

ÉPIDERMOLYSE BULLEUSE – STRUCTURES DE PRISE EN CHARGE ET MOYENS DE TRAITEMENT ACTUELS EN SUISSE

Agnes Schwieger-Briel, Antonia Reimer-Taschenbrecker

L'article original a été rédigé en allemand.
Traduit par : Rudolf Schlaepfer

Introduction

L'épidermolyse bulleuse congénitale (EB) est un groupe de maladies génétiques rares qui se caractérise par une fragilité accrue de la peau, due à des modifications structurales de la zone de jonction dermo-épidermique. En raison d'une stabilité réduite entre les différentes couches de la peau, la résistance aux sollicitations mécaniques est amoindrie, de sorte que même des traumatismes ou frottements légers peuvent provoquer la formation de bulles et le décollement de la peau et, selon le sous-groupe, aussi des muqueuses buccales, des yeux et du tube digestif.

Des recherches intenses ont contribué ces dernières années à mieux comprendre les bases moléculaires et l'évolution naturelle de l'EB, ce qui a permis de développer différentes approches thérapeutiques. Par cet article nous souhaitons transmettre une meilleure compréhension de cette maladie rare, décrire les structures et les consultations spécialisées en Suisse et présenter les options thérapeutiques actuelles.

Qu'est-ce que l'EB ?

D'après le niveau du plan de clivage on distingue quatre formes d'EB :

EB simple (EBS, clivage épidermique), EB jonctionnelle (EBJ, clivage jonctionnel), EB dystrophique (EBD, clivage dermique) et EB de Kindler (clivage mixte) (figure 1).

Au sein de ces formes on différencie divers sous-types qui se distinguent nettement par la sévérité de la maladie et les complications possibles. Selon le gène concerné et la fonction résiduelle de la protéine correspondante, outre la peau peuvent être touchées d'autres structures ectodermiques comme les

cheveux, les ongles et les dents. Pour certaines formes syndromiques de l'EB les atteintes d'organes internes font partie des symptômes définissant le sous-groupe⁽¹⁾.

Les données épidémiologiques concernant l'incidence et la prévalence sont très variables au niveau international. Des articles récents d'Angleterre et d'Allemagne estiment la prévalence à 35 à 54 personnes atteintes/1 million habitants avec des incidences entre 45 et 68 nouveau-nés atteints/1 million enfants nés vivants^(2,3). Alors que l'EB touche indifféremment les deux sexes, existent des différences géographiques concernant les sous-groupes et la fréquence, dues probablement à des pools génétiques limités dans certaines régions et à une influence socioculturelle, comme par exemple le fait de se marier au sein de la famille.



Agnes Schwieger-Briel
Antonia Reimer-Taschenbrecker

<https://doi.org/10.35190/Paediatria.f.2024.3.5>

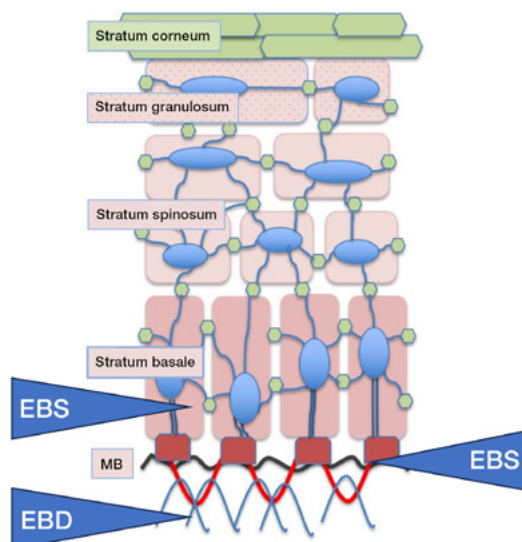


Figure 1. Niveau de clivage des trois formes principales d'épidermolyse bulleuse (schématiquement). Adapté de Paediatria 2017, Agnes Schwieger-Briel

