

GUIDE DE RESSOURCES ET DE FORMATION À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ TOUT CE QU'IL FAUT SAVOIR À PROPOS D'HAEGARDA^{MD}

Ce guide de ressources est conçu comme un outil pour éduquer les professionnels de la santé en ce qui concerne la perfusion d'HAEGARDA^{MD} à la maison, et non pour la formation des patients.

Pour la formation des patients, voir le cartable des ressources pour le patient sous traitement par HAEGARDA^{MD}, offert par CSL Behring Canada.



COMPRENDRE L'ANGIOÈDÈME HÉRÉDITAIRE

OBJECTIFS D'APPRENTISSAGE

Après avoir terminé ce chapitre, vous serez en mesure de :

- ✓ Résumer les caractéristiques cliniques de l'angioedème héréditaire (AOH).
- ✓ Décrire les effets de l'AOH sur la qualité de vie du patient.
- ✓ Expliquer les composantes génétiques de la pathogenèse et de la transmission de l'AOH.
- ✓ Expliquer comment un déficit en inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) cause les manifestations cliniques de l'AOH.
- ✓ Identifier les facteurs pouvant déclencher une crise d'angioedème chez les patients atteints d'AOH.
- ✓ Identifier les options de traitement de l'AOH.



COMPRENDRE L'ANGIOÈDÈME HÉRÉDITAIRE

Qu'est-ce que l'angioœdème héréditaire (AOH)?

- L'AOH est une maladie héréditaire rare caractérisée par un déficit quantitatif et/ou qualitatif en inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH).
- L'AOH est caractérisé par des épisodes d'enflure aigus et récurrents touchant différentes régions de la peau ou différents organes internes.
- Cette maladie touche environ 1 personne sur 10 000 à 50 000.
- Les patients ont généralement leur première crise pendant l'enfance ou l'adolescence.
- 61 % des patients atteints d'AOH au Canada signalent ≥ 7 crises/année†.
- À défaut d'être bien diagnostiquée, la maladie peut entraîner: une morbidité, des complications, une réduction de la qualité de vie et une consultation en psychiatrie.

Œdème du visage



34 % des patients présentant des crises abdominales subissent inutilement une chirurgie en raison d'un mauvais diagnostic



La mort par asphyxie est signalée chez 30 % des patients ayant des crises laryngées (dans la gorge) non traitées



Les patients non traités peuvent perdre de 100 à 150 jours de travail par an

AOH, angioœdème héréditaire; C1-INH, inhibiteur de la C1 estérase

†AOH Canada a mené un sondage à l'échelle nationale en 2017 pour obtenir des données sur le profil démographique des Canadiens atteints d'AOH:

Rowe 2018; <https://www.haecanada.net/real-world-data>.

Altman KA and Naimi DR. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(5): 923–930.

Bracho FA. *Curr Opin Hematol.* 2005; 12(6): 493–498.

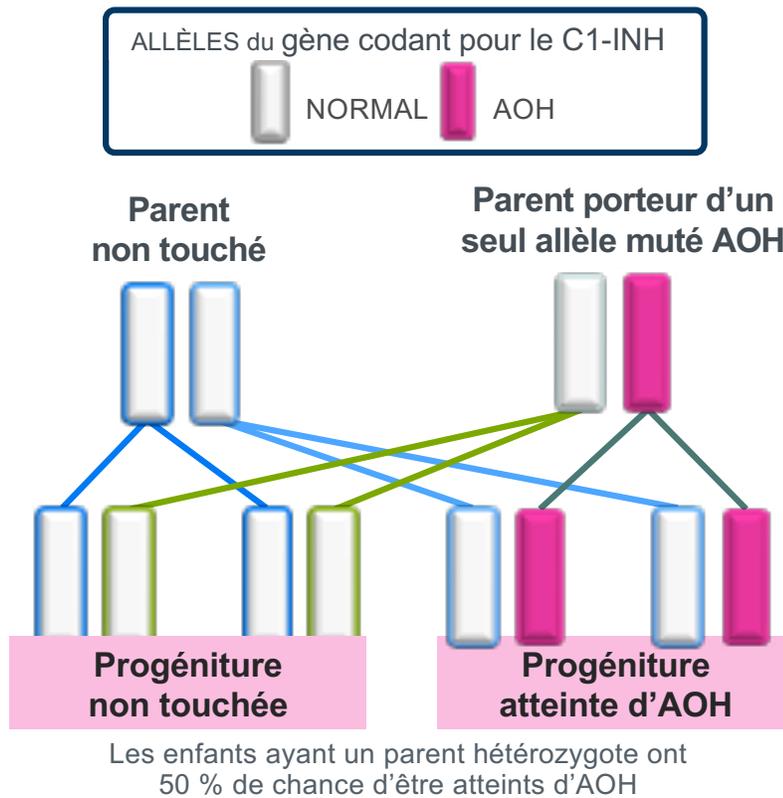
Lumry WR. *Am J Manag Care.* 2013; 19(7 Suppl): s103–110.



