puisque l'hémorragie, stoppée dans un premier temps, récidive au bout de quelques jours.

# **DISCUSSION**

Après avoir étudié la clinique de la thrombasthénie de Glanzmann et ses traitements à travers les deux précédents dossiers, on constate que le NOVOSEVEN<sup>®</sup> peut représenter une alternative thérapeutique aux transfusions plaquettaires dans cette maladie, bien que l'AMM du médicament ne possède pas cette indication. On peut donc s'interroger sur son utilisation dans ce contexte.

## **1. QUELS SONT LES AVANTAGES DU NOVOSEVEN<sup>®</sup> ?**

L'utilisation du NOVOSEVEN<sup>®</sup> dans la thrombasthénie de Glanzmann présente certains avantages par rapport au traitement de référence qui reste la transfusion plaquettaire.

Le premier avantage du NOVOSEVEN<sup>®</sup> est sa sécurité d'utilisation puisque c'est un produit lyophilisé sécurisé. Grâce aux méthodes de sécurisation, les médicaments dérivés du sang et les médicaments issus de la recombinaison génétique présentent moins de risque de transmission d'agents infectieux que les concentrés plaquettaires. **(21)**

De plus, contrairement à certains produits obtenus par recombinaison de l'ADN, le NOVOSEVEN<sup>®</sup> n'est pas stabilisé par addition d'albumine humaine, et aucune protéine humaine n'est ajoutée jusqu'à l'obtention du produit final. **(35)**

L'utilisation du NOVOSEVEN<sup>®</sup> ne présente pas de risque d'allo-immunisation, il n'est pas considéré comme antigénique et ne donne pas lieu à la formation d'anticorps anti-FVIIa lors d'administrations répétées. **(33)**

Or, la transfusion plaquettaire présente un risque d'allo-immunisation anti-HLA et/ou anti Gp IIb/IIIa. Si les anticorps anti-HLA développés par le receveur ont une spécificité large, la sélection de donneurs HLA compatibles devient très difficile. L'allo-immunisation anti-Gp IIb/IIIa se voit chez les Glanzmann de type I qui deviennent réfractaires à toute transfusion plaquettaire. **(18)**

En cas d'allo-immunisation anti-Gp IIb/IIIa, les transfusions plaquettaires devenant donc inefficaces, les cliniciens ont alors recours au rFVIIa pour prévenir et traiter les épisodes hémorragiques. L'efficacité du NOVOSEVEN<sup>®</sup> est reconnue par le Dr GREEN D., directeur du centre d'hémophilie et de thrombophilie à l'université de Northwester , Chicago, USA. Le Dr GREEN s'appuie sur les données recueillies par le registre international des troubles plaquettaires traités par le rFVIIa. En juillet 2001, ce registre contient des informations sur 44 patients atteints de thrombopénie de Glanzmann et sur 4 patients atteints d'un syndrome de Bernard Soulier. Environ la moitié des patients sont réfractaires aux transfusions plaquettaires. Le NOVOSEVEN<sup>®</sup> a été jugé efficace dans la prévention de saignements dans 16 des 21 procédures invasives et dans 50 des 76 épisodes hémorragiques enregistrés. Le Dr GREEN considère que le rFVIIa doit être fortement considéré dans le traitement des saignements chez les patients atteints de thrombopathie et/ou thrombopénie qui ne répondent pas aux transfusions plaquettaires. (17)

Nancy et Jean-Bernard ont été régulièrement traités par NOVOSEVEN<sup>®</sup> dès que les anticorps anti-IIb/IIIa ont été mis en évidence. Toutefois, devant la faible quantité d'anti-IIb/IIIa, nous avons constaté que les transfusions plaquettaires restaient efficaces chez les deux enfants, les anticorps étant probablement rapidement saturés par la quantité de Gp IIb/IIIa apportées par les plaquettes.

Enfin, ce médicament présente l'avantage d'être toujours disponible à l'hôpital, alors qu'il n'est pas certain d'avoir à disposition des concentrés plaquettaires compatibles avec le sang du patient traité.

## 2. LES LIMITES ET LE MANQUE DE RECU

Comme tous les médicaments, le rFVIIa connaît des limites dans son efficacité.