Correspondance :
Antonia.reimer-taschenbrecker@insel.ch
@insel.ch

Diagnostic de l'EB

Un diagnostic rapide par des analyses appropriées est important tout particulièrement chez le nouveau-né, tant pour les familles que pour l'équipe soignante. En effet les signes cliniques ne permettent pas une appréciation définitive même pour le clinicien chevronné (cf. p. ex. *figure 2*), alors que le pronostic varie fortement entre les différentes formes. Chez le nouveau-né on effectue un diagnostic en deux étapes, consistant en une classification par microscope à immunofluorescence (MIF) à partir d'une biopsie cutanée fraîche et en une analyse génétique⁴⁾. La MIF permet une orientation rapide (quelques jours) sur le type d'EB et souvent une première répartition en sous-groupe bénin ou sévère, l'analyse génétique à partir du sang des parents et de l'enfant précise ensuite le diagnostic avec le gène, la mutation et le mode de transmission. Lorsque la personne atteinte se présente plus tard dans la vie, on se limite souvent à l'analyse génétique⁵⁾. Notamment pour les formes sévères la connaissance des bases génétiques exactes de l'EB est primordiale pour la planification familiale, car elle permet un éventuel diagnostic prénatal ou préimplantatoire.

La présentation varie, avec sept gènes responsables et quatorze sous-groupes cliniques. Alors que la plupart des EBS sont transmises par les mutations autosomiques dominantes *KRT5* et *KRT14* et présentent un tableau clinique modéré, il existe aussi des sous-groupes avec une morbidité élevée voire mortalité. L'analyse génétique étant donc primordiale.

Le nouveau-né avec une EBS peut souffrir d'une fragilité cutanée sévère et potentiellement létale qui soulève parfois, auprès des médecins de premier recours et des services de soins intensifs, la question du sens de la poursuite des mesures thérapeutiques. Une fois passé ce stade alarmant, la peau de ces enfants se stabilise nettement et dans de nombreux cas ils vivent, malgré le début dramatique, une vie presque normale. Souvent les personnes avec une EBS souffrent d'une augmentation de la formation de bulles pendant la saison chaude, d'hyperhidrose, d'hyperkératoses palmoplantaires dérangeantes et de dystrophies unguéales.

Les manifestations extra-cutanées de l'EBS sont rares. Une exception sont certains sous-groupes, par exemple l'EBS avec la mutation *KLHL24* qui comporte un risque élevé de cardiomyopathie dilatée sévère, qu'il faut dépister dès la deuxième décennie de vie⁶⁾.

Du fait que la fragilité cutanée diminue, de l'absence de traitement causal et des souvent bonnes connaissances de la maladie au sein des familles avec une hérédité autosomique dominante et une manifes-

Types d'EB et évolution clinique

EB simple (EBS)

Avec une incidence de >30% des nouveau-nés atteints, l'EBS est le sous-groupe le plus important⁷⁾.



Figure 2. Mains de trois nouveau-nés avec différentes formes d'EB au pronostic très différent: a) EBS avec un pronostic globalement bon; b) forme sévère létale d'EBJ, à noter la formation de bulles péri-onguéales; c) EBD intermédiaire, où il faut s'attendre à diverses complications secondaires. Au décours se développent des cicatrices et de petits kystes épidermiques (d, EBD intermédiaire) et dans l'EBDR sévère des synéchies des mains avec pseudo-syndactylies et mutilations (e).

Formation continue

tation de la maladie depuis plusieurs générations, les personnes concernées s'adressent, les années passant, plus rarement aux centres spécialisés.

EB jonctionnelle (EBJ)

L'hérédité de l'EBJ, qui représente moins de 10% des cas, est toujours autosomique récessive. Ont été identifiés sept gènes responsables, les mutations les plus fréquentes étant *LAMA3*, *LAMB2*, *LAMC2* et *COL17A1*¹⁹.

