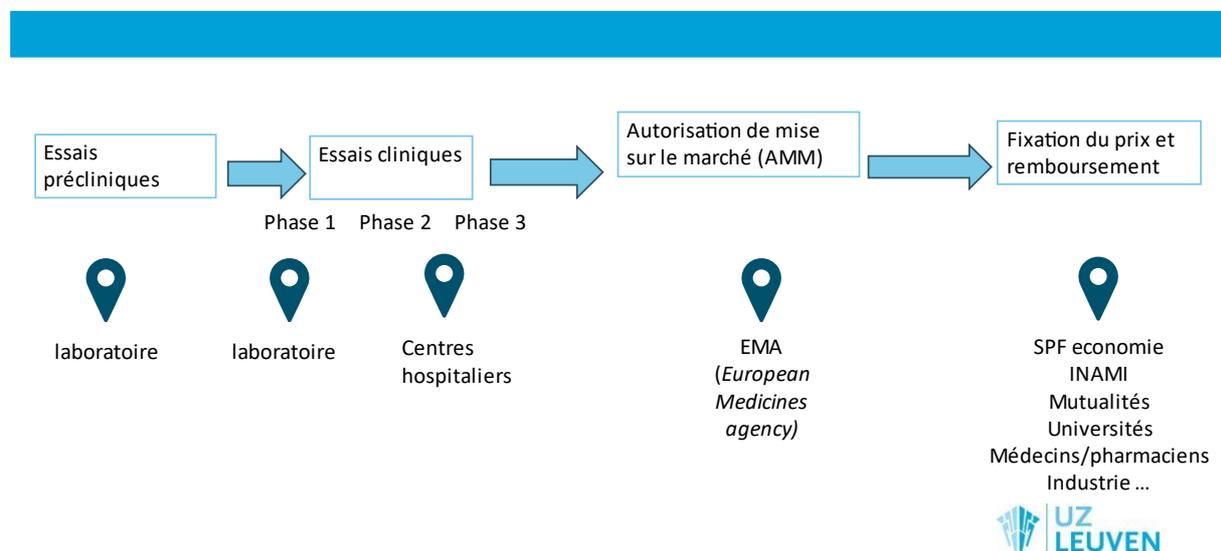


Le Dr Caroline Colmant, dermatologue et coordinatrice de l'équipe EB à l'UZ Leuven, a donné lors de la Journée Debra 2023 un tour d'horizon des traitements à l'étude ou qui ont déjà été approuvés pour l'épidermolyse bulleuse.

Nous guettons tous ces nouveaux traitements, les patients aussi bien que les soignants. Mais cet enthousiasme et les énormes moyens de communication des laboratoires pharmaceutiques ne doivent pas nous faire perdre notre réalisme et notre pragmatisme...

### Introduction : le processus qui précède l'accès à un médicament



Lorsqu'une molécule est développée, elle est d'abord testée en **phase d'essai préclinique**, en laboratoire. On analyse son comportement dans différentes conditions, in vitro ou sur des animaux.

Ensuite viennent les **essais cliniques**, divisés en différentes phases. La **première** se déroule sur des volontaires sains, donc qui ne souffrent pas de la maladie. On analyse ici le comportement de la substance dans le corps humain, comment il est absorbé, métabolisé, quels en sont les effets secondaires.

Puis viennent les essais sur les malades, la **phase 2** d'abord, sur quelques patients, pour confirmer que le médicament a un effet positif sur la maladie, déterminer les doses idéales, ... puis la **phase 3**, sur de plus gros nombres de patients, dans ce qu'on appelle un essai randomisé contre placebo (idéalement en double aveugle). Cela signifie qu'on divise les patients en 2 groupes : ceux qui vont recevoir le vrai médicament, et ceux qui vont recevoir un placebo (quelque chose qui ressemble au médicament, mais qui n'en a pas les effets pharmacologiques). Pour une certaine période, on va observer ces deux groupes, et tenter de trouver des différences entre ces deux groupes : l'un a-t-il une meilleure évolution que l'autre, ou au contraire, ne voit-on pas d'amélioration significative dans le groupe qui reçoit le vrai médicament, ou observe-t-on des effets secondaires trop importants.