Dans les dossiers cliniques étudiés, l'utilisation du NOVOSEVEN<sup>®</sup> était généralement efficace lors des épisodes hémorragiques, mais nous avons constaté un échec chez Nancy et une récurrence de saignement chez Jean-Bernard.

Certains patients peuvent se révéler réfractaires à ce traitement: BENECKE rapporte le cas d'une femme de 53 ans connue pour une thrombasthénie de Glanzmann, hospitalisée pour un saignement gastro-intestinal réfractaire aux transfusions plaquettaires. Devant la persistance des saignements, un traitement par NOVOSEVEN<sup>®</sup> a été débuté en perfusion à la dose de 20 µg/kg/h. Comme l'hémorragie persistait, un traitement par antifibrinolytique avec l'acide tranexamique a été ajouté. Le NOVOSEVEN<sup>®</sup> a été arrêté après 14 jours d'inefficacité. Un traitement anti-inflammatoire par corticoïdes ainsi qu'un traitement hémostatique par norethistérone ont été démarrés, les antifibrinolytiques étaient toujours administrés. Après 14 jours de ces trois traitements simultanés les saignements se sont arrêtés. Chez cette patiente, les transfusions plaquettaires et le NOVOSEVEN<sup>®</sup> ont été inefficaces. (4)

En ce qui concerne la tolérance clinique du médicament dans la thrombasthénie de Glanzmann, nous ne la connaissons pas vraiment, nous pouvons seulement nous référer aux études cliniques du NOVOSEVEN<sup>®</sup> dans les hémophilies A et B portant sur plus de 2000 épisodes thérapeutiques. La fréquence des effets indésirables sévères du rFVIIa a été de 1 % au cours des essais cliniques: on a observé 5 cas de CIVD et quelques cas de thromboses artérielles ou veineuses. Depuis sa mise sur le marché, les cas de thromboses rapportées concernaient tous des patients qui présentaient une prédisposition aux thromboses ou aux accidents thrombotiques, soit du fait de leur âge, soit d'antécédents cliniques, mais aucun cas de CIVD n'a été rapporté. (35)

Ces effets indésirables, bien que rares, sont donc susceptibles de se produire dans le cadre de l'utilisation du NOVOSEVEN<sup>®</sup> dans la maladie de Glanzmann. Deux cas de complications thrombotiques ont été jusqu'à présent rapportés dans le registre international des troubles plaquettaires traités par le rFVIIa: un patient a développé un

caillot au niveau du bassin et de l'uretère, et une femme de 72 ans a développé une thrombose veineuse suivie d'une embolie pulmonaire. (43)

Ces deux exemples nous montrent la nécessité d'évaluer les effets du NOVOSEVEN® in vivo. (27)

D'autre part, il n'y a pas pour l'instant de schéma thérapeutique établi concernant l'utilisation du rFVIIa chez les sujets atteints de la maladie de Glanzmann: la dose et les intervalles d'administration restent à déterminer, on discute de l'association avec les antifibrinolytiques et de l'efficacité de l'administration en perfusion continue. (8)

On s'appuie donc sur la posologie indiquée dans l'AMM du médicament: dans l'hémophilie A ou B, la posologie recommandée est de 90 µg/kg toutes les 2 heures jusqu'à l'obtention de l'hémostase quels que soient le site ou l'étiologie de l'hémorragie. (35)

### 3. LES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES DU NOVOSEVEN®

Nous constatons à travers la littérature que le NOVOSEVEN®, initialement mis sur le marché pour prévenir et traiter les épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles avec inhibiteurs, est actuellement utilisé dans diverses situations cliniques impliquant un saignement. (20)

C'est le mode d'action du FVIIa qui a conduit à étudier l'efficacité et la sécurité du rFVIIa chez les patients thrombopéniques et chez ceux qui présentaient des troubles fonctionnels plaquettaires.