La EBJ connaît des formes intermédiaires mais aussi des formes sévères, les premières se manifestent par surtout par une fragilité persistante de la peau. Des anomalies de l'émail, des ongles et parfois aussi des altérations des cheveux sont très fréquentes. De nombreux gènes mutés de l'EBJ jouent un rôle au niveau des reins et des voies urinaires, les complications de ces organes sont donc fréquentes⁷⁾. Pour les formes les plus sévères (EBJ sévère généralisée, anciennement EBJ Herlitz) l'espérance de vie des enfants atteints est limitée à quelques mois ou années; les causes ne sont pas entièrement élucidées et des traitements pas disponibles ou très limités. Dans ces situations les centres spécialisés doivent

pouvoir proposer, outre le traitement adéquat des aspects dermatologiques, d'une prise en charge globale incluant d'autres spécialités, avec par exemple une équipe de soins palliatifs et de la douleur et un support psychologique⁸⁾.

EB dystrophique (EBD)

À la base de l'EBD se trouvent toujours une ou deux mutations du gène *COL7A1*, qui mènent à une dysfonction ou absence des fibrilles d'ancrage dans le derme supérieur. La transmission peut être autosomique dominante ou récessive. Bien que ce sous-groupe ne représente qu'environ 25% des patients, c'est ce groupe de patients qui consulte le plus souvent dans les centres EB, les formes intermédiaires et sévères d'EBD récessive (EBDR) présentant un large spectre de complications secondaires.

Ce sont en effet surtout les patients avec la forme récessive d'EBD (**EBDR intermédiaire et sévère généralisée**) qui suite aux blessures, cicatrices, surinfections et inflammations peuvent connaître un large spectre de complications. Le *tableau 1* illustre que les patients avec une EBDR sévère récessive portent le

Structures / organes atteints	EBS	EBJ		EBD			EB Kindler
		inter-médiaire	sévère	EBDD	EBDR intermédiaire	RDEB sévère	
Cheveux	+	++	++	-	++	+++	+
Dents (défauts de l'émail / caries)	+	++	++	-	++	+++	++
Ongles (dystrophie / perte)	++-++	+++	+++	+/-++	+++	+++	+
Anomalies de la pigmentation / marbrure / poikilodermie	+/-++	-	-	-	-	-	+++
Yeux div.	-	+	++/+++	-	+/-++	+++	+/-++
Atteinte gastro-intestinale (sténoses de l'œsophage / constipation)	-		+++	-	+/-++	+++	+/-++
Troubles de la croissance / gastrostomie	-	+	+++	-	+/-++	+++	-
Rein / voies urinaires	-	+/-++	+	-	-/+	+	-
Cœur	+(EBS KLHL24)	-	+	-	+	+/-++	-
Foie	-	-	-	-	-	+	-
Squelette	-	-	-	-	+	+++	-
Contractures articulaires / synéchies des mains	-	+	-	-/+	+/-++	+++	+/-++
Espérance de vie réduite	(+)	+	+++	-	+	+++	+
Tumeurs (CSC)	-	+/-++	-	+	++	+++	++

Tableau 1. Atteinte cutanée et extra-cutanée des différents formes et sous-groupes d'EB
Fréquence de l'atteinte: - pas d'atteinte connue, + rare/possible, ++ régulière, +++ fréquente

fardeau de complications secondaires le plus lourd, y compris une espérance de vie limitée par la survenue fréquente de carcinomes spinocellulaires (CSC) (ou épidermoïdes) agressifs^{1,9,10}.

EB Kindler

L'EB Kindler est due à des mutations du gène *FERMT1* (syn. *KIND1*)⁹. Cette mutation ne concernant qu'un très petit nombre de patients avec EB, nous renonçons à des précisions dans cet article.

Structures de prise en charge d'EB en Suisse

La prise en charge d'EB nécessite une collaboration multidisciplinaire entre différentes disciplines médicales, de soins, psychosociales, chirurgicales, de radiologie interventionnelle, de diététique, physio- et ergothérapie ainsi qu'une bonne coopération avec les collègues psychologues, les spécialistes en soins de la douleur et parfois aussi en médecine palliative.

