

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

8-MOP: 8-méthoxypsoralène

AFSSAPS: agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM: autorisation de mise sur le marché

CL: chaines légères

CMN: cellule mononucléée

CPA: cellule présentatrice d'antigène

CSP: Code de la santé publique

EORTC: European Organization for Research and Cancer Treatment

FAV: fistule artério-veineuse

FDA: Food and Drug Administration

GITMO:Groupe italien de transplantation de moelle osseuse

GvHD: maladie du greffon contre l'hôte

GvL: greffon versus leukemia

HAS: Haute Autorité de Santé

IFN: interféron

KTC: cathéter veineux central jugulaire

LAL: leucémie aigue lymphoïde

LAM: leucémie aigue myéloïde

LCT: lymphome cutané T (ou lymphome T épidermotropes)

LLC: leucémie lymphoïde chronique

MDS: myélodysplasie

OG: organes génitaux

PCR: polymerase chain reaction

PEC: photochimiothérapie extra-corporelle

PTA: produits thérapeutiques annexes

SC: surface corporelle

SD: déviation standard

SidEM : Société italienne d' hémaphérèse et de manipulations cellulaires

TD: tube digestif

VEMS: volume expiratoire maximum minute

VVP: voie veineuse périphérique

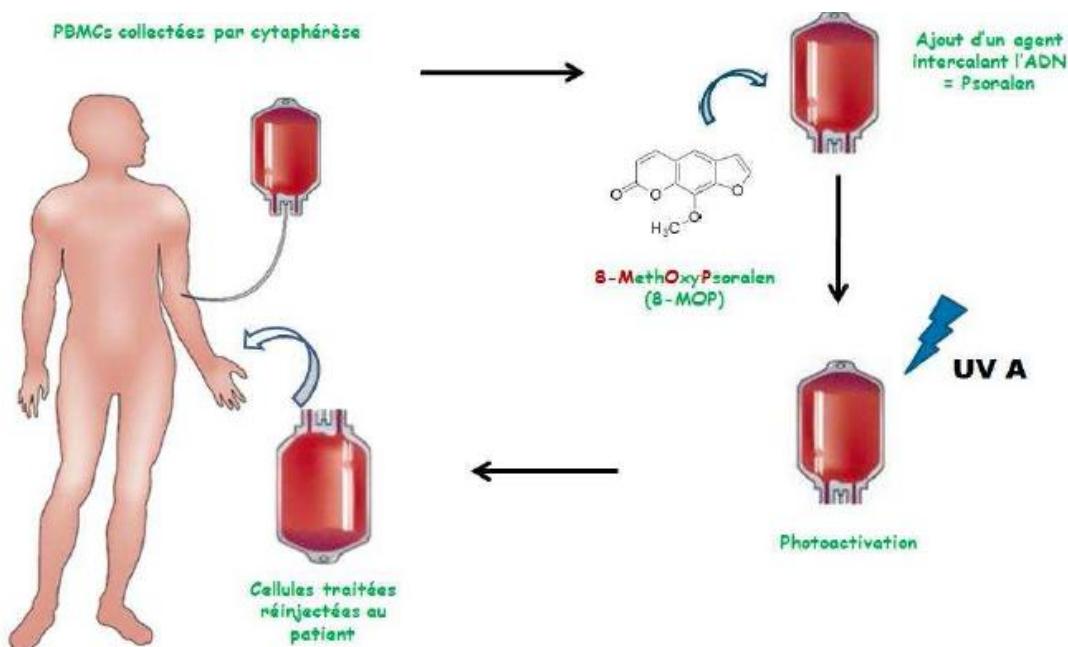
# **PLAN**

<b>Liste des enseignants de la Faculté de Médecine d'Angers</b>	<b>3</b>
<b>Composition du Jury</b>	<b>7</b>
<b>Remerciements</b>	<b>8</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>10</b>
<b>Plan</b>	<b>11</b>
<b>Introduction</b>	<b>12</b>
<b>Matériels et méthodes</b>	<b>34</b>
<b>Résultats</b>	<b>41</b>
<b>Discussion</b>	<b>63</b>
<b>Conclusion</b>	<b>71</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>72</b>
<b>Sommaire</b>	<b>83</b>
<b>Table des illustrations</b>	<b>85</b>
<b>Annexes</b>	<b>88</b>

## 1. Introduction

### 1.1-Généralités:

La photochimiothérapie extra-corporelle (PEC) est une technique de thérapie cellulaire qui repose sur l'association d'une chimiothérapie (le 8-méthoxypsoralène (8-MOP)) photoactivée (UV-A) et d'une technique de leucaphérèse. Le but de cette thérapie cellulaire est de moduler l'activité du système immunitaire.



**Figure 1 :** Principes de la photochimiothérapie extra-corporelle.

La PEC est un acte thérapeutique comprenant trois étapes (1). La première consiste à prélever par aphérèse les cellules mononucléées (CMN) autologues du sang chez un patient. Cette étape est permise par la constitution d'une couche leuco-plaquettaire (buffy-coat) obtenue par centrifugation du sang. La seconde étape consiste à irradier les cellules prélevées (cellules mononucléées) par des UV-A en présence d'une molécule photoactivable, le 8-MOP. Enfin, la dernière étape consiste à réinjecter les cellules au patient (2,3).

### 1.1.1- Historique

Les propriétés des psoralènes étaient déjà utilisées en Egypte ancienne pour traiter le vitiligo. En effet, il y a 500 ans, les égyptiens ingéraient des feuilles d'ammi majus, une plante qui pousse sur les berges du Nil, tout en s'exposant au soleil. En 1947, FAHMY *et al.* isolent le principe actif de l'ammi majus: le 8-MOP (4), et montrent que la photo-exposition après ingestion de ce composant entraîne la repigmentation des vitiligos. En 1979, PARISH *et al.* développent la PUVAthérapie pour le traitement du psoriasis: ce traitement consiste en une irradiation cutanée par UV-A 2h après ingestion de psoralène (5). La même année, GILCHREST démontre l'efficacité de la PUVAthérapie dans le traitement des lymphomes cutanés T (6).



La première utilisation de la PEC date des années 1980, et est à l'initiative de Richard EDELSON (7). Ce dernier a testé l'intérêt thérapeutique de l'association de 8-MOP (administré par voie orale) et d'une exposition aux UV-A chez 37 patients atteints de lymphome cutané T résistant à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Les lymphocytes extraits par leucaphérèse 2 heures après administration orale de 8-MOP étaient irradiés ex-vivo par 1 à 2 joules d'UV-A par centimètre carré, puis réinjectés au patient. Cette procédure, était effectuée 2 jours de suite, une fois par mois. Le rationnel dont disposait EDELSON était le suivant: le 8-MOP photoactivé par les UV-A devient une forme active de psoralène qui se lie à l'ADN. Les résultats montrent que la combinaison du 8-MOP et des UV-A entraîne 88% de perte de viabilité des lymphocytes traités. Vingt-sept des 37 patients étaient répondeurs à cette association, après 22 semaines de traitement en moyenne; et aucun effet secondaire notable n'a été observé. EDELSON émet alors l'hypothèse qu'une réaction immune secondaire aux altérations des lymphocytes entraîne une diminution de l'activité des lymphocytes T anormaux responsables des lymphomes cutanés T (LCT).

Au vue de son efficacité et de sa bonne tolérance dans la prise en charge des LCT, l'utilisation de la PEC s'est développée et ses indications se sont multipliées: maladie du greffon contre l'hôte (8), rejet de greffe d'organes solides (9), polyarthrite rhumatoïde (10), sclérodermie (11), lupus érythémateux disséminé (12), pemphigus (13).

En 1990, Farhad HESHMATI propose une nouvelle technique de PEC (14): les leucocytes sont collectés avec un séparateur Cobe Spectra™, puis transférés directement et de façon stérile dans un récipient transparent dans lequel le psoralène est introduit directement au

contact des cellules prélevées. Les leucocytes subissent ensuite une irradiation externe par UV-A avant d'être réinjectés au patient.

Le 26 septembre 2007, en France, la Commission de la Transparence a rendu un avis favorable à la prise en charge de la spécialité pharmaceutique 8-MOP. La PEC est considérée comme une technologie de santé associant un acte médical à un médicament. En mars 2010, l' HAS a recommandé la prise en charge de la PEC par l'Assurance Maladie et une habilitation des équipes (environnement adapté avec contrôle de qualité et maîtrise de la circulation extracorporelle).

#### *1.1.2- Les deux techniques de photochimiothérapie extra-corporelle*

Il existe deux techniques permettant de réaliser la PEC: le système en ligne et le système dissocié (15). Il est important de décrire leurs qualités respectives dans la mesure où les produits cellulaires collectés ont des caractéristiques qualitatives et quantitatives différentes.

