

RECOMMANDATIONS

Dénomination Commune Internationale :

Facteur IX de coagulation humain

Nom commercial :

**BETAFACT[®], MONONINE[®],
OCTAFIX[®]**

OMEDIT IDF 2020

Version : 2

Création : Mars 2017
Révision : Janvier 2020

MEDICAMENT DERIVE DU SANG

Classe pharmaco thérapeutique: Antihémorragiques - facteur IX de coagulation sanguine

Code ATC: B02BD04

SPECIALITES	BETAFACT [®]	MONONINE [®]	OCTAFIX [®]
Source	RCP 22/03/2019	RCP 25/07/2019	RCP 01/10/2018
	RBU 2008		

MODALITES DE PRESCRIPTION

LISTE I

- Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière de 6 mois (les établissements de transfusion sanguine autorisés à dispenser des médicaments dérivés du sang aux malades qui y sont traités, inclus).
- Délivrance réservée aux pharmacies à usage intérieur des établissements de santé ou aux établissements de transfusion sanguine pour les malades qui y sont traités.

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un **médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie**.

POSOLOGIE

• Accident hémorragique et prévention chirurgicale

La posologie et la durée du traitement est établi pour chaque patient selon le contexte clinique (sévérité du déficit en facteur IX, localisation et intensité de l'hémorragie, état clinique du patient) et ajusté en fonction de la réponse clinique.

Une Unité Internationale (UI) d'activité FIX correspond à la quantité de FIX présente dans 1 ml de plasma humain normal.

– Calcul de la dose :

Nombre d'unités requises = poids corporel [kg] x augmentation de facteur IX souhaitée [% ou UI/dl] x inverse de la récupération observée

SPECIALITES	BETAFACT [®]	MONONINE [®]	OCTAFIX [®]
Inverse de la récupération observée	0,93	1,0	0,8

Les tableaux suivants fournissent des indications concernant le dosage en cas d'hémorragies et de chirurgie (dans le cas des accidents hémorragiques suivants, l'activité du FIX ne doit pas descendre sous le taux d'activité plasmatique indiqué (en % par rapport à la normale ou UI/dl) pour la période correspondante) :

➤ **Injection intraveineuse unique**

Situation clinique	Niveau de FIX requis (%) /UI/dl	Fréquence des injections (h)/durée de la thérapie (j)
Hémorragie		
Hémorragie, hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou buccale	20-40	Répéter toutes les 24 h. Au moins 1 jour, jusqu'à l'arrêt de l'épisode hémorragique, représenté par l'arrêt des douleurs ou la cicatrisation.
Hémarthrose étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30-60	Répéter la perfusion toutes les 24 h pdt 3 à 4j ou davantage, jusqu'à disparition de l'invalidité et de la douleur.
Hémorragies menaçant le pronostic vital.	60-100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 h jusqu'à disparition de la menace.
Chirurgie		
Mineure, y compris extraction dentaire	30-60	Toutes les 24 h, au minimum pendant 1 j, jusqu'à ce que la cicatrisation.
Majeure	80-100 (pré- et post-opératoire)	Renouveler la perfusion toutes les (pré- et postopératoire) 8 à 24 h, jusqu'à cicatrisation adéquate de la plaie, puis poursuivre le thérapie au moins 7 j supplémentaires pour maintenir une activité du FIX entre 30 % et 60 % (UI/dl).

Les produits contenant du FIX exigent rarement d'être administrés plus d'une fois par jour lorsqu'ils sont administrés sous forme de bolus.

Injecter lentement, de manière à pouvoir surveiller l'éventuelle survenue d'une réaction immédiate, à un débit confortable pour le patient.