COMPRENDRE L'ANGIOÈDÈME HÉRÉDITAIRE

L'AOH est une maladie génétique

- L'AOH est un trouble génétique rare à transmission autosomique dominante. Un allèle défectueux du gène codant pour la protéine C1-INH entraîne les manifestations cliniques de l'AOH.
- Environ 75 % des cas sont héréditaires et les enfants d'un parent porteur de la mutation génétique ont **50 % de chances** d'hériter de la maladie.
- Dans environ 25 % des cas, la maladie est causée par une mutation génétique de novo.
- Plus de 250 mutations génétiques différentes pouvant causer l'AOH ont été relevées dans le gène du C1-INH.

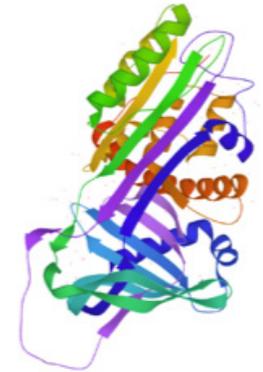


COMPRENDRE L'ANGIOÈDÈME HÉRÉDITAIRE

L'AOH est causé par une protéine C1-INH déficiente ou dysfonctionnelle

- Le C1-INH est une **protéine régulatrice** clé dans plusieurs voies métaboliques
 - Cascade du complément
 - Cascade de la coagulation
 - Cascade de contact
 - Cascade fibrinolytique
- Le **C1-INH** endogène **atténue la réponse physiologique aux blessures et aux infections** en régulant à la baisse les cascades de la coagulation, du complément et de contact.
- Chez les patients atteints d'AOH avec déficit en C1-INH ou C1-INH défectueux, on observe une **suractivation des quatre voies**, entraînant **l'œdème, l'inflammation et la douleur** qui sont caractéristiques de la crise d'angioœdème.

Structure 3D de la forme active du C1-INH humain



AOH, angioœdème héréditaire; C1-INH, inhibiteur de la C1 estérase

Zuraw BL. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1027–1036.

Zuraw et coll. *Allergy Asthma Proc*. 2012; 33: S145–S156.

Howlett et coll. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(2): SAB172.

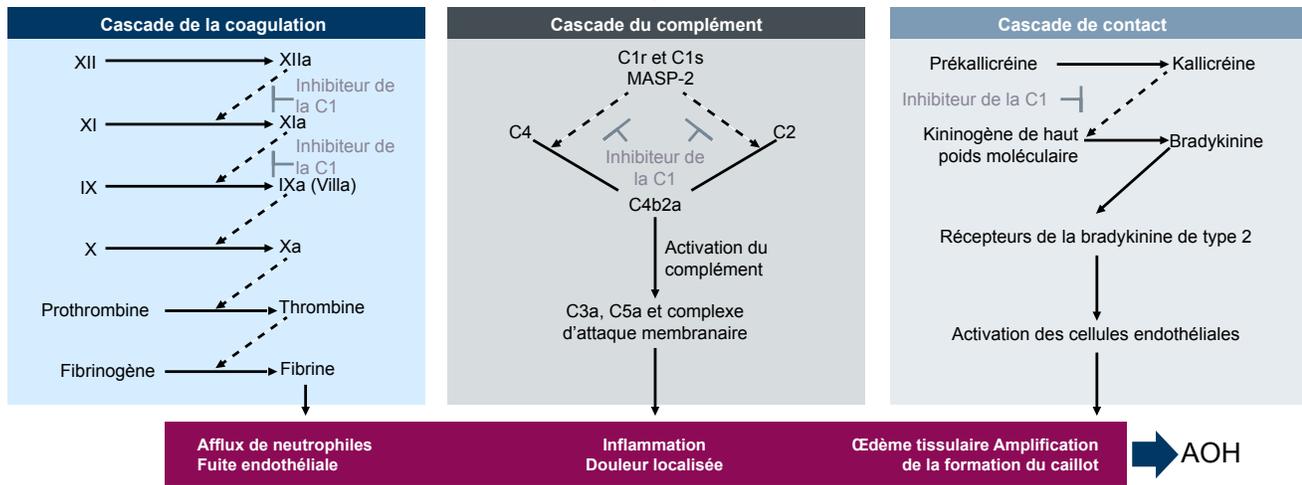
Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. *Arch Intern Med*. 2001; 161(20): 2417–2429.