En Suisse deux cliniques universitaires offrent une consultation multidisciplinaire pour patients avec EB, la Clinique pédiatrique universitaire Zurich, où sont pris en charge surtout des nourrissons, enfant et adolescents, et l'Hôpital de l'Île Berne, dont la consultation s'adresse tant aux enfants qu'aux adultes. En Suisse romande les cliniques dermatologiques Lausanne et Genève disposent également de spécialistes avec de l'expérience en EB, alors que les patients au Tessin sont pris en charge conjointement par un des centres nommés et des collègues sur place.

Dans les deux centres sont actives des expertes en soins EB, qui garantissent le lien entre la prise en charge à l'hôpital et les soins à domicile, parfois aussi en participant aux réseaux scolaires lorsque des mesures particulières sont nécessaires. Les expertes en soins EB sont souvent les premières à qui s'adressent les familles et elles facilitent, par des visites à domicile (offre surtout bernoise), la prise en charge en amont des consultations multidisciplinaires, tant pour les familles que les équipes de soins. Les deux équipes sont complétées par le service social qui soutient les familles pour les questions liées à l'AI, les aspects financiers et la coordination avec les autorités scolaires.

Les soins des patients sont en général assumés par les familles, souvent secondées par les services de soins à domicile (pédiatriques), ce qui peut les décharger et est surtout essentiel pour l'indépendance à long terme des personnes atteintes.

Les frais de traitement et pour les moyens auxiliaires sont pris en charge pour les enfants nés en Suisse (et certains autres pays d'Europe) par l'Assurance Invalidité, une fois l'infirmité congénitale OIC 105 reconnue. Selon la sévérité de la maladie, peut aussi être faite la demande à l'AI pour des prestations complémentaires, par exemple le remboursement de frais

de transport ou des allocations pour impotent. À partir de l'âge de 20 ans la plupart de ces frais sont remboursés par l'assurance maladie.

Le groupe d'entraide DEBRA, composé de familles concernées et d'autres personnes engagées ainsi que de professionnels de la santé, s'est fixé le but de créer un bon réseautage, du soutien et de l'information tant pour les personnes concernées que pour les professionnels de la santé. Par la recherche de fonds et des événements il fait en outre connaître la maladie dans le public.

DEBRA www.schmetterlingskinder.ch soutient les deux centres EB et les personnes concernées ainsi que les deux formations continues annuelles pour professionnels de la santé : le Symposium EB zurichois avec des conférences sur le sujet EB ainsi que le Colloque EB qui offre un espace d'échange informel sur des cas cliniques et qui s'est développé à la suite de demandes répétées adressées aux services de soins pédiatriques à domicile.

Épidermolyse bulleuse – moyens thérapeutiques actuels et futurs

Paysage thérapeutique jusqu'ici

Le traitement se résumait jusqu'à peu de temps essentiellement à des mesures préventives, des soins optimaux des lésions cutanées, des essais de traitements symptomatiques et une prise en charge interdisciplinaire des complications cutanées et extra-cutanées. Il existe un besoin urgent de traitements de meilleure qualité, par de nouveaux produits développés spécifiquement pour la maladie rare EB (*orphan drugs*) d'une part, et des médicaments connus utilisés pour de nouvelles indications (*repositionnement de médicaments, drug repurposing*) d'autre part. On peut grossièrement distinguer les approches thérapeutiques visant à soulager les symptômes (p. ex. en favorisant la cicatrisation des lésions) et les traitements curatifs par des interventions géniques. Nous souhaitons présenter ici les approches qui nous paraissent les plus prometteuses.