Spécialité	Vitesse d'administration maximale
BETAFACT[®]	4 ml/min
MONONINE[®]	2 ml/min
OCTAFIX[®]	2 à 3 ml/min

➤ **Perfusion Continue en Chirurgie (décrit uniquement pour MONONINE[®])**

Niveau de facteur IX souhaité pour l'hémostase	40 - 100 % (ou UI/dl)
Dose de charge initiale pour atteindre le niveau souhaité	Bolus unique de 90 UI par kg (intervalle 75 - 100 UI/kg) de poids corporel ou posologie déterminée par la pharmacocinétique
Fréquence d'administration	Perfusion IV continue, en fonction de la clairance et des taux de facteur IX mesurés
Durée du traitement	Jusqu'à 5 jours, un traitement supplémentaire peut être nécessaire en fonction de la nature de la chirurgie

Le débit recommandé pour la perfusion continue de Mononine[®] destinée à maintenir un niveau stable de FIX d'environ 80 % est de **4 UI/kg de poids corporel/heure**, mais il peut varier en fonction du profil pharmacocinétique du patient et du niveau du FIX que l'on souhaite atteindre.

La tolérance et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été étudiées pour les perfusions continues. C'est pourquoi, chez l'enfant et l'adolescent, la perfusion continue de Mononine[®] sera envisagée seulement si les données pharmacocinétiques pré-chirurgicales (à savoir récupération progressive et clairance) sont disponibles pour le calcul de la dose et si les taux sont soigneusement surveillés en péri-opératoire.

Chez les patients dont la clairance du FIX est connue, le débit de perfusion peut être calculé pour un patient donné :

$$\text{Débit (UI/kg de poids corporel/h)} = \text{Clairance (ml/h/kg de poids corporel)} \times \text{augmentation souhaitée du facteur IX (UI/ml)}.$$

• **Prophylaxie antihémorragique à long terme chez les patients atteints d'une forme sévère d'hémophilie B,**

Les doses habituelles sont de **20 à 40 UI de FIX par kg** de poids corporel, à **intervalles de 3 à 4 jours**.

Dans certains cas, en particulier chez les sujets jeunes, il peut être nécessaire d'envisager des intervalles d'administration plus rapprochés ou des doses supérieures.

❖ **SURVEILLANCE**

- **Surveillance des taux de FIX plasmatique pendant la durée du traitement**, afin d'ajuster les doses et fréquence des perfusions. Une surveillance étroite du traitement de substitution au moyen de bilans de la coagulation (activité plasmatique du FIX) est indispensable, en particulier dans le cas d'interventions chirurgicales majeures. La réponse à l'administration de FIX peut varier selon les patients, avec des valeurs différentes de la récupération in vivo et avec différentes valeurs de la demi-vie.
- **Surveillance de l'apparition d'inhibiteurs du FIX.** Dans les cas où les taux d'activité plasmatique du FIX prévus ne sont pas atteints, ou lorsque l'hémorragie n'est pas maîtrisée après une dose pourtant appropriée, un **test devra être effectué** afin de déterminer la présence d'un inhibiteur du FIX. Chez les patients présentant un **titre élevé d'inhibiteur**, la thérapie par le **FIX peut ne pas être efficace** et **d'autres alternatives thérapeutiques** doivent être envisagées.

La prise en charge de tels patients nécessite l'intervention de médecins spécialistes expérimentés dans les soins aux patients atteints d'hémophilie.

Induction d'un état de tolérance immune (ITI) (Ex-PTT : RBU AFSSAPS 08/2008)

Les posologies de facteur IX sont définies selon les mêmes modalités que celles proposées pour l'hémophile A.

Les modalités de surveillance biologique et les critères de succès sont les mêmes que pour l'hémophilie A. La **seule différence concerne la recherche et le titrage de l'inhibiteur**, avec un temps d'incubation du mélange plasma normal + plasma testé qui n'est que de 30 minutes à 37° au lieu de 2 heures.

✚ A quel moment débiter une induction de tolérance immune (ITI) ?

- L'ITI doit être débutée aussi **rapidement** que possible après la détection de l'inhibiteur. Dans la majorité des cas, le moment le plus favorable est celui de la réponse primaire, quel que soit le titre de l'inhibiteur.
- Lors d'une réponse immune secondaire, il est recommandé de **différer** l'ITI si le titre de l'inhibiteur est **> 10 UB**, jusqu'à ce que celui-ci retombe en dessous de 10 UB.

✚ Avec quel FIX faut-il initier une ITI ? Tous les types de concentrés de FIX sont susceptibles d'induire avec succès une tolérance immune. Cependant, l'ITI doit préférentiellement être initiée avec le concentré de FIX qui avait été choisi pour traiter le patient et sous lequel le patient a développé l'inhibiteur.