Dans le système en ligne (IN LINE), le circuit de prélèvement des cellules est couplé directement au circuit d'ajout du psoralène et d'irradiation par les UV. Un même dispositif médical associe les deux fonctions : séparer les cellules et les traiter par UV-A (320 à 400 nm de longueur d'onde). Un seul appareil assure en un système clos le prélèvement, le traitement et la réinjection des cellules selon une procédure automatisée. La société THERAKOS™ a développé le système IN LINE. Le premier système développé était l'appareil UVAR (figure 2), qui a été remplacé en 2000 par L' UVAR XTSTM. Plus récemment est apparu le système CELLEX™ (figure 3), troisième génération de système de PEC développée par THERAKOS™.

Le système en ligne (ou technique dite "américaine") nécessite l'acquisition d'un ensemble composé de :

- un irradiateur UVAR XTSTM ou CELLEX™ (plus récent) ;
- des kits spécifiques (présentation en boîte de quatre, un kit par procédure) ;
- un jeu de lampes UV, qui permet la réalisation de 200 à 250 procédures ;
- un médicament photosensibilisant, le méthoxalène ou 8-MOP (Uvadex®), solution pour la modification de la fraction sanguine 20 µg/mL (boîte de 12 flacons de 10 mL).



Figure 2 : Système THERAKOS™ UVAR™.



Figure 3 : Système THERAKOS™ CELLEX™, actuellement utilisé au CHU d'Angers.

Les modalités d'administration du 8-MOP ont évolué au cours du temps. Initialement (THERAKOST™ UVAR™), le 8-MOP était administré par voie orale sous forme de comprimés de Méladine® à une posologie de 0,6 mg/kg. La cytaphérèse se déroulait alors 2 heures après l'ingestion du 8-MOP. Toutefois, l'absorption digestive du 8-MOP étant variable, cela entraînait une variation de sa concentration dans la suspension cellulaire prélevée et des effets secondaires (nausées et vomissements). Cette technique a donc été abandonnée au profit de l'administration du 8-MOP directement dans la poche de collecte, avant l'irradiation (appareil UVAR XTS™). En revanche, le procédé de séparation cellulaire n'a pas évolué, la quantité de cellules collectées restant faible, avec une programmation limitant le volume sanguin traité. Un appareil de troisième génération, le THERAKOST™ CELLEX™ a obtenu le marquage CE en avril 2008. Cet appareil utilise la technologie de prélèvement en flux continu, qui permet de limiter le volume extracorporel et de réduire le temps de traitement de chaque patient. Il peut donc être utilisé pour le traitement des enfants (le trop grand volume sanguin extracorporel contre indiquait jusque là l'utilisation de la PEC chez les individus de moins de 20 Kg). Le système THERAKOST™ CELLEX™ présente ainsi les avantages suivant par rapport au système THERAKOST™ UVAR™:

- les durées de traitement sont plus courtes (1 heure et demi par séance versus 3 heures)
- le volume sanguin extracorporel est réduit
- il existe une configuration simple ou double-aiguille (la biponction était nécessaire avec le système THERAKOST™ UVAR™).

Dans le système dissocié (OFF LINE), la séparation des cellules et leur traitement par UV-A sont réalisés par des dispositifs différents. En France, en 2007, 54% des procédures de PEC (soit 59% des patients) ont été réalisées avec le système dissocié (16). Les cellules sont prélevées en utilisant des séparateurs polyvalents, largement utilisés pour les collectes en vue de thérapie cellulaire. Les trois étapes (collecte, traitement et réinjection des cellules) sont dissociées, ce qui rend la procédure plus complexe. L'hémaphérèse à flux continu est effectuée sur un séparateur de cellules Cobe Spectra® qui permet l'extraction d'une quantité importante de cellules mononucléées avec une contamination minimale en globules rouges. Ensuite, la poche contenant la suspension cellulaire est placée dans l'appareil d'irradiation UV-A Vilbert-Lourmat® et le temps d'irradiation est calculé automatiquement par l'appareil pour délivrer la dose demandée (2 J/cm<sup>2</sup>). Les cellules traitées sont ensuite réinjectées au patient en 30 minutes.



**Figure 4 :** Séparateur de cellules à flux continu de type Cobe Spectra®.



**Figure 5 :** Appareil d'irradiation UVA Theraflex-ECP®.

La technique dissociée (encore appelée "Vilber-Lourmat®" ou technique dite "française") nécessite plusieurs appareils :

- un séparateur de cellules à flux continu de type Cobe Spectra® (Caridian BCT, Lakewood, Colorado) ou Fresenius® ;
- un appareil d'irradiation UV-A Theraflex-ECP® (MacoPharma, Mouvaux, 59) ;
- un montage pour prélèvement et réinjection ;
- une poche adaptée à l'irradiation UV-A d'une capacité de 300 mL pour le recueil de la suspension cellulaire ;
- un flacon de méthoxalène (Methoxalene® MacoPharma, 20 µg/mL) permettant d'obtenir une concentration finale de 333 ng/mL.

Aucune étude clinique prospective n'a été conduite à ce jour pour comparer une technique (IN LINE/OFF LINE) par rapport à l'autre. Il est cependant généralement observé que :

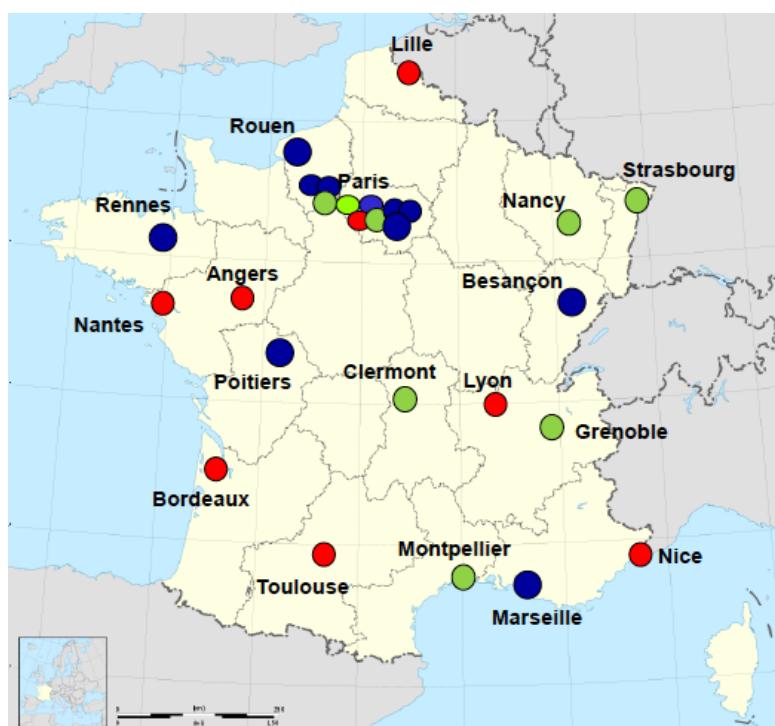
- la technique THERAKOS (IN LINE) est plus simple à mettre en œuvre. C'est la plus utilisée dans le monde (plus de 10 000 procédures annuelles) (2). Le risque de contamination bactérienne des poches est diminué par l'unicité du circuit extra-corporel.
- la technique dissociée (OFF LINE) permet de disposer d'un prélèvement de cellules plus important et de meilleure qualité avec moins de contamination par des hématies ou des polynucléaires. L'irradiation UV-A serait également plus homogène (15);
- la technique dissociée utilise un appareillage de prélèvement cellulaire non spécifique, pouvant être utilisé pour d'autres applications de thérapie cellulaire, ce qui diminue son coût d'exploitation par rapport au système en ligne (16).

Le choix définitif entre l'une et l'autre des techniques dépend, au final, beaucoup des conditions locales: disponibilités des appareillages, conditions environnementales, etc.

À noter que la spécialité Uvadex® dispose d'une AMM qui spécifie son utilisation avec le matériel Therakos (17). Les deux techniques ne sont pas soumises à la même réglementation vis-à-vis de l'AFSSAPS, la technique dissociée relevant en définitive de la législation relative à la thérapie cellulaire (16). La solution de 8-MOP (20 µg/mL) de MacoPharma, a été inscrite sur la liste des produits thérapeutiques annexes (PTA) autorisés par l'AFSSAPS le 19 octobre 2007 avec pour indication « la photosensibilisation des cellules nucléées issues d'un prélèvement et extraction par cytaphérèse » dans le cadre d'une procédure de PEC, selon la technique dite « en système ouvert ». Dans ce cadre (8-MOP en tant que PTA), la PEC est une technique de thérapie cellulaire selon l'article L 1243-1 du Code de la santé publique (CSP).

Les centres qui utilisent la technique en système ouvert doivent disposer d'une autorisation de préparation de thérapie cellulaire, telle que prévue aux articles L.1243-2 et L. 1243-5 du CSP. Malgré les différences entre les deux techniques, l'efficacité thérapeutique semble similaire. Le choix de la technique par les praticiens repose généralement sur des critères organisationnels dépendant de la structure de soins et des pratiques antérieures du service, et des autorisations de préparation de thérapie cellulaire.

Actuellement 24 centres pratiquent la PEC en France. Vingt-trois de ces 24 centres ont répondu à une enquête en 2011 réalisée par le Docteur Pascale POULLIN (Hôpital de La Conception, Marseille). Les résultats de cette enquête sont les suivants: en 2011, 6400 séances de PEC ont été réalisées au total, soit 350 patients traités. Le nombre moyen de patients par centre était de 17, avec 18 séances par patient en moyenne. Les figures 6 et 7 décrivent les centres disposant de la PEC en France et la technique utilisée.