Au cours de l'hémostase, il y a génération de thrombine à la surface des plaquettes activées. Ce processus nécessite la présence du facteur VIIa et il apparaît que des concentrations pharmacologiques de VIIa peuvent corriger la faible formation de thrombine causée par une diminution du nombre de plaquettes ou une altération de leur fonction. (17)

Le rFVIIa génère donc une activité procoagulante localisée sur les sites de lésions vasculaire, ce qui améliore l'hémostase. Ce mécanisme pourrait expliquer l'effet bénéfique du rFVIIa dans une grande variété de désordres plaquettaires qualitatifs et quantitatifs.(15)

En effet, l'administration de NOVOSEVEN® s'est révélée efficace chez des patients thrombocytopéniques (25), chez un sujet atteint du syndrome de Bernard-Soulier (39), chez un autre atteint d'un pseudo-willebrand (13), et également dans le cas d'une thrombocytopathie acquise (45).

D'autre part, nous constatons que le NOVOSEVEN® n'est pas seulement utilisé dans le traitement ou la prophylaxie de saignements induits par des troubles plaquettaires: les publications scientifiques rapportent de nombreux cas où le médicament s'est révélé efficace pour traiter des hémorragies d'origines diverses.

Les maladies chroniques hépatiques représentent une cause fréquente d'anomalie de la coagulation car le foie ne synthétise plus en quantité suffisante les facteurs de la coagulation. Une étude randomisée et en double aveugle a été réalisée par V. CARRENO, dans le but d'évaluer l'action hémostatique et la sécurité du NOVOSEVEN® dans la prévention de saignements secondaires à des extractions dentaires, chez des patients atteints de coagulopathie due à une affection chronique hépatique. L'étude compte un total de 39 patients répartis en 3 groupes: un groupe de 9 patients traités par du placebo, un groupe de 15 patients traités par le NOVOSEVEN® à la dose de 20 µg/kg, et un dernier groupe de 15 patients traités par le NOVOSEVEN® à la dose de 80 µg/kg. Le médicament ou le placebo ont été administrés 10 minutes avant l'extraction dentaire. Voici les résultats hémostatiques observés 15 minutes après l'extraction dentaire:

	Placebo	20µg/kg NOVOSEVEN®	80µg/kg NOVOSEVEN®
Efficace (arrêt du saignement)	6 (66.7 %)	11 (73.3%)	12 (80 %)
Partiellement efficace	2 (22.2 %)	4 (26.7%)	3 (20 %)
inefficace	1 (11.1 %)	0	0
Total de patients	9	15	15

Une dose supplémentaire de NOVOSEVEN® a été administrée à 6 patients ( 3 du groupe placebo et 3 du groupe NOVOSEVEN®) à 80 µg, plus de 30 minutes après l'extraction dentaire dans le but d'arrêter le saignement. Dans tous les cas, cette dose supplémentaire a été efficace.

En conclusion, les résultats de cette étude suggèrent que le NOVOSEVEN® peut être une option thérapeutique chez des patients présentant des troubles de la coagulation causés par une affection hépatique chronique. (7)

Le médicament est également étudié dans le traitement d'hémorragies dues à des traumatismes ou des chirurgies chez des patients ne présentant aucune anomalie de l'hémostase. La prostatectomie est une intervention chirurgicale qui nécessite souvent une transfusion sanguine du fait de la perte importante de sang. L'équipe de M.M. LEVI a

transfusion sanguine du fait de la perte importante de sang. L'équipe de M.M. LEVI a réalisé un essai clinique, afin d'observer l'efficacité et la sécurité du NOVOSEVEN® sur la diminution de la perte sanguine au cours de prostatectomie, chez des patients présentant une coagulation normale. 36 patients ont été randomisés, ils ont reçu soit une seule injection de NOVOSEVEN® à 20 ou 40 µg/kg, soit du placebo, et ceci pendant l'opération. Le volume de perte sanguine a été mesuré pour chaque patient. Il apparaît que l'utilisation du rFVIIa permet une réduction de 45% de la perte sanguine. 60 % des patients traités par placebo ont eu besoin d'une transfusion érythrocytaire contre seulement 38 % des patients traités par NOVOSEVEN® à 20 µg/kg. Le traitement à la dose de 40µg/kg prévient complètement le besoin de transfuser le patient.

Une seule injection de NOVOSEVEN® semble donc réduire la perte sanguine et le recours à la transfusion chez une population de patients sans trouble de l'hémostase et subissant une prostatectomie. Il faut toutefois, avant d'établir des conclusions définitives, attendre les résultats de plus larges études. (28)

L'utilisation du NOVOSEVEN® comme agent général inducteur de l'hémostase est maintenant sous étude (20). Des essais cliniques sont en cours pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du produit ( 35).