Une fois que cette phase d'études, qui prend des années, est finie, **les résultats sont envoyés à l'EMA** (l'agence européenne du médicament), qui va les analyser. Si elle estime que le médicament est suffisamment sécuritaire et efficace, elle va donner une AMM, ou **autorisation de mise sur le marché** (« marketing autorisation » en anglais). Celle-ci vaut dans tous les pays européens.

Alors peuvent commencer, au sein de chaque pays de l'union européenne, les **discussions sur le prix du médicament**. En Belgique, c'est un processus complexe de négociation entre différents acteurs, pour d'abord fixer un prix auquel le médicament sera vendu, ensuite fixer à quelle hauteur il sera remboursé pour le patient. Entre l'AMM et le remboursement du médicament peuvent encore s'écouler deux ans.

Notons que pour beaucoup de médicaments, les firmes proposent, pendant cette période, un « medical need program », ou une délivrance « compassionnelle » du médicament : c'est-à-dire qu'ils donnent gratuitement des doses de leur médicaments pour que les gens puissent être traités en attendant le remboursement.

## OLEOGEL OU FILSUEZ®



Oleogel a marqué le départ d'une petite révolution dans la prise en charge de l'EB : en effet, il s'agit du tout premier médicament approuvé spécifiquement pour l'EB dans l'histoire du médicament.

Il s'agit d'une crème à base de dérivés du bouleau qui permet une accélération de la régénération cutanée en agissant sur l'inflammation et la ré-épithélialisation au départ des kératinocytes.

Il est maintenant disponible et remboursé dans plusieurs pays européens. Malheureusement, en Belgique, pour des raisons économiques pures et de marketing, nous n'y avons pas accès.

Sur le plan clinique, en tant que patient, les espérances que l'on peut avoir par rapport à ce produit doivent pourtant rester réalistes. On peut observer une amélioration de la cicatrisation, mais la fragilité de la peau, et encore moins des muqueuses, ne disparaît pas pour autant.

## RHEACELL



La firme Rheacell vient de commencer une étude de phase 3 pour leur produit, qui est une infusion de cellules souches. Le but ici est de cibler l'inflammation et de favoriser la réparation cutanée. Ce sont donc des perfusions de cellules souches, toutes les deux semaines puis tous les deux mois. Le but est ici d'accélérer la cicatrisation des plaies semi-chroniques.

Nous sommes en contact avec la firme, mais n'allons probablement pas participer à cette étude ici à Leuven. Groningen n'y participa pas non plus. Comme pour le Filsuvez, cela accélère la cicatrisation, mais ne diminue pas la fragilité cutanée. Ce médicament est actuellement en essais cliniques de phase 3 dans plusieurs centres européens.

## **B-VEC (ou VYJUVEK) de KRYSTAL BIOTECH**



Vyjuvek constitue une véritable révolution sur le plan scientifique, puisqu'il s'agit ici d'une véritable thérapie génique : on introduit dans un virus le gène correct du collagène VII.

Ce virus va s'introduire dans les cellules et intégrer ce gène corrigé dans leur ADN. Les cellules vont donc se mettre à produire une collagène VII de bonne qualité.

Ceci se fait en application topique, donc en crème, sur les zones de plaies ouvertes. A la longue, à force de répéter l'application, les zones traitées deviennent plus solides, parce qu'elles contiennent plus de collagène de qualité. Malheureusement, on ne peut administrer ce traitement de manière systémique, donc on ne peut pas corriger toutes les cellules en même temps. Pour le moment, il existe une crème à mettre sur la peau, et des gouttes à mettre dans les yeux. Il n'y a pas de possibilité actuellement pour corriger les muqueuses, ni pour diminuer l'ensemble de la fragilité cutanée. Cela dit, c'est un début prometteur.