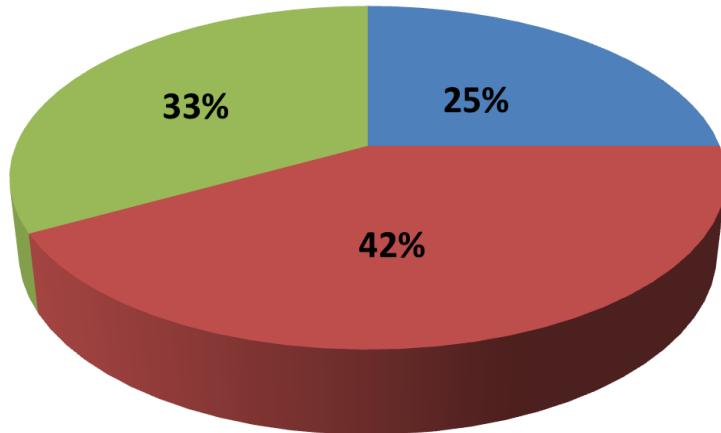


**Figure 6 :** Centres disposant du traitement par PEC en France en 2011, adapté depuis une présentation du Docteur Pascale POULLIN (Hôpital de La Conception, Marseille) SFH, 21-23 novembre 2012.

-en rose: les centres pratiquant à la fois la technique dissociée et la technique en ligne (Clermont, Grenoble, Montpellier, Nancy, Paris, Strasbourg).

-en orange: les centres pratiquant la technique dissociée (Besançon, Marseille, Paris, Poitiers, Rouen, Rennes).

-en mauve: les centres pratiquant la technique en ligne (Angers, Bordeaux, Lille, Lyon, Nantes, Nice, Paris, Toulouse).



**Figure 7 :** Répartition de la PEC selon la technique utilisée, en France en 2011, adapté depuis une présentation du Docteur Pascale POULLIN (Hôpital de La Conception, Marseille) SFH, 21-23 novembre 2012.

-en bleu: les centres pratiquant la technique dissociée et la technique en ligne (Clermont, Grenoble, Montpellier, Nancy, Paris, Strasbourg).

-en rouge: les centres pratiquant la technique dissociée (Besançon, Marseille, Paris, Poitiers, Rouen, Rennes).

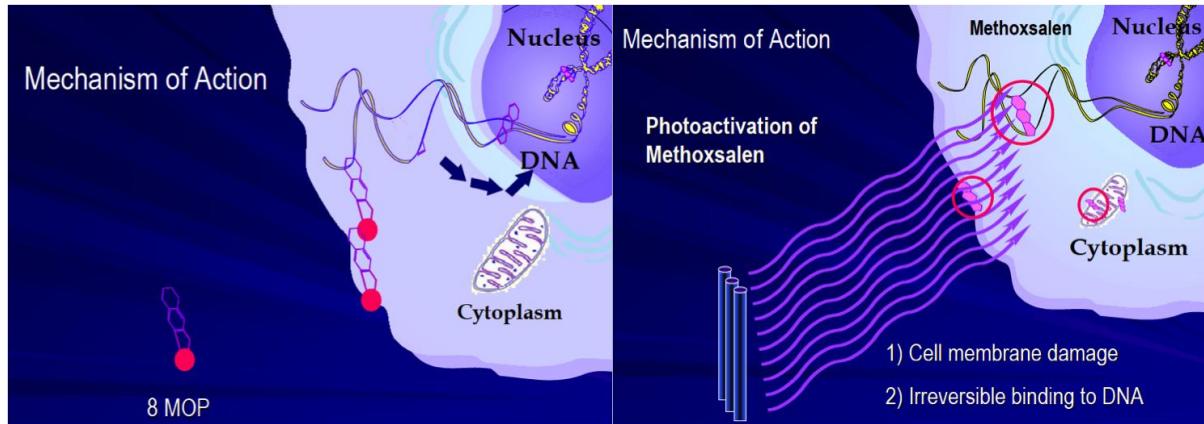
-en vert: les centres pratiquant la technique en ligne (Angers, Bordeaux, Lille, Lyon, Nantes, Nice, Paris, Toulouse).

#### *1.1.3: Substratum physiopathologique*

Les mécanismes d'action responsables des effets de la PEC sont encore peu connus (2). Le substrat physiopathologique suivant est avancé: la PEC induirait l'apoptose des leucocytes traités. Ces leucocytes évoluent vers une mort par apoptose et leurs antigènes sont captés par les cellules présentatrices d'antigènes. Les cellules présentatrices d'antigènes peuvent alors induire une tolérance et favoriser le développement de lymphocytes T régulateurs ou bien induire une réponse cytotoxique. Il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueurs permettant de déterminer à l'avance la réponse à la PEC.

Le psoralène est une molécule chimique photosensibilisante qui s'intercale dans l'ADN en se liant aux bases thymidines (6). Après photo-activation, le psoralène se lie de façon covalente (linking et cross-linking) à deux bases thymidines. La conséquence directe des liaisons covalentes à l'ADN est l'entrée en apoptose des cellules. La figure 8 résume ce processus. Ce phénomène s'observe surtout au niveau des lymphocytes T, tandis que les monocytes semblent peu affectés (18). Le processus d'apoptose est lent car les premières cellules apoptotiques n'apparaissent qu'après 6 heures de traitement. En moyenne, la moitié des lymphocytes sont apoptotiques au bout de 24 heures. Ainsi, la séance de PEC durant environ 2 heures, la plupart des lymphocytes T ne sont pas encore apoptotiques lorsqu'ils sont réinjectés au patient.

Le principe actif de la PEC est donc un produit cellulaire constitué de cellules vivantes mononucléées autologues qui ont entamé le processus d'apoptose. La déplétion en cellules pathogènes due directement à la procédure n'est pas responsable de l'efficacité de la PEC car le contingent circulant de lymphocytes pathogènes représente moins de 10% de l'ensemble de cette population qui est majoritairement localisée dans les tissus (2).



**Figure 8 :** Mode d'action du psoralène. Le 8-MOP traverse la membrane cellulaire et s'intercale dans l'ADN des cellules (« linking »). La photoactivation induit la formation de liaisons covalentes entre le 8-MOP et l'ADN (« cross-linking »). Adapté depuis GASPARO FP *et al.*

L'hypothèse d'une immunomodulation des clones de lymphocytes T pathogènes par la PEC expliquerait que cette technique de thérapie cellulaire soit efficace dans des pathologies du système immunitaire, soit en situation autologue (pathologies tumorales ou auto immunes) soit en situation allogénique (greffe d'organe, maladie du greffon contre l'hôte). Selon la pathologie considérée, la PEC serait à l'origine du développement de lymphocytes régulateurs ou bien de lymphocytes cytotoxiques. En effet il semble exister 2 types de réponses, correspondant aux 2 modèles suivant: les LCT et la GvHD chronique, avec respectivement une réponse cytotoxique dans les LCT (19), et l'induction d'une tolérance dans la GvHD chronique (20).