COMPRENDRE L'ANGIŒDÈME HÉRÉDITAIRE

LA PERTE DE RÉGULATION MÉDIÉE PAR LE C1-INH PROVOQUE LES SYMPTÔMES DE L'AOH

En cas de déficit ou de dysfonctionnement du C1-INH, le mécanisme de régulation de l'inflammation et de l'œdème tissulaire est perturbé



Les flèches pointillées montrent les étapes du clivage enzymatique.

AOH, angioœdème héréditaire; C1-INH, inhibiteur de la C1 estérase; MASP-2, sérine protéase 2 associée à la protéine liant le mannose

Adapté de Morgan BP. *N Engl J Med.* 2010; 363: 581–583.



COMPRENDRE L'ANGIOÈDÈME HÉRÉDITAIRE

TYPES D'AOH ET PRÉVALENCE

	Taux de C1-INH	Activité de C1-INH	Taux de C4	Prévalence mondiale
AOH de type I	↓	↓	↓	~ 85 %
AOH de type II	↔	↓	↓	~ 15 %
AOH avec C1-INH normal* (AOH de type III)	↔	↔	↔	~ 1 %

↓ Faible ↔ Normal

L'AOH peut être classé en trois types différents:

- **L'AOH de type I** est le type d'AOH le plus fréquent, caractérisé par une diminution du taux de C1-INH.
- **L'AOH de type II** est causé par un dysfonctionnement de la protéine C1-INH, tandis que le taux de C1-INH semble normal.
- **L'AOH avec C1-INH normal (AOH de type III)** est cliniquement indistinguable des types I et II, mais il peut être causé par d'autres facteurs, comme des mutations dans le gène codant pour le facteur de coagulation 12.

* HAEGARDA n'est pas indiqué pour le traitement de l'AOH avec C1-INH normal (AOH de type III) ni pour le traitement de l'angioedème acquis

AOH, angioedème héréditaire; C1-INH, inhibiteur de la C1 estérase

Zuraw BL. *N Engl J Med.* 2008; 359:1027–1036.

Zuraw et coll. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33:S145–S156.

Howlett et coll. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143(2): SAB172.

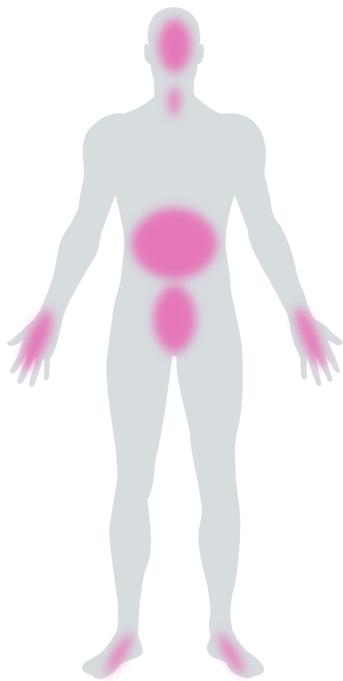
Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. *Arch Intern Med.* 2001; 161(20): 2417–2429.



SIGNES ET SYMPTÔMES DES CRISES D'AOH (SUITE)

Les signes et symptômes des crises d'AOH sont variables

Régions potentiellement touchées par les crises d'AOH



Visage

Défiguration; les crises qui touchent le visage peuvent évoluer en crise laryngée

Larynx, glotte, langue

Les crises peuvent entraîner l'asphyxie et la mort

Abdomen

Douleur, souvent accompagnée de nausées, de vomissements et de diarrhée

Appareil génito-urinaire

Douleur, moins typique

Membres

- Mains
- Pieds

- L'AOH peut produire des épisodes aigus et récurrents d'œdème localisé sans godet en un ou plusieurs endroits, dont la peau, le visage, le tractus gastro-intestinal et les voies respiratoires supérieures, y compris le larynx.
- Contrairement aux réactions allergiques, l'AOH n'est pas associé à des démangeaisons.
- Environ un tiers des patients développent un érythème marginé, une éruption cutanée à contours ondulés sans démangeaisons ni boutons, au début d'une crise.
- L'enflure associée à une crise s'aggrave souvent au cours d'une période de 12 à 24 heures, puis se résout typiquement en 72 heures. Toutefois, les symptômes peuvent durer jusqu'à cinq jours.

AOH, angioœdème héréditaire

Zuraw BL. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1027–1036.

Bork K. *Am J Med.* 2006; 119: 267–274.



SIGNES ET SYMPTÔMES DES CRISES D'AOH (SUITE)

- Les crises abdominales peuvent causer les symptômes suivants: douleur abdominale intense, nausées, vomissements et diarrhée.
- Le nombre d'épisodes qu'une personne peut subir est imprévisible. Certaines personnes subissent des crises chaque semaine, tandis que chez d'autres, des années peuvent s'écouler entre les crises.

Œdème abdominal



AOH, angioœdème héréditaire

Zuraw BL. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1027–1036.