Le gros, gros point noir de ce médicament, c'est son prix, qui s'élève à plusieurs milliers de dollars par semaine aux USA, où il est déjà disponible.

Actuellement en Europe, le dossier de demande de mise sur le marché en Europe est sur le point d'être introduit, et une AMM est attendue pour fin 2024. A ce moment-là pourront commencer les négociations avec la Belgique pour le prix et le remboursement, ce qui peut prendre jusque deux ans.

## **GENTAMYCINE**

La gentamycine est un antibiotique bien connu. On l'utilise dans les EB pour une de ses capacités bien spécifique : elle est capable de forcer les cellules à poursuivre la lecture d'un gène, même si celui-ci contient ce qu'on appelle un « codon stop ». Ce qui signifie que cela fonctionne pour un certain type de mutation, à savoir celle qui provoque l'arrêt prématuré de la production de la protéine.

Dans les RDEB, on l'administre en topique, donc en crème. Cela permet une meilleure réparation de la peau, et à plus long terme une diminution de la fragilité cutanée. La crème ne peut s'appliquer que sur les plaies ouvertes, car la molécule ne traverse pas la peau.

Pour les JEB, l'administration devrait se faire par perfusion intraveineuse, et là on est encore prudents, car il existe des effets secondaires non négligeables.

C'est une « repurposed medication », ce qui signifie qu'on l'utilisait avant dans d'autres indications avant de se rendre compte que cela pouvait aider les patients atteints d'EB. Le gros avantage d'utiliser des médicaments déjà utilisés pour d'autres choses, c'est que ça raccourcit énormément le processus, puisque ces médicaments ont déjà une autorisation de mise sur le marché et un prix fixé, voire parfois déjà un remboursement.

## LOSARTAN

Le losartan est aussi un médicament utilisé pour d'autres choses.

Dans le cas de la RDEB, il diminue l'apparition de fibrose, et donc de fusion des doigts. Ça a été démontré en laboratoire de manière impressionnante sur des souris.

Donc ici, il ne s'agit pas d'un médicament qui va améliorer la cicatrisation ou l'accélérer, mais plutôt d'un médicament qui va diminuer la mauvaise cicatrisation, en particulier la fusion des doigts.

## QUELQUES AUTRES TRAITEMENTS A L'ETUDE :

Il existe d'autres traitements dont on parle/qui sont à l'étude. Pour chacun d'entre eux, seuls de petits nombres de patients sont décrits, et on est donc toujours très prudent quant au résultat escompté.

- Le **sirolimus** en crème serait utile pour traiter la douleur palmoplantaire dans le cas des EBS (seulement deux patients ont été publiés). On prescrit déjà du sirolimus topique pour d'autres affections, donc cela est faisable.
- La **diacerein** en crème n'est pas disponible chez nous, mais est à l'étude en phase 3 dans d'autres pays. Cependant, une étude de phase 3 aux USA n'a pas pu montrer d'efficacité.
- Le **Curefini** se positionne comme un traitement de l'EB. Il s'agit d'une crème composée de divers éléments favorisant la cicatrisation.
- Le **spincare** est un type de traitement un peu à part, où une matrice de nanofibres est appliqué directement sur la peau, et semblerait accélérer la cicatrisation. La firme souhaite tester l'efficacité de son produit sur un certain nombre de patients volontaires.
- Il y a eu un article publié d'un patient avec une DDEB aidé par la **minocycline**. Des études sont en cours pour voir si l'on peut attendre quelque chose de ces médicaments.
- Enfin, le **cannabidiol** est testé pour améliorer les plaintes de douleur et de prurit, on attend avec impatience de voir si ça peut avoir une place de choix dans le traitement.

*Octobre 2023*