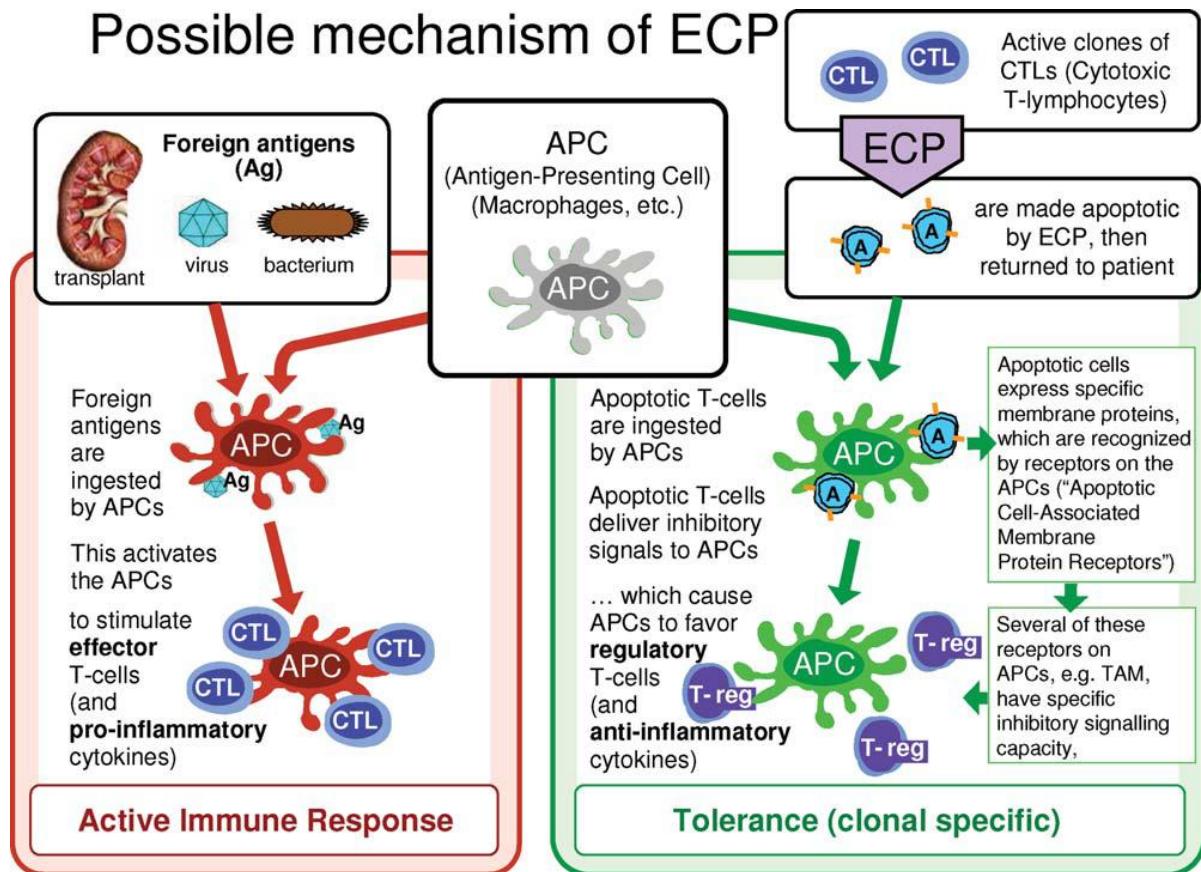
Au cours des LCT, la population de cellules tumorales T peut être élevée. Ces dernières, après traitement par PEC deviennent apoptotiques et sont alors une source d'antigènes tumoraux qui sont présentées aux cellules présentatrices d'antigènes (CPA) à l'origine d'une réponse antitumorale. Ceci aboutirait à la production de LT CD8+ cytotoxiques (réponse TH1) dirigés contre les lymphocytes pathologiques. Cette amplification cytotoxique serait à l'origine des rémissions observées chez les patients atteints de LCT (19).

Au cours de la physiopathologie de la GvHD, la première étape est la présentation de l'antigène par les CPA aux lymphocytes T du donneur, qui conduit à l'expansion des lymphocytes du donneur et à la destruction des tissus du receveur. Après traitement par PEC, les cellules traitées (incluant le clone T pathogène), entrant en apoptose, seraient phagocytées par des CPA, se différenciant en cellules dendritiques tolérogènes favorisant la génération de lymphocytes T régulateurs (20). La PEC modifierait la stimulation des lymphocytes T mais pas des Natural Killer et préserverait ainsi l'effet GvL (Greffon versus Leukemia) (21). La figure 9 résume les mécanismes d'action supposés de la PEC au cours de la GvHD et des LCT.

Il n'a pas été noté d'augmentation du risque d'épisodes infectieux chez les patients traités par PEC (22). Plusieurs observations rapportent que la PEC n'induit ni lymphopénie ni de neutropénie (22). Une étude rapporte même une diminution de la positivité des tests de détection du cytomégalovirus chez des malades transplantés et traités par une association immunosuppresseur et PEC (23). Enfin, avec un recul encore faible, la PEC ne semble pas augmenter le risque mutagène. Un seul cas de carcinome a été décrit chez un homme traité par

PEC, mais ce patient avait aussi reçu d'autres traitements potentiellement cancérogènes dans le cadre d'un lymphome de Sézary (24).

## Possible mechanism of ECP



**Figure 9:** Mécanismes d'action de la PEC, adapté de WARD D.

Les effets directs de la PEC sur les cellules immunitaires sont:

- l'induction d'une tolérance: les lymphocytes T humains apoptotiques sont phagocytés par les cellules présentatrices d'antigènes (APC), ce qui entraîne une augmentation du nombre de lymphocytes T régulateurs (T-reg);
- l'activation de la réponse immunitaire: des lymphocytes T stimulés (CTL) par les cellules présentatrices d'antigènes (APC) produisent plus de cytokines pro-inflammatoires.

### 1.2-Indications et efficacité attendue de la photochimiothérapie extra-corporelle

La PEC dispose d'un champ d'application thérapeutique qui couvre plusieurs pathologies liées à un dysfonctionnement du système immunitaire, en situation autologue (pathologies auto immunes, lymphomes) ou allogénique (greffe d'organe, maladie du greffon contre l'hôte) (25).

Les études disponibles dans la littérature concernent surtout la GvHD et les LCT. Nous développerons donc principalement ces deux maladies.

### *1.2.1- la maladie du greffon contre l'hôte*

La GvHD est une cause majeure de mortalité après transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Cette pathologie est la limitation majeure au succès de ces transplantations. C'est dans cette indication que la PEC est actuellement la plus utilisée (60% des cas) et par conséquent que les études sont les plus nombreuses (26,27). La GvHD chronique constitue une complication à long terme majeure de la greffe de moelle osseuse, avec une fréquence de survenue de 60% à 6 ans (28,29). Les lymphocytes T allogéniques issus du donneur présents dans le greffon détruisent les organes du receveur, reconnus comme étrangers. Le tissu le plus touché est la peau. La GvHD est responsable d'une morbidité importante et d'une mauvaise qualité de vie (30,31). Les traitements immunosuppresseurs (corticothérapie, anti-calcineurines, globulines anti-lymphocytaires) utilisés ont des effets secondaires importants, ce qui augmente encore le taux de mortalité, notamment par infections (32,33).

Depuis 1994, de nombreux patients atteints de GvHD chronique et plus récemment de GvHD aiguë ont été traités par PEC. Les études cliniques (8,34) révèlent que plus la PEC est utilisée tôt après l'apparition des signes cliniques de la GvHD, plus elle semble efficace. Le grade clinique de la maladie est également un paramètre important car plus le grade est faible et plus le taux de réponse objective augmente. Enfin, ce sont les manifestations cutanées de la maladie qui répondent le mieux au traitement, suivies de celles du foie et du tube digestif (35-37). Le taux de réponse semble meilleur en cas d'installation progressive de la GvHD (38). Chez 82 patients traités par PEC pendant 6 mois, une épargne en immunosuppresseurs est observée dans 77% des cas pendant 6 mois (39). Ces 82 patients présentaient une GvHD chronique résistante, avec une atteinte multi-organes. L'amélioration clinique secondaire au traitement par PEC se traduit par une amélioration de la qualité de vie des patients (40).

Au cours des GvHD aiguës résistantes aux corticoïdes atteignant la peau et le foie, le taux de réponse à la PEC est de plus de 60 % surtout dans les formes moins sévères (8). En 2000, GREINIX *et al.* (35) rapportent un taux de réponse de 81% (218 patients sur 268 traités par PEC pour une GvHD aigue résistante) pour l'atteinte cutanée, 66% pour l'atteinte hépatique, 62% pour l'atteinte digestive, avec un taux de réponse complète de 76% pour l'atteinte cutanée

et 66% pour l'atteinte hépatique. Aucun effet secondaire imputable à la PEC n'a été rapporté dans cette étude.

### *1.2.2- lymphome T épidermotrope*

Les LCT sont constitués de 2 entités cliniques:

-le mycosis fongoïde, qui n'est pas systématiquement érythrodermique mais qui peut évoluer lentement vers l'apparition de masses tumorales, avec une médiane de survie de 12 ans (41);

-le syndrome de Sézary, qui est toujours érythrodermique, avec des plaques prurigineuses et des adénopathies périphériques. Son évolution est plus rapide que le mycosis fongoïde, et la médiane de survie est de 3 à 5 ans (41).

Il existe une classification par stades du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary (Tableau I).

**Tableau I:** Classification par stades du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary.

Stade	Définition clinique
<b>IA</b>	Uniquement la peau (patch/plaque) <10% de la SC (Surface Corporelle)
<b>IB</b>	Uniquement la peau (patch/plaque) >10% de la SC
<b>IIA</b>	lymphadénopathie (clinique)
<b>IIB</b>	tumeurs cutanées
<b>III</b>	Erythrodermie (>80% de la SC)
<b>IV A</b>	lymphadénopathie (histologique) ou cellules de Sézary dans le sang
<b>IV B</b>	métastases organiques (y compris atteintes médullaires)

Le lymphome malin non hodgkinien de type Sézary représente 5 % des LCT. Les patients présentent une érythrodermie infiltrée oedémateuse et squameuse, prurigineuse, associée à des adénopathies et à la présence dans le sang de cellules de Sézary. Les thérapeutiques conventionnelles (chimiothérapie locale ou générale, l'électronthérapie cutanée, les rétinoïdes ou l'interféron alpha) induisent des rémissions le plus souvent partielles et de courte durée. Il s'agit d'une pathologie de mauvais pronostic où la PEC a fait la preuve de son efficacité (7), permettant d'améliorer de façon significative le devenir des patients répondeurs (42).

