

## Facteur VII

Le facteur VII (proconvertine) est une glycoprotéine plasmatique vitamine K-dépendante, synthétisée par le foie sous forme d'un précurseur. La protéine mature est constituée de 406 acides aminés. Sa concentration plasmatique est de l'ordre de 0,35 à 0,60 mg/l, soit 10 fois moins que les autres facteurs vitamine K-dépendants. Sa demi-vie est extrêmement courte (4 à 6 heures). Le facteur VII mature est un zymogène d'une masse moléculaire voisine de 50 kDa. Le facteur VII activé (FVIIa) résulte du clivage du facteur VII au niveau de la liaison arginine 152-isoleucine 153 par différentes protéases. Il se compose de deux chaînes polypeptidiques reliées par un pont disulfure.

Le gène du FVII est situé sur le chromosome 13, en amont du gène du facteur X, et comporte 9 exons. L'ARNm est essentiellement retrouvé au niveau des hépatocytes.

### Rôle du FVII

Le FVIIa complexé au facteur tissulaire (FT) est considéré actuellement comme l'initiateur principal du processus de coagulation *in vivo*. Le FT, normalement absent de la circulation sanguine, est un récepteur de très haute affinité pour le FVII. Au sein de ce complexe, le FVII est activé en FVIIa par différentes protéases plasmatiques, parfois à l'état de traces, dont le FXa, le FIXa, la thrombine (FIIa) ou le complexe FVIIa-FT lui-même. À partir de la formation de ce complexe, deux voies d'activation sont possibles :

- soit le FT est en excès, le complexe FT-FVIIa active directement le FX. Cette voie est rapidement inhibée par le TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*) ;
- soit le FT est en faible quantité (ou l'inhibition par le TFPI prépondérante), le complexe FT-FVIIa active alors le FIX. C'est l'accumulation de FIXa, en présence de Ca<sup>++</sup>, de phospholipides et de FVIIIa, qui permet ensuite l'activation du FX.

La formation de FXa permettra le développement du processus de coagulation jusqu'à la fibrinoformation.

Le taux minimal de FVII nécessaire pour assurer l'hémostase n'est pas connu avec certitude, mais des taux de 10 à 15 % sont communément admis.

### Dosage du facteur VII

Il repose sur le dosage de l'activité coagulante par méthode chronométrique. Les valeurs normales de FVIIc sont comprises entre 70 et 140 %, définies par rapport à un pool de plasmas normaux.

Tableau 1. Polymorphismes diminuant le taux de facteur VII

	FVIIc	FVIIAg
R353Q (Arg353Gln)	30 %	23 %
-323P10 (promoteur)	17 %	13 %
IVS7 (6 répétitions d'un monomère de 37 pb)	26 %	23 %

Le dosage de facteur VII peut également être réalisé par une méthode immunologique (FVIIAg). Normalement, le rapport VIIc/VIIAg est égal à 1.

L'étude du gène codant pour le FVII a permis de mettre en évidence de nombreux polymorphismes, dont cinq ont été particulièrement étudiés car ils peuvent influencer le taux de FVII. Trois d'entre eux diminuent le taux de FVII dans des proportions pouvant aller jusqu'à 30 % (tableau 1), tandis que deux autres l'augmentent significativement.

### Déficit en facteur VII

Il est suspecté devant la combinaison d'un temps de Quick allongé associé à un TCA normal. Le dosage de FVIIc identifie le déficit isolé. Le caractère héréditaire du déficit sera évoqué après contrôle sur un deuxième prélèvement et confirmé par une enquête familiale approfondie. Le diagnostic différentiel du déficit héréditaire se fait avec les déficits acquis. La distinction est généralement facile en présence d'un taux de FVII ou d'un TP antérieurement normaux.

#### — Déficit acquis

Il peut relever de plusieurs causes :

- il est le plus souvent secondaire à une consommation exclusive et/ou à une insuffisance de production de FVII. Il se présente alors associé au déficit d'autres facteurs. Les causes les plus fréquentes sont les insuffisances hépatocellulaires et les hypovitaminoses K. Sachant que le FVII est le facteur vitamine K-dépendant qui a la demi-vie la plus courte, c'est lui qui diminue le plus rapidement. On a décrit par ailleurs, au cours d'infections sévères, une diminution importante et transitoire du taux de FVII ;
- plus rarement, le déficit peut être secondaire à la présence d'autoanticorps dirigés contre le FVII.

#### — Déficit constitutionnel

Il est rare. Sa transmission est autosomique récessive. Sa fréquence est estimée de 1/500 000 à 1/1 000 000.