Bork K. *Am J Med.* 2006; 119: 267–274.



CERTAINS SYMPTÔMES ET FACTEURS DE DÉCLENCHEMENT PRÉCOCES SONT RECONNAISSABLES

Même si pour de nombreux patients, les crises n'ont pas de cause déterminée, les éléments ci-dessous peuvent déclencher une crise chez certains patients:



Effort physique
Traumatisme
Pression mécanique

p. ex., exercice physique, pousser la tondeuse à gazon, utiliser des ciseaux



Puberté
Grossesse
Menstruation
Tension ou stress émotionnel



Médicaments
Infection

p. ex., ARA et ECA, contraceptifs oraux à base d'œstrogènes, hormonothérapie substitutive

Beaucoup de patients développent des symptômes qui sont les signes avant-coureurs d'une crise aiguë d'AOH, notamment:

- Fourmillements
- Paresthésie
- Éruption cutanée érythémateuse
- Fatigue
- Malaise
- Nausées
- Vomissements
- Douleur abdominale

ARA, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; ECA, enzyme de conversion de l'angiotensine; AOH, angiœdème héréditaire

Craig et coll. *World Allergy Organ J.* 2012; 5: 182–199.

Prematta et coll. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30: 506–511.

LE TRAITEMENT DE L'AOH EST PERSONNALISÉ SELON LE PATIENT

TRAITEMENT AIGU

Traitement **sur demande** des crises d'AOH quand elles surviennent pour minimiser la morbidité et prévenir la mortalité.^{tt}



EN PROPHYLAXIE

Prophylaxie à long terme :

- Traitement continu pour prévenir les crises
- Lorsque les crises sont fréquentes ou sévères ou réduisent la qualité de vie

Prophylaxie à court terme* (parfois appelée prophylaxie liée à une intervention) :

- Traitement administré pour prévenir les crises quand un facteur de déclenchement prévisible est anticipé (p. ex., soins dentaires)

Même s'ils suivent une prophylaxie, tous les patients devraient être outillés pour traiter les crises aiguës

*Il n'existe pas de médicament approuvé pour cette indication au Canada

AOH, angioedème héréditaire

Betschel et coll. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014; 10(1): 50.

Maurer et coll. *World Allergy Organization Journal.* 2018; 11:5.

APPRENTISSAGES CLÉS

1

L'AOH est une maladie génétique rare caractérisée par des crises d'enflure imprévisibles potentiellement mortelles.

2

Les régions les plus souvent touchées par les crises sont le visage, l'abdomen, l'appareil génito-urinaire et les membres.

3

La plupart des cas d'AOH sont causés par une diminution du taux de C1-INH ou une anomalie de C1-INH, lequel est un régulateur important des cascades du complément, de contact, de la coagulation et de la fibrinolyse.

4

En raison du fait qu'elle est peu connue et que son tableau clinique est très variable, les patients atteints d'AOH reçoivent souvent un diagnostic erroné. Un diagnostic erroné peut entraîner une morbidité, des complications et une réduction de la qualité de vie.

5

Les options de traitement de l'AOH actuellement offertes comprennent un traitement aigu pour minimiser la morbidité et prévenir la mortalité lorsque des crises d'AOH se produisent. Un traitement en prophylaxie est aussi offert pour prévenir les crises d'AOH.



RÉFÉRENCES

1. Altman KA and Naimi DR. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(5):923–930.
2. Betschel S et al. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15(72).
3. Bork K. *Am J Med.* 2006;119:267–274.
4. Bork K. *Immunotherapy.* 2014;6:533–55.
5. Bracho FA. *Curr Opin Hematol.* 2005;12(6):493–498.
6. Craig et al. *World Allergy Organ J.* 2012;5:182–199.
7. Craig et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(6):673–679.
8. CSL Behring Canada, Inc. HAEGARDA[®] Product Monograph. August 13, 2019.
9. Howlett et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):SAB172.
10. Longhurst H, et al. *N Engl J Med* 2017;376:1131–40.
11. Lumry WR. *Am J Manag Care.* 2013; 19(7 Suppl):s103–110.
12. Maurer et al. *World Allergy Organization Journal.* 2018;11:5.
13. Morgan BP. *N Engl J Med.* 2010;363:581–583.
14. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. *Arch Intern Med.* 2001;161(20):2417–2429.

Biotherapies for Life^{MD} est une marque déposée de CSL Behring, LLC.

HAEGARDA est fabriqué par CSL Behring GmbH et distribué par CSL Behring Canada, Inc.

HAEGARDA^{MD} est une marque déposée de CSL Behring GmbH.

Mix2Vial^{MD} est une marque déposée de West Pharma. Services IL, Ltd., une filiale de West Pharmaceutical Services, Inc.