Les travaux pionniers de Richard EDELSON ont montré la faisabilité et l'intérêt du traitement des LCT par PEC: 37 patients atteints de mycosis fongoïde et de syndrome de Sézary résistant à d'autres traitements ont été traités par PEC pendant 9 mois, et 73 % des patients ont amélioré leur score cutané surtout en cas d'érythrodermie; la médiane de survie était également améliorée, passant de 2,5 ans à 5 ans (7). Le taux de réponse des LCT au traitement par PEC est de 43 à 100% selon les études (43). La survie des patients répondeurs est largement améliorée, notamment celle des répondeurs complets pour lesquels la survie à 5 ans est estimée à 60 % (43). En ce qui concerne la survie globale des patients atteints de LCT,

l'étude de FRASER-ANDREWS *et al.* n'a pas mis en évidence de prolongation significative de la survie des patients traités par PEC (44). BISSACIA *et al.* rapportent des taux de réponse de 50 à 70 %, dont 25 % de réponses complètes (45). D'autres études rétrospectives ont confirmé l'effet bénéfique de la PEC en monothérapie dans les LCT érythrodermiques avec diminution et parfois disparition du clone lymphocytaire T circulant (46). L'évaluation biologique (pourcentage de cellules de Sézary circulantes) des patients constitue un critère important avant traitement par PEC, car la réponse au traitement est corrélée au pourcentage de lymphocytes T malins circulants (22).

Plusieurs études semblent montrer un effet bénéfique de l'association PEC et interféron (IFN $\alpha$ -2b) (47,48), mais ces études présentent des méthodologies critiquables (études non contrôlées non randomisées) et l'efficacité de l'association fait à ce jour l'objet de controverses (46). Concernant les thérapeutiques non médicamenteuses, la PEC associée à l'électrothérapie corporelle totale allongerait la survie globale ainsi que la survie sans rechute du lymphome (46,49).

Plusieurs études ont tenté d'identifier des facteurs prédictifs de la réponse à la PEC. Dans l'étude d'EDELSON, la réponse semblait être meilleure en cas d'instauration précoce de la PEC, par contre ni la nature des traitements antérieurs ni l'atteinte ganglionnaire n'était un facteur prédictif de réponse au traitement (7). D'après l'étude de MISA *et al.*, l'envahissement médullaire prédirait une moins bonne réponse à la PEC (50). RAO *et al.* n'ont pas pu mettre en évidence de marqueur sérique prédictif de la réponse à la PEC, parmi les marqueurs suivant: LDH, récepteur à l'interleukine 2, néoptérine,  $\beta$ 2-microglobuline, granzyme B (51).

### 1.2.3- *Rejet de greffe*

La PEC est utilisée chez les sujets transplantés (cœur, poumons, reins) pour le traitement et la prévention du rejet aigu ou chronique, avec également pour objectif d'obtenir une épargne en immunosuppresseurs.

Les traitements immunosuppresseurs actuels ont nettement amélioré la survie des patients greffés, mais ils induisent toutefois de nombreux effets secondaires (infections opportunistes et tumeurs malignes). Dans ce contexte, la PEC permettrait d'induire un état de tolérance spécifique vis-à-vis du greffon sans aggraver le déficit immunitaire causé par l'utilisation des immunosuppresseurs (2). Les données expérimentales obtenues chez le rongeur montrent que la PEC a une efficacité potentielle dans la prévention du rejet de greffe d'organe (52,53), et dans la prévention du rejet de greffe de peau (54,55).

Chez l'homme, la PEC a été utilisée en association avec les immunosuppresseurs soit en prévention d'un rejet, soit dans le traitement du rejet de greffe cardiaque (56,57), de poumon (58-61), ou de rein (2,62). Dans le traitement du rejet de greffe rénale (63,64), les données sont très limitées et des études randomisées sont nécessaire afin de préciser l'intérêt éventuel de la PEC.

C'est dans l'étude de BARR *et al.*, concernant 60 greffés cardiaques, que les résultats ont été les plus convaincants avec une nette diminution du nombre d'épisodes de rejet aigus dans le groupe traité par PEC et immunosuppresseurs (versus immunosuppresseurs seuls) mais sans augmentation de la survie à 6 et 12 mois (65). Ensuite, d'autres études ont suggéré l'intérêt de la PEC dans les rejets de greffe cardiaque aiguë, aiguë récurrente, chronique et en prophylaxie du rejet (49,66).

#### *1.2.4- Autres indications potentielles*

Elles sont nombreuses et pour certaines des études sont en cours. Il s'agit de pathologies :

- dermatologiques : sclérodermie, lichen plan érosif, psoriasis, maladies bulleuses, lupus érythémateux systémique, eczéma atopique (67-70);
- auto immunes : polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, arthrite psoriasique, sclérose en plaques, diabète de type 1 (71-77);
- autres : prévention de resténose coronaire après angioplastie, infections virales (VIH) (78)...

## 1.3-Recommandations

Des recommandations concernant les indications et la conduite du traitement par PEC ont été publiées essentiellement dans le cadre de la GvHD et les lymphomes cutanés T.

### *1.3.1- La maladie du greffon contre l'hôte*

En 2008, SCARISBRICK *et al.* publient des recommandations quant à l'utilisation de la PEC dans la GvHD (40). Ces recommandations ont été élaborées par un groupe d'experts anglais et scandinaves qui se sont réunis en 2005. La PEC devrait être envisagée pour les patients atteints de GvHD extensive cortico-dépendante ou cortico-résistante. La cortico-dépendance est définie par l'incapacité de réduire les posologies de prednisolone à moins de 10 mg/j sans nouvelle poussée de GvHD. La cortico-résistance est définie comme l'absence de réponse à 1mg/kg/j de prednisolone après un minimum de 4 semaines de traitement. Les patients doivent avoir une GvHD chronique touchant principalement au moins un des organes suivants: la peau, les muqueuses (bouche et/ou yeux), le foie. Une GvHD affectant d'autres organes n'exclut pas le recours à la PEC, cependant, les données actuelles sont considérées insuffisantes pour recommander l'utilisation de la PEC en l'absence des manifestations citées précédemment. Les patients doivent avoir une GvHD confirmée, avec une histologie compatible. Les critères d'exclusion sont les suivants: patients présentant une hypersensibilité connue au psoralène, patients avec comorbidités qui peuvent entraîner une photosensibilité, patients atteints d'aphakie (risque de lésion de la rétine secondaire à l'UVADEX®), patients de moins de 40 kg, femmes enceintes, patients avec antécédents de thrombopénie induite par l'héparine, patients avec sepsis grave non contrôlé. Ces recommandations définissent comme suit les réponses de la GvHD au traitement par PEC (40):

-**Réponse complète:** résolution des manifestations de GVHD sans immunosuppression systémique

-**Réponse partielle:** régression de plus de 50% des atteintes d'organes et/ou réduction de plus de 50% du traitement immunosupresseur.

- **Réponse minime:** régression de moins de 50% des atteintes d'organes et/ou réduction de 25 à 50% du traitement immunosupresseur.

-**Stabilisation de la maladie:** pas de régression des atteintes d'organes et aucune réduction de l'immunosuppression.

-**Progression de la maladie:** aggravation des atteintes d'organes ou augmentation de l'immunosuppression.

**-Réponse maximale:** stabilité de la réponse partielle pendant 3 mois avec réduction ou stabilité de l'immunosuppression.

**Une évaluation à 3 mois (après sept cycles) est recommandée et permet de modifier la stratégie thérapeutique en fonction de la réponse à la PEC:**

**-Réponse complète ou partielle:** réduire à un cycle toutes les 4 semaines

**- Réponse minime:** poursuivre un cycle toutes les 2 semaines

**-Si aucune des deux réponses ci-dessus:** arrêt.

**L'évaluation à 6 mois puis tous les 3 mois est la suivante:**

**- Réponse complète:** espacement des cycles/ arrêt

**-Réponse partielle:** poursuite à un cycle par mois jusqu'à obtention de la réponse maximale ou de l'arrêt des corticoïdes puis espacement/arrêt

**-Réponse minime:** espacement à un cycle par mois et réduction des immunosuppresseurs selon la tolérance.

Deux sociétés scientifiques italiennes, la SidEM (Société italienne d' hémaphérèse et de manipulations cellulaires) et le GITMO (Groupe italien de transplantation de moelle osseuse) se sont réunies en juin 2012 pour élaborer des recommandations concernant l'utilisation de la PEC (38).

La PEC est ainsi recommandée dans les GvHD aiguës et chroniques résistantes aux traitements classiques (36). Son utilisation est également indiquée chez les enfants (79).

Le taux de mortalité de la GvHD aigue est élevé (50%) (80) et le traitement de première intention est l'administration de corticoïdes, qui n'a à ce jour pas d'impact sur la survie globale, et une efficacité dans moins de 50% des cas. La PEC est recommandée dans les cas de GvHD aigues réfractaires au traitement par corticoïdes et anti-calcineurines, et rencontre sa meilleure efficacité en cas d'atteinte cutanée isolée (38). De plus, la PEC est une option thérapeutique intéressante dans la prise en charge des GvHD aigues avec réactivation virale (exemple: hépatite virale C), de part l'épargne en immunosuppresseurs (38).