# CONCLUSION

A travers la littérature et par l'étude de deux cas cliniques, nous avons découvert une grave maladie hémorragique et ses perspectives thérapeutiques.

Au terme de ce travail, nous retenons que l'utilisation du NOVOSEVEN<sup>®</sup> dans le traitement de la thrombasthénie de Glanzmann représente une nouvelle alternative thérapeutique. Si le traitement de référence reste la transfusion plaquettaire chez les patients n'ayant pas exprimés d'anticorps dirigés contre les Gp IIb/IIIa, le NOVOSEVEN<sup>®</sup> semble être à ce jour la seule thérapeutique efficace chez les patients allo-immunisés.

Les informations collectées par le registre international des troubles plaquettaires et les essais cliniques à venir devraient permettre d'optimiser l'utilisation de ce médicament dans la maladie de Glanzmann.

Le NOVOSEVEN<sup>®</sup> qui semble donc offrir de belles perspectives thérapeutiques sur le plan de l'hémostase, pourrait obtenir de nouvelles indications d'AMM dans les années à venir.

## Liste des abréviations

Ac: anticorps  
Ag: antigène  
ADP: adénosine diphosphate  
ALAT: alanine amino transférase  
AMM: autorisation de mise sur le marché  
AMP: adénosine monophosphate  
ATP: adénosine triphosphate  
AT III: antithrombine III  
CIVD: coagulation intravasculaire disséminée  
CMV: cytomégalovirus  
COLL: collagène  
CPA: concentré plaquettaire d'aphérèse  
CPS: concentré plaquettaire standard  
DAG: diacylglycérol  
FAH: facteur antihémophilique humain  
Gp: glycoprotéine  
HLA : human leucocyte antigen-A  
Hb: hémoglobine  
HBs: antigène de l'hépatite B  
HBc: anticorps de l'hépatite B  
HTLV: human T lymphoma and leukemia virus  
IP<sub>3</sub>: inositol triphosphate  
KHPM: kininogène de haut poids moléculaire  
NFS: numération formule sanguine  
PAI: plasminogène activator inhibitor  
Pb: paire de bases  
PDF: produits de dégradation de la fibrine  
PFA: platelet function analyser

PK: prékallicréine  
PKc: protéine kinase C  
PLc : phospholipase  
PSL: produit sanguin labile  
Rh : rhésus  
RIS: ristocétine  
TGO: transaminase-glutamo-oxaloacétatique  
TGP: transaminase-glutamo-pyruvique  
TRAP : thrombin receptor activation peptide  
TS: temps de saignement  
UB: unité bethesda  
UI : unité internationale  
VIH: virus de l'immunodéficience humaine  
VS: vitesse de sédimentation

# **BIBLIOGRAPHIE**

1- AIME-GENTY Nicole

Le sang. Dictionnaire encyclopédique.

Paris: Vuibert, 1999, 223 p.

2-AUTHIER S., BOURIN D., CHERIN P.

Médicaments dérivés du sang.

Dossier du CNIMH, 1997, XVIII, 2-3: 222p.

3- BERNARD J., LEVY J.P.

Hématologie (9<sup>ème</sup> édition).

Paris: Masson, 1998, 352p.

4-BENEKE H., GRÜNEWALD A., BROMMER A. E., GRIESSHAMMER M.,  
GRÜNEWALD M.

Gastrointestinal bleeding in a patient with thrombasthenia glanzmann refractory to  
conventional therapy.

Supplement to the journal Thrombosis and Haemostasis, XVIII ISTH Congress, July 2001.

5- BURGESS C.A., CREDLAND P., KHAIR K., ARDESHNA K.M., HARRISON C.N.,  
HANN I., LIESNER R.

An evaluation of the usefulness of the PFA-100 device in 60 consecutive paediatric  
patients referred for investigation of potential haemostatic disorder.

Supplement to the journal Thrombosis and Haemostasis, XVIII ISTH Congress, July 2001.

6-CARCAO M.D., BLANCHETTE S., DEAN J.A., et al.