Médicament EB-spécifiques nouvellement admis : Filsuvez® (Chiesi) und Vyjuvek® (Krystal Biotech)

En été 2022 le Filsuvez® (Chiesi Farmaceutici SpA) a été admis d'abord par l'EMA et fin 2023 aussi par la FDA pour le traitement des lésions de l'EB dystrophique et de l'EB jonctionnelle. Il s'agit d'un extrait d'écorce de bouleau à base de triterpènes qui favorise la cicatrisation et est donc un médicament qui atténue les symptômes^{11,12}. Malgré le fait que le médicament ne soit pas admis par Swissmedic, plusieurs patients avec EB ont pu bénéficier d'un traitement par Filsuvez®, à travers une demande de remboursement de médicaments art. 71c (règle le remboursement de médicaments admis à l'étranger mais pas en Suisse et qui doivent être importés); le succès

Formation continue

thérapeutique s'est avéré individuellement très variable. Les frais de traitement s'élèvent à environ 350 francs par tube, les besoins étant, selon l'extension des lésions, de plusieurs tubes par semaine. Le Filsuvez® doit être considéré comme un complément de traitement topique dans le cadre d'un concept thérapeutique des lésions existant.

Pendant l'été 2023 la FDA a admis aux USA le Vyjuvek® (beremagene geperpavec, abrégé B-VEC, Krystal Biotech) pour le traitement de lésions étendues d'EBD. Il s'agit d'un gel avec des virus herpès simplex génétiquement modifiés, qui renferment de l'ADN COL7A1 et le transmettent in vivo aux kératinocytes et fibroblastes, au gène défectueux, du patient; ces cellules sont alors en mesure de produire elles-mêmes du collagène VII¹³⁾. D'une part la demi-vie du collagène VII est d'environ 30 jours et d'autre part les kératinocytes migrent à la surface de la peau où ils cornifient et finalement desquament, l'effet n'est donc pas durable; néanmoins certaines familles relatent une stabilité de la peau durant plus longtemps. Des études phase I-III publient des données convaincantes de guérison plus rapide des lésions; d'après notre expérience à partir de la collaboration à une Open-label-Extension Study aux USA, semblent profiter de ce traitement surtout des patients jeunes avec des plaies pas trop étendues et pas trop chroniques. À ces effets positifs s'oppose un important effort en temps et logistique et surtout énorme financièrement : le gel doit être appliqué hebdomadairement par des professionnels de la santé, reste 24 heures sous un film plastique afin de garantir une pénétration suffisante dans les cellules cible. Les coûts du traitement sont estimés par le fabricant à environ 500 000 Dollars par an, ce qui ne devrait pas faciliter l'accès à ce traitement.

La firme a fait la demande d'admission à l'EMA, une décision est attendue pour l'hiver 2024/2025. Par le biais de l'article §71c OAMal nous espérons rendre accessible le médicament aux patients suisses avant l'admission par Swissmedic (date incertaine).

Médicaments connus – nouvelles indications : Drug repurposing

Depuis la publication de l'effet antifibrotique convainquant de losartan dans la prévention des synéchies des doigts dans le modèle souris de l'EBDR, la sécurité et l'efficacité de losartan et été prouvée dans plusieurs séries de cas et dans une grande étude monocentrique de phase I/II avec des patients pédiatriques¹⁵⁾. L'effet antifibrotique est connu pour d'autres maladies du tissu conjonctif comme le syndrome de Marfan. Dans les deux centres EB Berne et Zurich nous prescrivons entre temps le losartan à presque tous les patients avec EBDR (dose cible 1–1,4 mg/kg/j). La tolérance est excellente, subjectivement on constate des mains en meilleur état et certains patients avec une atteinte œsophagienne relatent avoir moins de troubles de déglutition.