Pour ce qui concerne la GvHD chronique, la PEC est recommandée dans les formes cortico-résistantes, cortico-dépendantes, quelque soit la sévérité de la GvHD (34,38). La PEC permet une épargne en immunosuppresseurs chez les patients répondeurs.

Il n'existe pas de contre-indication hématologique absolue à l'utilisation de la PEC: en cas de cytopénie profonde (plaquettes inférieures à 20G/L, hémoglobine inférieure à 8 g/dL,

leucocytes inférieurs à 1 G/L) les séances de PEC doivent être différées, mais ne sont pas contre-indiquées (38).

Il n'existe actuellement aucune recommandation concernant la place de la PEC dans la prophylaxie de la GvHD, mais des études sont en cours (PHRC du Pr M. MICHALLET: "Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques à partir d'un donneur génoidentique après un conditionnement à intensité réduite suivie d'un traitement préventif précoce (J21) par PEC après la greffe", en cours depuis 2009).

### *1.3.2- Le lymphome cutané T:*

L'indication de la PEC dans le LCT est reconnue depuis 1988 aux Etats-Unis par la FDA (2,81). Les lymphomes cutanés T à un stade avancé (stade III et IV) constituent une bonne indication de PEC, principalement les formes érythrodermiques où celle-ci devrait être prescrite en première ligne quand le patient n'a pas encore reçu d'immunosuppresseurs (40,42, 49). Il n'est pas recommandé d'utiliser la PEC dans les lymphomes cutanés non érythrodermiques (49). En 2008, SCARISBRICK *et al.* publient des recommandations sur l'utilisation de la PEC dans les LCT(40). La PEC devrait être envisagée pour le traitement des patients atteints de LCT qui remplissent les deux critères majeurs et un des critères mineurs énumérés ci-après:

**- critères majeurs:**

1. Erythrodermie
2. Stade III ou IV de LCT (histologie compatible avec un LCT)

**- critères mineurs:**

1. clone de cellules T circulant détecté par PCR
2. Présence de cellules de Sézary (> 10% des lymphocytes circulants) circulantes
3. ratio CD4 /CD8 > 10

A l'instauration du traitement il convient de réaliser un cycle (soit une séance par jour deux jours consécutifs) toutes les 2 à 4 semaines. Cette fréquence peut être augmentée en cas de charge tumorale sanguine périphérique importante (nombre de cellules de Sézary > 1000 / $\mu$ L). Les différentes réponses cliniques sont définies comme suit par les recommandations de 2008 (40):

**-Réponse complète:** régression complète de l'atteinte cutanée, ganglionnaire, sanguine

-**Réponse partielle:** régression de 50 à 99% de l'atteinte cutanée, ganglionnaire, sanguine

-**Réponse minime:** régression de moins de 50% de l'atteinte cutanée, ganglionnaire, sanguine

-**Stabilité de la maladie:** pas de réponse

-**Progression de la maladie:** cutanée, ganglionnaire ou sanguine

-**Réponse maximale:** réponse partielle stable sur plus de trois mois.

À **3 mois**, en cas de réponse complète, partielle ou minime, il est proposé de poursuivre la PEC jusqu'à 6 mois. En cas de progression ou de stabilité de la maladie à 3 mois, il est proposé d'envisager l'arrêt du traitement ou le recours à une thérapie de combinaison (ajout d'IFN alpha).

A **6 mois** puis lors de l'évaluation tous les 3 mois, la stratégie recommandée est la suivante (40):

-**Réponse complète ou maximale:** espacement des cycles (toutes les 6 à 12 semaines) puis arrêt

-**Réponse partielle:** continuer jusqu'à obtention de la réponse maximale, ou envisager l'arrêt du traitement ou une thérapie de combinaison (IFN alpha)

-**Réponse minimale:** envisager l'arrêt du traitement ou une thérapie de combinaison

-**Stabilité ou progression de la maladie:** envisager l'arrêt du traitement ou une thérapie de combinaison, si l'association thérapeutique IFN alpha-PEC est déjà en place il est alors recommandé d'arrêter la PEC.

### *1.3.3: Rejet de greffe d'organe solide*

Les études réalisées chez les patients transplantés suggèrent que la PEC est un traitement non toxique et complémentaire de l'immunosuppression standard. Toutefois, il est nécessaire de conduire des études complémentaires avec un suivi à long terme des malades pour définir la place exacte de la PEC dans l'arsenal thérapeutique des immunosuppresseurs utilisés en transplantation d'organes. Il n'existe donc pas à ce jour de recommandations concernant la PEC dans le cadre de la transplantation d'organes solides.

## 1.5- La photochimiothérapie extra-corporelle au CHU d'Angers

L'utilisation de la PEC au CHU d'Angers a débuté en mars 2010, dans le service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation. Le PEC est mise en œuvre dans l'unité hémodialyse-hémaphérèse, dans une salle dédiée au traitement par PEC et pour les hémaphérèses (Figure 10). Le néphrologue référent est le Docteur Augusto Jean-François. L'équipe paramédicale assurant le déroulement de cette technique de thérapie cellulaire est composée du cadre de santé (Mme Scheeck Anne) et de 7 infirmières formées pour la réalisation de la PEC et des hémaphérèses. L'accès à ce traitement résulte de la mise en place d'une procédure de prise en charge, en étroite collaboration avec les autres services de soins, essentiellement les services de Maladies du Sang et de Dermatologie du CHU d'Angers. L'indication de traitement par PEC est retenue par le médecin responsable du patient, dont émane la demande. Chaque patient pour lequel l'indication de PEC est retenue est vu au cours d'une consultation avec le néphrologue référent afin d'évaluer les voies d'abord vasculaire, et de délivrer au patient les informations relatives aux modalités du traitement. L'évaluation de l'efficacité de la PEC est effectuée à 3 mois par l'équipe d'hématologie ou de dermatologie, au cours d'une consultation.



**Figure 10:** Salle de soin dédiée à la PEC (Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation, CHU d'Angers)

## 2. Matériels et méthodes

### 2.1- Objectifs du travail

L'objectif principal de ce travail est de décrire l'activité de PEC au CHU d'Angers depuis l'initiation du traitement en mars 2010. L'analyse porte sur les indications de traitement, les abords vasculaires utilisés, la tolérance (clinique et biologique) du traitement, et les causes d'arrêt de traitement. Il s'agit d'une analyse globale de pratiques, qui nous permet d'évaluer si ces dernières sont en adéquation avec les recommandations existantes.

### 2.2-Méthodologie de l'étude

Nous avons procédé à l'analyse clinique descriptive et rétrospective des patients ayant bénéficié de séances de PEC entre mars 2010 (date de l'initiation de cette thérapie cellulaire au CHU d'Angers) et décembre 2012 inclus, date à laquelle nous avons décidé d'arrêter arbitrairement le recueil de données. Ce travail a reçu un avis favorable du Comité d'Ethique du CHU d'Angers (N° 2013/32 Photochimiothérapie extra-corporelle au CHU d'Angers).

#### *2.2.1- Critères d'inclusion des sujets*

Tout patient majeur et affilié à un régime de la sécurité sociale, suivi au CHU d'Angers, traité par PEC entre mars 2010 et décembre 2012 inclus, dans les locaux du service de néphrologie du CHU.

#### *2.2.2- Critères de non inclusion des sujets*

Tout patient mineur, non affilié à un régime de la sécurité sociale, patients non suivis au CHU d'Angers, ou dont le traitement par PEC a été initié après le premier janvier 2013.

Patients suivis en dehors du CHU d'Angers.

#### *2.2.3- Nombre de patients*

La population de l'étude est constituée de 23 patients, dont 8 femmes et 15 hommes. Nous avons exclu de l'analyse 5 patients (3 hommes et 2 femmes) ayant bénéficié de PEC durant cette période mais étant suivi au CHU de Nantes en hématologie clinique. Certains de ces patients ont été secondairement pris en charge en PEC au CHU de Nantes lorsque la technique y est devenue accessible.

Au sein de notre cohorte on distingue trois sous-groupes de patients, selon le type d'indication de PEC: les patients traités pour GvHD, les patients traités pour une affection dermatologique, et les patients transplantés (greffe rénale, greffe de moelle osseuse exclue).

### 2.3-Stratégies/Procédures

Le recueil des données s'est effectué à partir du dossier source des patients. L'analyse des séances de PEC s'est faite à partir de la consultation des fiches de traitement des patients renseignées à chaque séance par l'infirmière en charge du patient et faisant apparaître différentes données inhérentes à la séance (durée de traitement, pannes observées, tolérance de la séance ...). Le recueil de données biologiques s'est fait depuis la consultation du logiciel hospitalier (Cyberlab®). L'ensemble des données a été colligé dans un tableur Excel selon un plan de recueil préétabli. L'analyse statistique descriptive des données recueillies a été réalisée avec le logiciel Graphpad Prism®.

