

Le facteur VIII

Passé- Présent - Futur

**Société algérienne d'hématologie et de
transfusion sanguine**

Journée post WFH 16 Décembre 2016

M.Belhani

Site de clivage protéolytique

Chaîne lourde
Haut poids moléculaire
(Amino-Terminal) NH₂



COOH
(Carboxyl-Terminal)

90 kd

Me+

Chaîne légère
Faible poids moléculaire



COOH

80 kd

Situation: au milieu des années 90

- **Pas de données** épidémiologiques
- Centre de diagnostic
- Structure d'accueil clinique
- La prise en charge :
 - **TRT inadapté** : sang, plasma, cryoprecipité
 - Facteurs anti hémophiliques: **pénurie** +
Coût / Pas de budget spécifique
- Absence de prise en charge multidisciplinaire
- Méconnaissance de la maladie :
 - les patients / entourage / personnel soignant
- Evolution: **Handicap** → **Impact social**

Les étapes clés du développement du traitement de l'hémophilie et évolution des mesures de sécurités ^{1,2}

Selon le marché US et EU

Le facteur VIII recombinant de troisième génération est approuvé

Le facteur VIII recombinant de **deuxième génération** est approuvé

Le facteur VIII recombinant de **première génération** est approuvé

1999

2003

1992

1991 Dépistage du virus de l'hépatite C3

1987 Elimination du VIH, HBV, HCV

1984 Le gène du facteur VIII est identifié et cloné

1981 Heat treatment

1970 dépistage de HBV

1968 Concentré de facteur VIII

1936 Transfusion de plasma

1840 Utilisation d'une transfusion sanguine



1. Fédération mondiale de l'hémophilie. History of haemophilia. Disponible à l'adresse : www.wfh.org.

2. Mannucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. Haemophilia 2008; 14 (suppl 3), 10-18

Les modalités thérapeutiques

Evolution des modalités thérapeutiques:

- De la perfusion de plasma et de cryoprecipité au facteur plasmatique puis 1 puis 2 facteurs recombinants
- Du traitement dans une structure au traitement à domicile et l'auto traitement
- De l'urgence différée au traitement à proximité donc **précoce**
- Du traitement à la demande à la prophylaxie chez les enfants puis la prophylaxie pour tous

Les facteurs VIII disponibles en Algérie 1

- **Origine plasmatique:**

Immunate: Baxter, Autriche (alb et willebrand)

Haemoctin: Biotest , Allemagne (pas d'alb
contient willebrand)

Les facteurs VIII disponibles en Algérie 2

Recombinant:

- **kogenate FS:** Bayer , 2^e génération

Molécule entière, pas d'albumine lors de la purification ou formulation

Disponible depuis **2009**

il est remplacé par un 3^e génération, non encore disponible en Algérie

- **Advate, octocog alfa:** Baxalta, 3^e génération

Molécule entière, pas de protéine animale ni alb pendant la culture purification formulation

Disponible depuis peu

Différence 2^e /3^e génération :

Table I Licensed recombinant factor VIII products

Generation	Product (manufacturer)	FVIII	Cell line	Culture medium	Stabilizer	Purification/viral inactivation
First	Recombinat [®] (Baxter BioScience)	Full-length	CHO	Bovine serum albumin	Human albumin	IAC/IEC
Second	Kogenate [®] FS (Bayer Healthcare)	Full-length	BHK	Human plasma protein solution	Sucrose	IAC/IEC/SD/UF
Second	Helixate [®] FS (CSL Behring)	Full-length	BHK	Human plasma protein solution	Sucrose	IAC/IEC/SD/UF
Third	Advate [®] (Baxter Healthcare)	Full-length	CHO	None	Trehalose	IAC/IEC/SD
Third	Xintha/Refacto [®] AF (Pfizer)	B-domain- deleted	CHO	None	Sucrose	IAC/IEC/SD/NF
Third	Turoctocog alfa [®] (Novo Nordisk)	B-domain truncated	CHO	None	Sucrose	IAC/IEC/SD/NF/SE