The platelet function analyser (PFA-100): a novel in-vitro system for evaluation of primary  
haemostasis in children.

British Journal of Haematology, 1998, 101: 70-73.

7- CAARENO V., MESSUER M., ARRIETA J.J., de MELLO G.

A multicentre, randomised, double-link, placebo controlled trial on the effect of NOVOSEVEN® in the prevention of bleeding in patients with liver undergoing dental extraction.

Programme and abstracts from the 6th NovoNordisk Symposium on the treatment of bleeding and thrombotic disorders, Copenhagen, May 2001.

8- D'OIRON R., MENART C., TRECIAC M.C., NURDEN P., FRESSINAUD E., DREYFUS M., LAURIAN Y., NEGRIER C.

Use of recombinant factor VIIa in 3 patients with inherited type I Glanzmann's thrombasthenia undergoing invasive procedures.

Thrombosis and haemostasis, 2000, 83 (5): 644-647.

9- ESCOLAR G., WHITE J.G.

Changes in glycoprotein expression after platelet activation: differences between in vitro and in vivo studies.

Trombosis and Haemostasis, 2000, 83 (3): 358-519.

10- ETIENNE J.

Biochimie génétique biochimie moléculaire (4<sup>ème</sup> édition).

Paris: Masson, 1999, 503 p.

11- FAUCHET R., IFRAH N.

Hématologie.

Rennes: Cachan, éditions médicales internationales, 1995, 437 p.

12- FRENCH D.L.

The molecular genetics of Glanzmann's thrombasthenia.

Platelets, 1998, 9: 5-20.

13- FRESSINAUD E., SIGAUD-FIKS M., LE BOTERFF C., PIOT B.

Use of recombinant factor VIIa for dental extraction in a patient affected by platelet-type (pseudo-) von Willebrand disease.

XXIII international congress of world federation of haemophilia, The Hague, May 1998.  
Haemophilia 1998, 4: 299.

14- GACHET C., HECHLER B., LEON C.

Activation of ADP receptors and platelet function.

Thrombosis and Haemostasis, 1997, 78 (1): 271-275.

15- GALAN M., et al.

Increased local procoagulant action: a mechanism contributing to the favourable hemostatic effect of activated recombinant factor VII in quantitative and qualitative disorders of platelet function.

Abstracts from the NOVO NORDISK special symposium at the XVIII ISTH congress, Paris, France, July 2001.

16- GLANZMANN E.

Hereditäre hamorrhagische: ein Beitrag zur pathologie der blut plättchen.

J. kinderke 1918; 88: 1-13.

17- GREEN D.

Clinical evidence with rFVIIa during thrombasthenia/thrombocytopenia conditions.

Abstracts from the NOVO NORDISK special symposium at the XVIII ISTH Congress, Paris, France, July 2001.

18- HARRISON P., ROBINSON M., LIESNER R., COHEN H., JONES W., DAVE M., KHAIR K., MACKIE I., MACHIN S.

Performance of the PFA-100 as a potential screening tool for platelet dysfunction.

Supplement to the journal Thrombosis and Haemostasis, XVIII ISTH Congress, July 2001.

19- Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose ( GEHT)

Le contrôle du risque hémorragique des maladies constitutionnelles de l'hémostase.

Recommandations: le traitement des hémorragies.

Sang, Thrombose et Vaisseaux, 1995, 7, n° spécial: 7

20- HEDNER U.

Future treatment perspectives of rFVIIa.

Abstracts from the Novo Nordisk Special Symposium at the XVIII ISTH congress, Paris, France, July 2001.

21- HORAUD F.

La sécurité virale au coeur de l'actualité.

Sang, Thrombose et Vaisseaux, 1998, 10, n°spécial: 5-10.

22- HURTAUD-ROUX M.F., SCHLEGEL N.

Hémostase du nouveau-né et de l'enfant.

*In*: Manuel d'hémostase.

Paris: Elsevier, 1995, 772 p.

23- Journal Officiel du 22 juin 2000.

Article L.521-3: définition du médicament dérivé du sang

24- JULIA A.

Le don du sang et la transfusion sanguine en France .

Actualités pharmaceutiques, 2000, 384, 19-22.

25- KRISTENSEN J., KILLANDER A., HIPPE E., et al.