Les patients hétérozygotes sont asymptomatiques, même avec des taux entre 20 et 30 %.

Généralement, seuls les patients homozygotes ou hétérozygotes composites, avec un taux de FVIIc inférieur à 10 %, peuvent présenter une symptomatologie. Ces patients forment un groupe hétérogène, tant sur le plan phénotypique que génotypique. En effet, ils peuvent être totalement asymptomatiques avec un taux de FVIIc apparemment inférieur à 5 %, voire, dans certains cas, à 1 %.

La sévérité du syndrome hémorragique est très variable, non corrélée au taux de FVIIc ; c'est pourquoi il est très difficile de définir des groupes à risque hémorragique.

On peut distinguer quatre formes cliniques :

- forme grave, engageant le pronostic vital : 10 à 17 % des cas. La gravité du déficit réside dans la survenue d'hémorragies intracrâniennes, généralement dans la première semaine de vie ou dans les premiers mois ;
- forme sévère, hémorragique : 20 % des cas. À noter que les complications à type d'hémarthroses, habituellement rencontrées dans l'hémophilie, sont rares ;
- forme peu sévère, tardive : 50 à 60 % des cas. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont des hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis, ménorragies, gingivorragies) ou des complications hémorragiques postchirurgicales ;
- formes asymptomatiques.

On retrouve une grande hétérogénéité sur le plan biologique. Le déficit peut être quantitatif ou qualitatif. Les taux de FVII peuvent varier pour un même génotype, suggérant l'influence d'autres facteurs influençant le taux de FVII. Il ne semble pas que les polymorphismes génétiques participent à l'hétérogénéité de l'expression du déficit.

Pour certains variants, le taux de FVIIc mesuré peut dépendre de la thromboplastine utilisée. L'utilisation de thromboplastine humaine recombinante pourrait permettre une meilleure standardisation. Actuellement, il n'existe pas d'élément biologique prédictif du risque hémorragique, quel que soit le test d'hémostase utilisé.

Plus de 70 mutations ont été identifiées. La plupart sont des mutations « privées », rapportées dans une seule famille. Des registres nationaux et internationaux se mettent en place progressivement, destinés à définir les signes cliniques ou biologiques, et à mieux comprendre les relations structure/fonction de la protéine.

Quelques déficits combinés ont été décrits :

- déficit en facteurs VII et X par délétion du chromosome 13 ;

- déficit en facteurs vitamine K-dépendants (II, IX, X et VII) ;
- déficit par ségrégation de deux types de déficits au sein d'une même famille, favorisé par la consanguinité.

#### – *Traitement*

En cas de syndrome hémorragique, plusieurs traitements sont envisageables :

- plasma frais congelé (PFC) ;
- PPSB ;
- concentrés de FVII humain plasmatique préparés par le Laboratoire Français du fractionnement et des Biotechnologies (LFB).

Les concentrés de FVII sont le traitement de choix. Il n'existe pas de consensus sur la concentration plasmatique de FVII à atteindre. Le LFB préconise des taux de 20 à 30 % pour stopper une hémorragie modérée et des taux supérieurs ou égaux à 50 % pour une intervention chirurgicale. La survenue d'inhibiteur est exceptionnelle.

L'utilisation de FVIIa recombinant est une alternative intéressante, mais elle n'a pas l'AMM dans cette application.

Le traitement substitutif préventif avant intervention chirurgicale chez les patients présentant un taux de FVII inférieur à 5 % mais jusque-là asymptomatiques ne fait l'objet d'aucun consensus.

#### – *Facteur VII et thrombose*

Le rôle initial du FVII dans la cascade de coagulation et l'implication de la voie du FT dans la thrombose avec plaque d'athérome font de lui un facteur potentiel du risque d'athérosclérose.

Néanmoins, la plupart des études récentes ne mettent pas en évidence d'association entre taux de FVII et survenue d'accident ischémique coronaire ou cérébral.

#### *Hémostase (exploration de l')*



Drouet L, Bal C.

Place du laboratoire d'hémostase dans les syndromes coronaires : le facteur VII.

Bioforma – Cahiers de Formation Biologie médicale 2002 ; N° 27 : 208-209.

Giansily-Blaizot M.

Déficit constitutionnel en facteur VII.

Disponible sur : <http://www.orphanet.net/data/patho/FR/fr-fact7.pdf>.

Giansily-Blaizot M, Schved JF.

Potential predictors of bleeding risk in inherited factor VII deficiency.

Thromb Haemost 2005 ; 94 : 901-906.