✚ A quelles posologies faut-il initier une ITI ?

- Chez l'enfant **faible répondeur** avec un titre d'inhibiteur de 0,6 à 5 UB, un traitement régulier, avec des doses comprises entre 50 UI/kg 3 fois par semaine et 200 UI/kg/jour, est suggéré; si le titre devient supérieur à 5 UB, les modalités proposées pour les forts répondeurs sont applicables.
- Chez le **fort répondeur** et en l'absence d'étude prospective et randomisée, on ne peut recommander aucun régime spécifique. Cependant, le titre historique de l'inhibiteur, considéré comme l'un des meilleurs facteurs prédictifs, est un élément d'orientation.
- Le régime "faibles doses", 3 fois par semaine, est proposé pour de très jeunes patients avec un titre maximum d'inhibiteur < 40 UB.
- Quel que soit l'âge du patient, si le pic historique de l'inhibiteur est > 200 UB, un régime « fortes doses » peut être proposé.
- Si le pic historique de l'inhibiteur est **> 50 UB et < 200 UB**, et le titre à l'initiation **< 10 UB**, les différents régimes semblent donner des issues comparables, mais avec un délai d'autant plus long que la posologie en UI/kg/jour est faible.
- Si le pic historique de l'inhibiteur a été **> 50 UB et < 200 UB**, et le titre à l'initiation de l'ITI **> 10 UB**, des posologies > 50 UI/kg/jour augmentent les chances de succès.

✚ Quelles modalités d'administration ?

- La voie **veineuse périphérique** est recommandée chaque fois que possible. Les régimes "fortes doses" peuvent imposer une voie veineuse centrale, d'autant plus que toute interruption de l'ITI doit être évitée puisqu'elle peut

conduire à l'échec.

Quelle surveillance ?

- Durant l'ITI, le **titre de l'inhibiteur doit être évalué au minimum tous les mois** jusqu'à ce que l'inhibiteur anti-FIX ne soit plus détectable. A ce stade, la récupération du FIX injecté doit être déterminée tous les mois jusqu'à normalité. Lorsque le régime est devenu **prophylactique, la demi-vie doit être mesurée, à 72 heures d'une injection, et tous les 3 mois** jusqu'à normalité.

Réduction progressive des doses

- Après disparition de l'inhibiteur et obtention d'une récupération normale, une réduction progressive des doses est appliquée aux régimes "fortes doses" ou "doses intermédiaires" journalières, avec des **paliers mensuels**. Le schéma suivant, 100 UI/kg/jour, puis 50 UI/kg/jour, puis 50 UI/kg tous les 2 jours, puis régime prophylactique 3 fois par semaine pendant au moins 1 an, est proposé, mais doit être adapté au cas par cas et selon les résultats des contrôles biologiques.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Précaution d'emploi	Conduite à tenir	Remarque particulière
Hypersensibilité	- Les 1^{ères} administrations de FIX doivent, être effectuées sous surveillance médicale avec possibilité de prise en charge des réactions allergiques. - Informers les patients des signes précoces de réactions d'hypersensibilité (urticaire, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension, anaphylaxie), et de la nécessité d'arrêter immédiatement le produit et de contacter leur médecin en cas d'apparition de ces symptômes. - En cas de choc → traitement médical habituel de l'état de choc	Contient des traces de protéines murines (l'Ac. monoclonal murin utilisé dans son procédé de purification). Bien que les taux de protéines murines soient extrêmement faibles, la perfusion de telles protéines peut induire des réactions d'hypersensibilité.
Anticorps neutralisants (inhibiteurs)¹ :	- Surveillance afin de prévenir le développement d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) → quantification en Unités Bethesda	

¹ Charles R. M. Hay, S. Brown, P. W. Collins, D. M. Keeling and R. Liesner. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation

	(UB) à l'aide d'un test biologique approprié. - Rechercher chez les patients présentant des réactions allergiques la présence d'un inhibiteur (corrélation entre la présence d'un inhibiteur du FIX et certaines réactions allergiques).
Complications thrombotiques	- Surveillance clinique et biologique destinée à détecter les signes précoces de coagulopathie thrombotique ou de coagulation de consommation, chez les patients atteints d'affection hépatique, en période postopératoire, chez les nouveau-nés ou chez les patients à risque de phénomène thrombotique ou de CIVD. Dans chacune de ces situations, le bénéfice du traitement doit être évalué par rapport au risque de ces complications. - L'utilisation de concentrés de complexe de F IX a été historiquement associée au développement de complications thrombotiques - Risque plus élevé avec les préparations de faible pureté. → utilisation potentiellement dangereuse chez les patients ayant des signes de fibrinolyse ou une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
Complications liées au cathéter (DAVC)	Risque d'infections locales, bactériémie et thrombose au site du cathéter à prendre en compte
Evènements cardiovasculaires	Augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires.
Risque de transmission d'agents infectieux (produit dérivé du sang)	Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC. Pour l'efficacité vis-à-vis des virus non-enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19, se reporter au RCP de chaque spécialité. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire. → Une vaccination appropriée (hépatites A et B) des patients recevant des facteurs de coagulation est recommandée.
Excipient à effet notoire Sodium	A prendre en considération en cas de régime hyposodé BETAFACT[®] 50 UI/ml = 2,6 mg/ml BETAFACT[®] 100 UI/ml = 5,2 mg/ml MONONINE[®] = 1,5 mg/ml OCTAFIX[®] = 13,8 mg/ml
Excipient à effet notoire Héparine BETAFACT [®] OCTAFIX [®]	Risque de réactions allergiques, de thrombopénies immuno-allergiques graves de type II (TIH) et de troubles de la coagulation.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Aucune interaction du facteur IX de coagulation humain avec d'autres médicaments n'est connue.

Cas de MONONINE[®] : Il n'existe que peu de données sur l'utilisation de l'acide ϵ -amino caproïque à la suite d'une perfusion initiale de Mononine[®] 1000 dans la prévention ou le traitement de saignements oraux consécutifs à des traumatismes ou à des interventions stomatologiques telles que des extractions dentaires.

GROSSESSE/ALLAITEMENT

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Grossesse	Les FIX ne seront prescrits pendant la grossesse et l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.	Absence de données (hémophilie B très rare chez les femmes)
Allaitement		

CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCES DE L'HEMOPHILIE
Source **ORPHANET**

• **ALSACE**

MULHOUSE : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies Hémorragiques - CRTH enfants [CHG Hôpital Hasenrain](#)

STRASBOURG :

- Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies Hémorragiques - CRTH [CHU de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre](#)

- Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies Hémorragiques - CRTH enfants [CHU de Strasbourg- Hôpital de Hautepierre](#)

- Centre de compétences des troubles de l'hémostase [CHU de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre](#)

• **AQUITAINE**

BORDEAUX :

- Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques - CRTH adultes et Centre de compétences des troubles de l'hémostase [CHU de Bordeaux - GH Pellegrin](#)

- Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques - CRTH enfants [CHU de Bordeaux - GH Pellegrin](#)

- Centre de compétences des troubles de l'hémostase [CHU de Bordeaux – GH Pellegrin](#)

• **AUVERGNE**

CLERMONT FERRAND : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques - CRTH adultes [CHU de Clermont-Ferrand - Hôtel d'Estaing](#)

• **BASSE NORMANDIE**

CAEN : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques - CRTH [CHU de Caen - Hôpital de la Côte de Nacre](#)

• **BOURGOGNE**

DIJON : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques - CRTH [CHU de Dijon – Hôpital François Mitterrand](#)

• **BRETAGNE**

BREST : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques - CRTH [CHRU de Brest - Hôpital Morvan](#)

RENNES : Centre de compétences des troubles de l'hémostase - CRTH [CHU de Rennes - Hôpital Pontchaillou](#)

• **CENTRE**

CHAMBRAY-LÈS-TOURS : Centre de compétences des troubles de l'hémostase [CHRU de Tours - Hôpital Trousseau](#)

• **CHAMPAGNE-ARDENNE**

REIMS : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies Hémorragiques - CRTH enfants [CHU de Reims - Hôpital Robert Debré](#)

- Centre de compétences des troubles de l'hémostase [CHU de Reims - Hôpital Robert Debré](#)