Les données suivantes ont été recueillies:

- Données épidémiologiques : âge à l'initiation du traitement, sexe, dates de la première et de la dernière séance, nombres de séances, périodicité des séances, durée de la PEC en mois, le type de voie d'abord utilisée pour la PEC, le nombre de pannes, le recensement des épisodes infectieux pendant la durée de la PEC, le nombre de décès, le nombre d'arrêt et de poursuite de PEC à 3 mois, les causes d'arrêt de PEC
- Données cliniques : données de l'examen clinique (nombre et types d'organes atteints, données permettant d'élaborer un score clinique de gravité...) à l'initiation de la PEC et lors des évaluations par l'hématologue, le dermatologue ou le néphrologue, le type et les posologies du traitement immunosuppresseur à l'initiation de la PEC, à 1 et 3 mois et à la fin de la PEC (ou de la période d'inclusion), la date d'allogreffe de moelle osseuse, la date de début de la maladie à l'origine de l'indication de PEC (hématologique, dermatologique, liée à la transplantation rénale), le délai en mois entre l'apparition de la maladie (hématologique, dermatologique, liée à la transplantation rénale) et le début de la PEC, la date de décision d'initiation de la PEC, le nombre de lignes de traitement de la GvHD avant PEC pour les patients

d'hématologie, ainsi que l'hémopathie initiale, et l'existence d'une rechute de maladie hématologique

- Données biologiques : les résultats de la numération formule sanguine (plaquettes, lymphocytes, leucocytes, hémoglobine) à l'initiation, à 1 et 3 mois, et à la fin de la PEC, les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, bilirubine totale et conjuguée) à l'initiation, le chimérisme (GvHD), et à la fin de la PEC, la créatininémie pour les patients greffés d'un rein ou suivi pour insuffisance rénale chronique.

## 2.4- Critères d'efficacité de la photochimiothérapie extra-corporelle

Nous avons établi des critères d'efficacité de la PEC basés sur l'analyse des données recueillies en fonction des indications de PEC. La cohorte des patients inclus est ainsi divisée en 3 sous-groupes selon les indications de PEC :

- Les patients traités par PEC pour une GvHD
- Les patients traités par PEC pour une maladie dermatologique
- Les patients traités par PEC dans le cadre d'une transplantation rénale.

### *2.4.1-Critères d'efficacité des patients traités par photochimiothérapie extra-corporelle pour une maladie du greffon contre l'hôte*

L'efficacité de la PEC est évaluée sur l'amélioration du score de gravité clinique de la GvHD et sur la diminution des posologies de traitement immunosupresseur. Le succès de la PEC est défini par l'obtention d'une réponse complète, d'une réponse partielle, ou d'une réponse minime. L'échec de PEC est défini par une stabilité ou une progression de la GvHD. Les définitions des trois types de réponses, de la stabilité et de la progression de la GvHD sont issues des recommandations de SCARISBRICK *et al.* que nous avons détaillées dans le chapitre précédent (40). L'épargne en immunosupresseurs est évaluée en comparant les doses de corticoïdes, anti-calcineurines, et acide mycophénolique reçues par chaque patient à J0, à 3 mois de PEC (M3) et à la fin du traitement par PEC.

Afin de définir le type de réponse à la PEC pour chaque patient traité pour GvHD, nous avons utilisé deux scores de gravité clinique : l'échelle de Glücksberg pour la GvHD aigue (Tableau II), et le score global du NIH working group pour la GvHD chronique (Tableau III).

**Tableau II:** La GvHD aigue est évaluée selon l'échelle de Glücksberg

Sévérité	Peau	Foie	Tube digestif	
+	Erythème < 25% de la surface corporelle	Bilirubine entre 17 et 51 µmol/L	Diarrhée > 500 mL/j	
++	Erythème de 25 à 50% de la surface corporelle	Bilirubine entre 52 et 104 µmol/L	Diarrhée > 1000 mL/j	
+++	Erythème généralisé	Bilirubine entre 104 et 255 µmol/L	Diarrhée > 1500 mL/j	
++++	Epydermolyse bulleuse	Bilirubine supérieure à 255 µmol/L	Douleurs abdominales sévères ou hémorragies digestives	
Grade	Atteinte cutanée	Atteinte hépatique	Atteinte digestive	Altération de l'état général
I	+ ou ++	0	0	0
II	+ ou ++ ou +++	+	+	discrète
III	++ ou +++	++ ou +++	++ ou +++	marquée
IV	++ ou +++	++ ou +++	++ ou +++	sévère

**Tableau III:** La GvHD chronique est évaluée selon le score global du NIH working group

Score GvHD	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
<b>Cutané</b>	Asymptomatique	Moins de 18% de SC, sans sclérose	19 à 50% de SC, sclérose superficielle	Plus de 50% de SC ou sclérose profonde ou ulcération/prurit sévère
<b>Muqueuse buccale</b>	Asymptomatique	Absence de restriction de l'alimentation orale	Restriction partielle de l'alimentation orale	Alimentation orale impossible
<b>Oculaire</b>	Asymptomatique	Syndrome sec minime (collyre< 3/j)	Syndrome sec gênant, collyre>3 /j, sans troubles de la vision	Syndrome sec sévère et douloureux, ou perte de la vision
<b>Gastro-intestinale</b>	Asymptomatique	Signes fonctionnels digestifs sans perte de poids	Signes fonctionnels digestifs avec perte de poids de 5 à 15%	Signes fonctionnels digestifs avec perte de poids supérieure à 15%
<b>Hépatique</b>	Bilan Hépatique normal	Elévation de la bilirubine et des enzymes hépatiques à 2 fois la normale	Elévation de la bilirubine et des enzymes hépatiques à 2 à 5 fois la normale	Elévation de la bilirubine et des enzymes hépatiques à plus de 5 fois la normale
<b>Pulmonaire</b>	Asymptomatique	Dyspnée à la montée des escaliers ou VEMS à 60-79%	Dyspnée à la marche sur surface plane ou VEMS à 40-59%	Dyspnée continue ou VEMS inférieur à 39%
<b>Génital</b>	Asymptomatique	Absence d'impact sur la vie sexuelle	Impact sur la vie sexuelle, dyspareunies	Douleurs, examen gynécologique très difficile

SC, surface corporelle ; VEMS, volume expiratoire maximum minute

D'après le score global du NIH working group :

- La GvHD chronique légère est définie par l'atteinte d'1 à 2 organes à l'exception des poumons, avec un score maximum de 1 par organe.
- La GvHD chronique modérée est définie par l'atteinte d'1 organe avec un score maximum à 2, ou un score pulmonaire à 1, ou l'atteinte de plus de 3 organes avec un score maximum de 1 par organe.

- La GvHD chronique sévère est définie par un score à 3 pour n'importe quel organe, ou un score pulmonaire à 2.

Le score de Wallace est utilisé pour l'évaluation clinique des surfaces corporelles (SC) atteintes (Tableau IV).

**Tableau IV:** score de Wallace

Partie corporelle	Surface atteinte
Tête et cou	9 %
Face antérieure du tronc	18 %
Face postérieure du tronc	18 %
Chaque jambe	18 % (x2)
Chaque bras	9 % (x2)
Périnée	1 %
Total	100 %

#### *2.4.2- Critères d'efficacité des patients traités par photochimiothérapie extra-corporelle pour une maladie dermatologique*

Etant donné le petit effectif de ce sous-groupe, nous avons choisi de rapporter les résultats relatifs aux indications dermatologiques de PEC sous la forme de cas cliniques.

La régression des manifestations dermatologiques (LCT, lichen) est utilisée comme critère de jugement de l'efficacité de la PEC, et est évaluée lors de consultation avec le dermatologue à 3 et 6 mois de traitement par PEC.

#### *2.4.3- Critères d'efficacité des patients traités par photochimiothérapie extra-corporelle pour une indication liée à la transplantation rénale*

Etant donné le petit effectif de ce sous-groupe, nous avons choisi de rapporter les résultats relatifs aux indications de PEC liées à la transplantation rénale sous la forme de cas cliniques. L'efficacité de la PEC est évaluée sur les chiffres de créatinémie (croissance, décroissance, ou stabilité).

### **2.5- Analyse statistique**

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Graphpad Prism®. Les résultats sont exprimés en moyenne et écart type pour les variables continues et en pourcentage ou valeur absolue pour les variables discontinues. Les comparaisons entre groupes ont été réalisées avec le test de Mann-Whitney ou une ANOVA selon le nombre de groupes, pour les variables continues. Le test du Khi2 a été utilisé pour comparer les variables discontinues. Les courbes de survie ont été réalisées avec la méthode de Kaplan-Meier, et leur comparaison par un test du log-rank. Une différence est considérée significative pour  $p < 0.05$ .

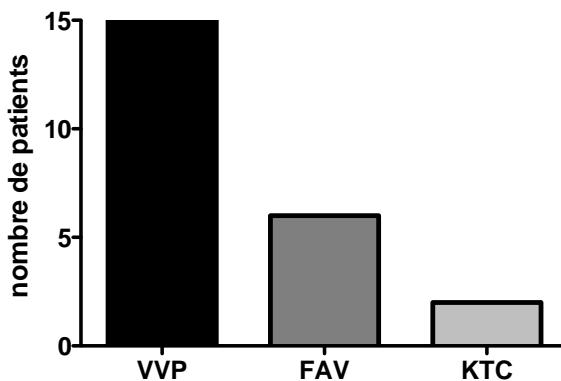
### 3. Résultats

Nous avons choisi de présenter les résultats de la façon suivante. Dans une première partie, nous analysons la cohorte de patients traitée par PEC ( $n=23$ ) de façon globale. Dans une seconde partie, nous analysons les patients traités pour une GvHD. Enfin, dans une troisième et quatrième partie, nous présentons les patients traités par PEC dans le cadre d'indications dermatologiques et de transplantation rénale, respectivement. Etant donné le faible effectif de patients, il nous a semblé plus pertinent de présenter ces deux dernières parties sous forme de cas cliniques.