Clinical experience with recombinant factor VIIa in patients with thrombocytopenia.

Haemostasis,

1996, 26 (suppl 1): 159-164.

26- LECOMPTE T.P.

Exploration des fonctions plaquettaires en pratique clinique.

Spectra biologie, 1999, 18 (103): 21-2.

27- LE D., VEMURI S.

Effect of recombinant factor VII upon whole blood clotting.

Supplement to the journal thrombosis and haemostasis, XVIII Congress ISTH, July 2001.

28- LEVI M.M., FRIEDRICH P.W., HENNY Ch.P.

Reduction in perioperative blood loss and transfusion requirements by NOVOSEVEN® in patients undergoing transabdominal prostatectomy.

Programme and abstracts from the 6th NovoNordisk Symposium on the treatment of bleeding and thrombotic disorders, Copenhagen, May 2001.

29- LEVY- TOLEDANO S., DUPUY E.

Exploration de l'hémostase primaire.

*In*: Manuel d'hémostase.

Paris: Elsevier, 1995, 772 p.

30- MENART C., TREZIACK M.C., ATTALI O., et al.

Continuous infusion of NOVOSEVEN during colectomy in a Glanzmann thrombasthenia patient with anti- glycoprotein IIb-IIIa antibody.

XXIII international congress of world federation of hemophilia, The Hague, May 1998.

Haemophilia, 1998, 4: 229.

31- MUSSO R., CULTRERA D., MUSSO M., GIUFFRIDA G, VENTURINO L.,

Recombinant activated factor VII as haemostic agent in Glanzmann's thrombasthenia.

Abstract on rFVIIa, rFVIIai and tissue factor. The XVII congress of the international society on thrombosis and haemostasis, Washington D.C., USA, August 14-21, 1999.

32- NAJMAN A. ,VERDY E., POTRON G., ISNARD F.

Hématologie Tome I, précis des maladies du sang.

Paris: Ellipses, 1994, 463 p.

33- NICOLAISEN EM.

Lack of of antigenicity after repeated treatment with NOVOSEVEN.

Haemostasis,1996, 26(suppl 1): 98-101.

34- NovoNordisk

Le moniteur hospitalier. Tiré-à-part à l'initiative des laboratoires NovoNordisk, 1999.

.35- NovoNordisk.

Monographie produit: NOVOSEVEN®. NovoNordisk pharmaceutique S.A, 2001.

36- NURDEN A.

Inhereted abnormalities of platelets.

Thrombosis and Haemostasis,1999, 82 (2): 468-479.

37- NURDEN P., NURDEN A.

Pathologies plaquettaires héréditaires.

*In*: Manuel d'hémostase.

Paris: Elsevier, 1995, 772 p.

38- NURDEN A.T., CAEN J.P.

An anormal platelet glycoprotein pattern in three cases of Glanzmann's thrombasthenia.

British Journal of Haematology, 1974, 28: 253-260.

39- PETERS M., HEIJBOER H.

Treatment of a patient with Bernard-Soulier syndrome and reccurent nosebleeds with recombinant factor VIIa.

Thrombosis and haemostasis, 1998, 80 (2): 352.

40- PHILLIPS D.R. et al.

Molecular differences of exposed surface proteins on thrombasthenic platelet plasma membranes.

Nature, 1975, 257: 599-600.

41- POON Man-Chiu.

NOVOSEVEN<sup>®</sup> traitement of platelet related bleeding disorders.

The 5<sup>th</sup> NovoNordisk symposium on the treatment of bleeding and thrombotic disorders.

42- POON M.C., DEMERS C., JOBIN F., et WU J.W.Y.

Use of recombinant factor VIIa (rFVIIa) for bleeding and surgery in patients with Glanzmann thrombasthenia.

The XVII congress of the international society on thrombosis and haemostasis. Whashington D.C., USA, august 14-21, 1999.

43- POON M.C., D'OIRON R., HUTHKUEHNE A., et al.

The use of NOVOSEVEN<sup>®</sup> in patients with Glanzmann's thrombasthenia.

Programme and abstracts from the 6th NovoNordisk Symposium on the treatment of bleeding and thrombotic disorders, Copenhagen, May 2001.

44- RATSIMBASAFY V.