• **HAUTE NORMANDIE**

ROUEN :

- Centre de compétences des troubles de l'hémostase [CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle](#)
- Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies Hémorragiques - CRTH enfants [CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle](#)

• **ILE DE FRANCE**

LE CHESNAY : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques – CRTH [Centre hospitalier de Versailles - Hôpital André Mignot](#)

LE KREMLIN BICÊTRE :  Consultation du centre de référence de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles [GHU Paris-Sud, hôpital de Bicêtre](#)

MONTMORENCY : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies Hémorragiques - CRTH [Hôpital Simone Veil](#)

PARIS :

- Consultation pour le diagnostic et le traitement des hémopathies malignes et bénignes chez l'enfant et l'adolescent [CHU Paris - Hôpital Robert Debré](#)

- Consultation pour le diagnostic et le traitement des hémopathies malignes et bénignes chez l'enfant et l'adolescent [CHU Paris - Hôpital Robert Debré](#)

- Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques - CRTH [CHU Paris Centre - Hôpital Cochin](#)

 Consultation du centre de référence de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles [Hôpital Necker - Enfants Malades](#)

• **LANGUEDOC-ROUSSILLON**

MONTPELLIER : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques - CRTH [CHRU de Montpellier - Hôpital Saint-Eloi](#)

• **LIMOUSIN**

LIMOGES : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques - CRTH enfants [CHU de Limoges - Hôpital de la mère et de l'enfant](#)

• **LORRAINE**

VANDOEUVRE-LÈS-NANCY : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques - CRTH [CHU de Nancy](#) – Hôpital Brabois

• **MIDI-PYRENEES**

TOULOUSE : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques – CRTH [CHU de Toulouse - Hôpital Purpan](#)

Centre de compétences des troubles de l'hémostase CHU de Toulouse - Hôpital Purpan

• **NORD-PAS DE CALAIS**

LILLE :  Consultation du centre de référence de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles [CHRU de Lille](#) - Hôpital cardiologique

• **OUTRE-MER**

FORT DE FRANCE : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques – CRTH [CHU de Fort de Martinique – Hôpital P. Zobda-Quitman](#)

POINT A PITRE : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques – CRTH de Guadeloupe [CHU de Point à Pitre - Abymes](#)

SAINT-DENIS-LA REUNION : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques - CRTH [CHU de La Réunion – Hôpital Félix Guyon](#)

• **PAYS DE LOIRE**

ANGERS : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies Hémorragiques - CRTH [CHU d'Angers](#)

LE MANS : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies Hémorragiques - CRTH [Centre hospitalier](#)

NANTES :  Consultation du centre de référence de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles [CHU de Nantes - Hôpital Hôtel-Dieu Immeuble Jean Monnet](#)

• **PICARDIE**

AMIENS :

- Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques - CRTH [CHU d'Amiens - Hôpital Sud](#)

- Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques - CRTH enfants [CHU d'Amiens - Hôpital Nord](#)

• **POITOU-CHARENTES**

POITIERS : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies Hémorragiques - CRTH [CHU de Poitiers](#)

• **PROVENCE-ALPES-COTE D'AZUR**

MARSEILLE :

- Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies Hémorragiques - CRTH [CHU de Marseille - Hôpital de la Timone](#)

- Consultation du centre de référence de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles [CHU de Marseille - Hôpital de la Timone](#)

NICE : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies Hémorragiques - CRTH enfants [CHU de Nice - Hôpital l'Archet 2](#)

-Consultation spécialisée hémophilie et pathologies de l'hémostase

• **RHONE-ALPES**

CHAMBERY : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies hémorragiques - CRTH [Centre Hospitalier](#)

GRENOBLE : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies Hémorragiques – CRTH [CHU de Grenoble site Nord - Hôpital Albert Michallon](#)

LYON :  Centre de référence de l'hémophilie et autres maladies hémorragiques constitutionnelles [CHRU de Lyon- Hôpital Edouard Herriot](#)

SAINT-PRIEST-EN-JARET : Centre Régional de Traitement de l'Hémophilie et autres maladies Hémorragiques - CRTH – [CHU de Saint Etienne - Hôpital Nord](#)