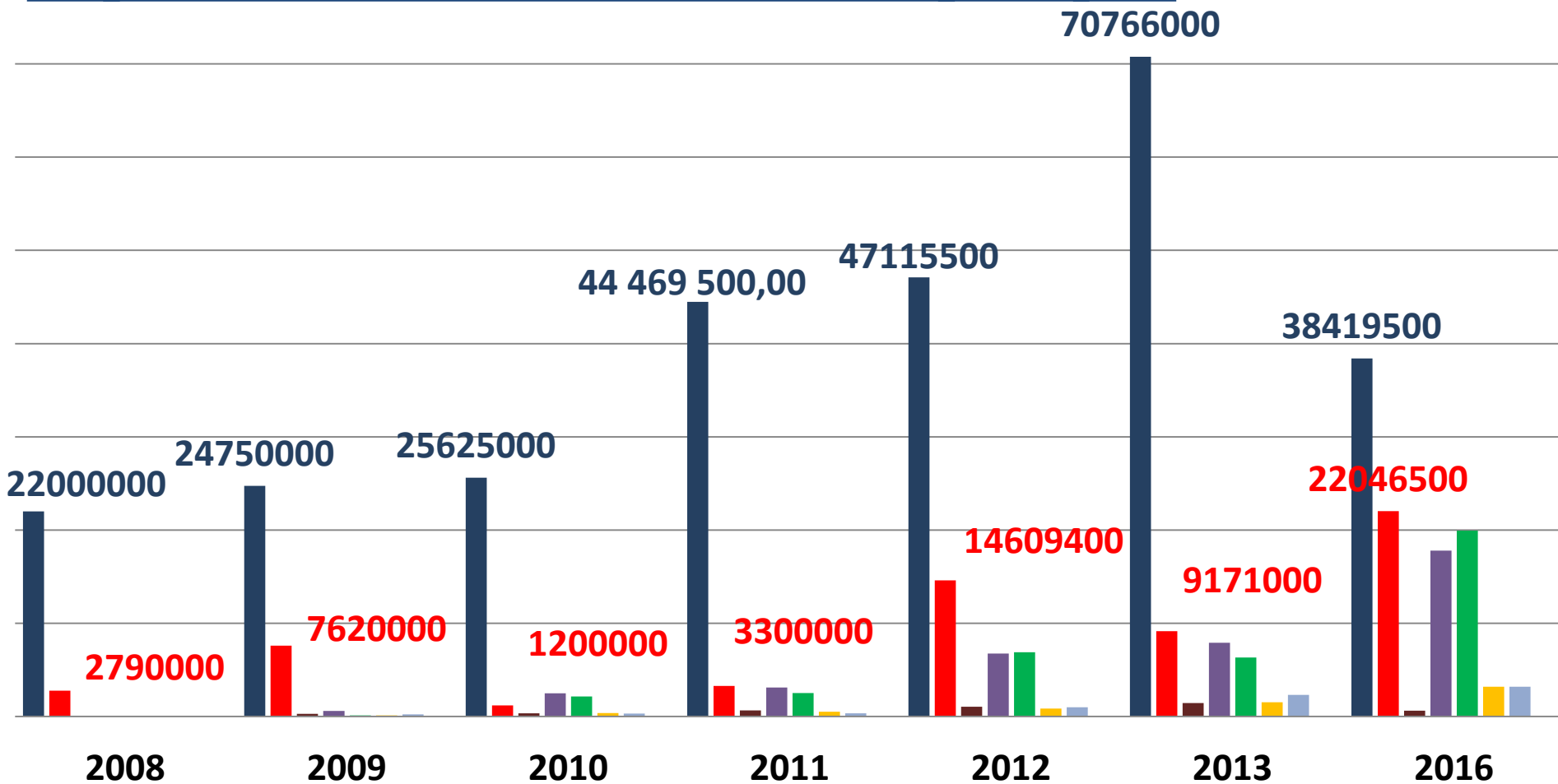
Note: Data from.⁵⁻¹⁵

Abbreviations: BHK, baby hamster kidney; CHO, Chinese hamster ovary; FVIII, factor VIII; IAC, immunoaffinity chromatography; IEC, ion exchange chromatography; NF, nanofiltration; SD, solvent/detergent treatment; SE, size exclusion; UF, ultrafiltration.

Les facteurs VIII disponibles en Algérie 3

- Les indications
- Kogenate: plusieurs dosages Algérie
250, 500, 1000 UI
- Traitement des épisodes hémorragiques
- Prophylaxie
- Perfusion continue: vitesse fonction de la
clearance formule pour le calcul

Importation des facteurs antihémophiliques



■ FATEUR VIII PLASMATIQUE 500 UI

■ FACTEUR IX PLASMATIQUE 600 UI

■ FACTEUR VIII RECOMBINANT 250 UI

■ FACTEUR VIII RECOMBINANT 500 UI

■ FACTEUR VIII RECOMBINANT 1000 UI

■ FACTEUR DE VON WILLEBRAND

■ FACTEUR (II-IX-X-VIIa)

Les complications

Infectieuses:

- **Plasmatiques** : drame du sang contaminé
France 1985
- Obsession des fabricants: **la sécurité avant tout**
on a ajouté en plus de la sélection des donneurs et des tests à la recherche des virus la nanofiltration
- Certains pays ont supprimé les plasmatiques
- Suppression des protéines animales dans les recombinaunts

Les complications

Les inhibiteurs:

Plasmatiques versus recombinants

Etude SIPPET : survey of inhibitors in plasma products
exposed toddlers*

2010/2014 :42centres, 14 pays

Résultats:

29/125 plasmatique ont développé des inhibiteurs contre
47/126 recombinant

Etude rodin: reseach of determinant of inhibitors
development

controversé!!!

*NEJM 2016 374 2054-2064