La fabrication des médicaments dérivés du sang.

Actualités pharmaceutiques, 2000, 385: 19-25.

45-REVESZ T., ARETS B., BIERINGS M., VAN DEN BOS C., DUVAL E.

Recombinant factor VIIa in severe uremic bleeding.

Thrombosis and haemostasis, 1998, 80 (2): 353.

46- SCHLEGEL N., GAYET O., MOREL-KOPP M.C.

The molecular genetic basis of Glanzmann's thrombasthenia in a gypsy population in France: identification of a new mutation on the a IIb gene.

Blood, 1995, 86 (3): 977-981.

- 47- SCHULMAN S., D'OIRON R., MARTINOWITZ U., et al.  
Experiences with continuous infusion of recombinant activated factor VII. Proceedings of the 4th Symposium on new aspects of haemophilia treatment, Copenhagen, 1997.  
Blood Coagulation fibinolysis 1998, (suppl 1): S97-S101.
- 48-SULTAN Y.  
Les médicaments antihémophiliques.  
Hémophilie, 2000, 56: 11-16.
- 49- TENGBORN L., PETRUSON B.  
A patient with Glanzmann thrombasthenia and epistaxis successfully treated with recombinant factor VIIa.  
Thrombosis and haemostasis, 1996, 75 (6): 981-986.
- 50- VIDAL, dictionnaire.  
Paris: Editions du Vidal, 2001.
- 51- VOISIN S., TROSSAERT M., SIGAUD M., TRUCHAUD F., FRESSINAUD E.  
Efficacy of the PFA-100 to evaluate primary haemostasis: A prospective study of 194 patients.  
Supplement to the journal Thrombosis and Haemostasis, XVIII ISTH Congress, July 2001.
- 52- WHITE Gilbert C.  
Platelet physiology and function.  
The 5<sup>th</sup> Novo Nordisk Symposium on the treatment of bleeding and thrombotic disorders.  
Copenhagen, 1999.
- 53- WIELENGA J.J., SIEBEI Y., VAN BUUREN H.R. et al.  
Use of recombinant factor VIIa and HLA matched platelets to prevent bleeding during and after major surgery in a patient with Glanzmann's thrombasthenia.  
XXIII international congress of world federation of haemophilia, The Hague, May 1998.  
Haemophilia, 1998, 4: 299

54- ZITTOUN R., SAMAMA M., MARIE J.P.

Manuel d'hématologie (4<sup>ème</sup> édition).

Paris: Doin éditeur, 1992, 446 p.

# **TABLE DES MATIERES**

<b><u>INTRODUCTION</u></b> .....	3
<b><u>PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE</u></b> .....	5
<u>1. L'HEMOSTASE PRIMAIRE</u> .....	6
<u>1.1. Facteurs de l'hémostase primaire</u> .....	6
<u>1.2. Séquences de l'hémostase primaire</u> .....	8
<u>1.2.1. Le temps vasculaire</u> .....	8
<u>1.2.2. Le temps plaquettaire</u> .....	8
<u>2. LA COAGULATION PLASMATIQUE</u> .....	14
<u>2.1. Les facteurs impliqués</u> .....	14
<u>2.2. Séquences de la coagulation</u> .....	16
<u>2.2.1. Génération du complexe prothrombinase</u> .....	16
<u>2.2.2. Thrombinoformation</u> .....	17
<u>2.2.3. Fibrinoformation</u> .....	17
<u>2.3. Mécanismes de contrôle de la coagulation</u> .....	18
<u>3. LA FIBRINOLYSE</u> .....	20
<u>3.1. Mécanismes de la fibrinolyse</u> .....	20
<u>3.1.1. Activation du plasminogène en plasmine</u> .....	20
<u>3.1.2. Action de la plasmine</u> .....	20
<u>3.2. Régulation de la fibrinolyse</u> .....	20
<b><u>LA THROMBASTHENIE DE GLANZMANN</u></b> .....	22
<u>1. LES THROMBOPATHIES</u> .....	23
<u>1.1. Généralités</u> .....	23
<u>1.2. Les thrombopathies constitutionnelles</u> .....	23
<u>1.3. Les thrombopathies acquises</u> .....	24
<u>2. LA THROMBASTHENIE DE GLANZMANN</u> .....	27
<u>2.1. Aspect génétique de la maladie</u> .....	28
<u>2.2. Diagnostic de la maladie</u> .....	29
<u>2.2.1. Aspects cliniques</u> .....	29
<u>2.2.2. Aspects biologiques</u> .....	30
<u>3. TRAITEMENT</u> .....	38