Un autre repositionnement efficace d'un médicament se fait avec l'antibiotique de la famille des aminoglycosides gentamycine. Dans certaines mutations

stop (mutations non-sens) de COL7A1 et dans des sous-types EBJ il engendre un saut d'exon thérapeutique (exon skipping) lors de la transcription. Il en résulte une protéine à la fonction améliorée^{16,17)}. Nous traitons par cycles avec la crème Infectogenta® (monopréparation) ou Diprogenta® (combinaison avec un corticoïde topique) surtout des lésions étendues et constatons de multiples effets positifs : une meilleure stabilité et guérison de la peau par l'exon skipping, des effets antimicrobiens et pour le Diprogenta® un effet anti-inflammatoire par le glucocorticoïde. Une utilisation à long terme n'est pas faisable en raison de la possible apparition de résistances, d'effets indésirables oto- et néphrotoxiques et du fait que l'application de glucocorticoïdes topiques à long terme n'est pas recommandée. Des études sont en cours concernant la gentamycine topique et le QR-313, un nucléotide antisens qui produit un exon skipping sur les mutations de l'exon 73 de l'EBD due à COL7A1 (ClinicalTrials.gov Identifiers NCT03526159, NCT04644627, NCT03392909, NCT04140786 und NCT03605069). Dans le cadre de soins palliatifs de nourrissons avec une EBJ sévère on a constaté un soulagement de la douleur par la perfusion iv de gentamycine¹⁸⁾.

L'inhibiteur IL-4/IL-13 dupilumab, admis pour le traitement de la dermatite atopique sévère dès l'âge de six mois, a soulagé de façon convaincante, dans plusieurs descriptions de cas ou séries, le prurit et amélioré les symptômes de différents types d'EB, surtout de l'EBD prurigineuse¹⁹⁾. Aux USA est en cours une étude clinique (ClinicalTrials.gov Identifier NCT05649098), en Suisse nous traitons déjà quelques patients après avoir fait une demande spécifique et obtenu la garantie de paiement.

D'autres approches dans le pipeline

Soit brièvement mentionnée l'étude « EB 101 » en cours aux USA, où sont cultivés des feuillettes de kératinocytes du patient modifiés génétiquement puis transplantés sur des lésions chroniques (ClinicalTrials.gov Identifier NCT05725018)²⁰⁾. Alors que dans le modèle animal le collagène VII perfusé migre dans la peau²¹⁾, aucune étude n'a permis de mettre sur le marché une préparation pour le traitement de substitution.

L'étude multicentrique phase III pour le rigosertib, un inhibiteur de la polo-1-kinase pour le traitement par des stades avancés de carcinomes épidermoïdes de EBDR, ne fait état que de quelques cas avec un succès partiel, les résultats globaux sont en attente.

Pour les formes d'EB simple appelées (de manière frustrante pour les personnes concernées) « bénignes » il n'y a eu ces dernières années que peu de nouvelles approches thérapeutiques. L'extrait de rhubarbe avec effet anti-inflammatoire diacéréine^{22,23)} a apporté des résultats partiellement positifs dans EBS généralisée sévère, les critères d'évaluation étaient malheureusement mal choisis et les résultats pas convaincants. Une version révisée avec une concentration de diacéréine plus élevée et un meilleur design d'étude est en préparation.

Perspectives

L'EB étant une maladie avec des symptômes sévères dépassant de loin la peau, aucune parmi les approches mentionnées ne permettra seule une guérison. Il faut plutôt choisir et adapter individuellement les options thérapeutiques actuelles et futures. Le traitement individualisé des patients avec une EB par des équipes multidisciplinaires reste essentiel. Le fait que notre boîte à outils s'étoffe par différents agents thérapeutiques, représente un espoir pour les personnes atteintes.

*Pour la bibliographie, veuillez consulter
notre version en ligne de l'article.*

Auteur-e-s

Dr. med. Agnes Schwieger-Briel, Zentrum Kinderhaut Dermatologie und EB-KIZ, Kinderspital Zürich, und
Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland
PD Dr. med. Antonia Reimer-Taschenbrecker, Inselspital Bern, EB-Insel, Kliniken für Dermatologie und
Kinderheilkunde

Les auteur-e-s n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.