3.1. <i>La transfusion de plaquettes</i> .....	38
3.2. <i>Un nouveau traitement: le NOVOSEVEN®</i> .....	40
3.2.1. <i>Procédés de fabrication</i> .....	40
3.2.2. <i>Mode d'action</i> .....	41
3.2.3. <i>Indication et utilisation du NOVOSEVEN® dans le cadre de l' AMM</i> .....	42
3.2.4. <i>Utilisation du NOVOSEVEN® dans la thrombasthénie de Glanzmann</i> .....	43
<b><u>UTILISATION DU NOVOSEVEN® DANS LA THROMBASTHENIE DE GLANZMANN: A PROPOS DE DEUX ENFANTS</u></b> .....	<b>49</b>
1. <i>ETUDE DU DOSSIER DE NANCY R.</i> .....	50
1.1. <i>Circonstances du diagnostic de la maladie</i> .....	50
1.2. <i>Histoire de la maladie</i> .....	52
2. <i>ETUDE DU DOSSIER DE JEAN-BERNARD A.</i> .....	57
2.1. <i>Circonstances de diagnostic de la maladie</i> .....	57
2.2. <i>Histoire de la maladie</i> .....	58
<b><u>DISCUSSION</u></b> .....	<b>64</b>
1. <i>QUELS SONT LES AVANTAGES DU NOVOSEVEN®?</i> .....	65
2. <i>LES LIMITES ET LE MANQUE DE REcul</i> .....	67
3. <i>LES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES DU NOVOSEVEN®</i> .....	69
<b><u>CONCLUSION</u></b> .....	<b>72</b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b> .....	<b>76</b>
<b><u>TABLE DES MATIERES</u></b> .....	<b>86</b>

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

NUMÉRO A IMPRIMER N° 209.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté.

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

BONNET (Nathalie). — La thrombasthénie de Glanzmann : traitement des hémorragies par du Novoseven®. A propos de deux cas. — 100 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 2002).

**RESUME :**

La thrombasthénie de Glanzmann est une pathologie plaquettaire héréditaire par déficit quantitatif ou qualitatif du complexe glycoprotéique Gp IIb/IIIa. Le syndrome hémorragique sévère se manifeste dans la petite enfance, et même dès la naissance. Maladie rare, elle s'exprime surtout en France dans la population gitane à forte consanguinité.

La transfusion plaquettaire constitue le traitement curatif et prophylactique de cette maladie. Cependant, l'utilisation d'un médicament recombinant, le NOVOSEVEN®, semble représenter une alternative thérapeutique : ce médicament dont la seule indication figurant au dossier d'AMM est le traitement de l'hémophilie, commence à être utilisé pour prévenir et traiter les saignements chez les patients atteints de thrombasthénie de Glanzmann.

Nous rapportons ici le cas de deux enfants atteints de thrombasthénie de Glanzmann, traités par transfusions plaquettaires et NOVOSEVEN®. Après l'étude de ces deux dossiers et en s'appuyant sur les données de la littérature, le NOVOSEVEN® semble être une perspective thérapeutique pour cette thrombopathie héréditaire.

Des cas de thrombopénies et d'autres thrombopathies constitutionnelles ou acquises traitées par NOVOSEVEN® sont rapportés dans la littérature. Les études cliniques en cours visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du NOVOSEVEN® vont peut-être permettre d'étendre l'AMM de ce médicament à d'autres indications hémorragiques.

**DISCIPLINE :**

Hématologie.

**MOTS CLES :**

- Facteur VII activé.
- Gp IIb/IIIa.
- Hémorragies.
- NOVOSEVEN®.
- Plaquettes.
- Thrombasthénie de Glanzmann.
- Thrombopathies.

**JURY :**

Président : M. le Professeur HABRIOUX G.  
Juges : M. COMBY F.  
M. le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR L.  
M<sup>me</sup> JULIA A.