#### 3.1- Analyse globale de la cohorte

##### *3.1.1-Données générales*

Pour les 23 patients inclus dans l'étude, l'âge moyen au moment de l'initiation de la PEC était de 48 ans [20-71]. Il y avait une majorité d'hommes (65,2%) et il s'agissait de patients traités dans le cadre d'une GvHD dans 78,3% des cas. Les patients ont réalisé en moyenne 19 séances de PEC pour une durée moyenne de traitement par PEC de 7,5 mois. Huit patients (34,8%) sont décédés, tous traités dans le cadre d'une GvHD. Ces données sont résumées dans le tableau V. La voie d'abord la plus utilisée pour le traitement par PEC était la voie veineuse périphérique dans 65.2% des cas, puis la fistule artério-veineuse dans 26% des cas (Figure 11). Seuls deux patients ont été traités sur cathéter veineux central (8.7%).



**Figure 11:** Voies d'abord vasculaire utilisées pour la PEC. VVP, voie veineuse périphérique ; FAV, fistule artéio-veineuse ; KTC, cathéter veineux central.

**Tableau V:** Données générales concernant la cohorte de patients traités par PEC au CHU d'Angers entre mars 2010 et décembre 2012.

<b>Age moyen (années)</b>	$48 \pm 15,46$
<b>Sexe (H/F)</b>	15/8 (65,2/34,8%)
<b>Indications de la PEC (n)</b>	23
GvHD	18 (78,3%)
LCT	2 (8,7%)
Lichen	1 (4,3%)
Greffé rénale	2 (8,7%)
<b>Délai entre le début de la maladie et l'initiation de la PEC (mois)</b>	$29,9 \pm 64,5$
<b>Nombre total de séances réalisées</b>	439
<b>Durée moyenne du traitement (mois)</b>	$7,1 \pm 7,9$
<b>Nombre moyen de séances par patient</b>	$19 \pm 13,5$

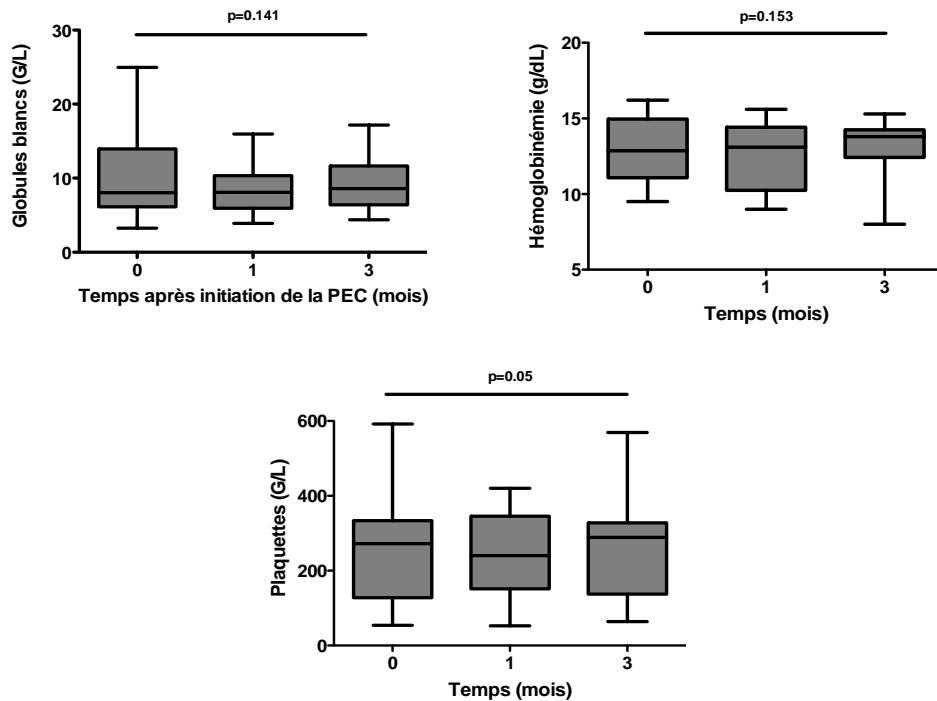
<b>Evolution</b>	
Arrêt avant M3	5 (21.7%)
Arrêt à M3	4 (17,4%)
Poursuite après M3	14 (60,9%)
Succès de la PEC	12 (66,7%)
Décès au cours du suivi	8 (34.8%)

n, nombre; GvHD, graft versus host disease; LCT, lymphome cutané T ; PEC, photochimiothérapie extra-corporelle ; M3 : 3 mois

### *3.1.2- Tolérance de la photochimiothérapie extra-corporelle et événements infectieux*

La tolérance de la PEC a été très bonne et aucun épisode d'hypotension n'a été observé. Il a été observé 6 pannes chez 5 patients différents au cours des 439 séances (<1.5%). Dans 2 cas, il s'agissait de problèmes de constitution de la buffy-coat liés à une dyslipidémie ayant rendu impossible la réalisation de deux séances. Dans les autres cas, il s'agissait de problèmes lors de la procédure de centrifugation du sang, résolus par le changement du circuit. Dans ces derniers cas, les séances ont donc pu être réalisées. Aucun événement indésirable sévère n'est survenu. Des épisodes de paresthésies périphériques transitoires en cours de séance et en lien avec une hypocalcémie ont été signalés. Nous n'avons pu les quantifier, car ces événements ne sont pas systématiquement reportés dans la fiche de séance. Ces paresthésies sont liées à des épisodes d'hypocalcémie secondaires au citrate qui est utilisé comme anticoagulant du circuit de PEC. Le citrate est neutralisé en fin de circuit par un ajout de calcium. Aucun épisode d'hypocalcémie sévère n'a été observé.

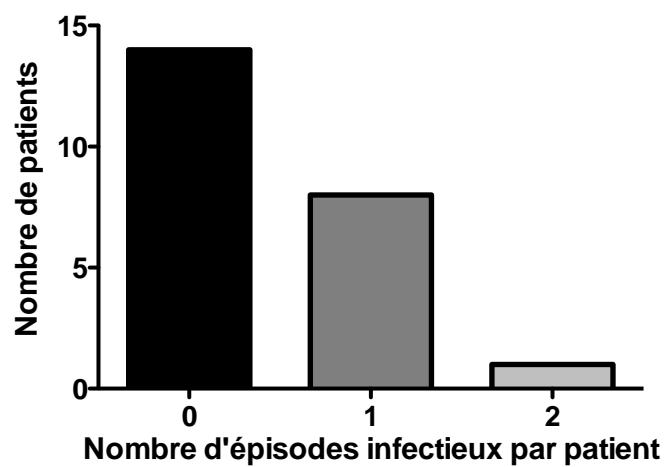
Nous n'avons observé aucune incidence de la PEC sur les taux de leucocytes, hémoglobine et plaquettes au cours des trois premiers mois de traitement (Figure 12)



**Figure 12 :** Evolution des taux moyens de globules blancs, hémoglobine et plaquettes entre le début et le 3<sup>ième</sup> mois de traitement par PEC.

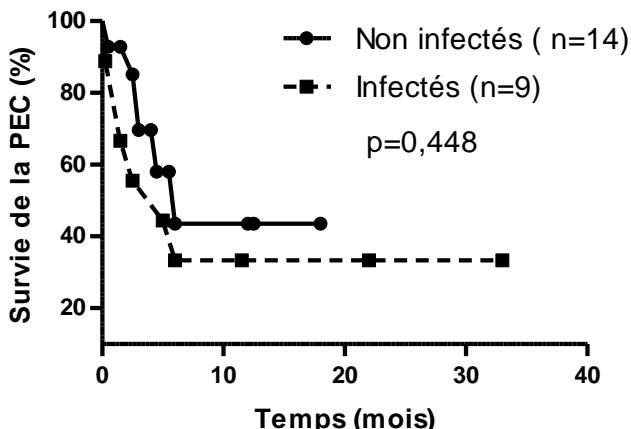
Des épisodes infectieux sont survenus au moins une fois chez 39,1% (9/23) des patients. Certains patients ont présenté plusieurs épisodes infectieux (Figure 13). La nature des épisodes infectieux était la suivante:

- un sepsis ayant pour point de départ le KTC
- un choc septique à *E. Coli* entraînant le décès du patient
- sept infections broncho-pulmonaires, toutes à l'origine d'une hospitalisation et ayant entraîné le décès dans un cas
- une angine bactérienne.



**Figure 13 :** Effectifs de patients par nombre d'épisodes infectieux survenus pendant la durée de la PEC.

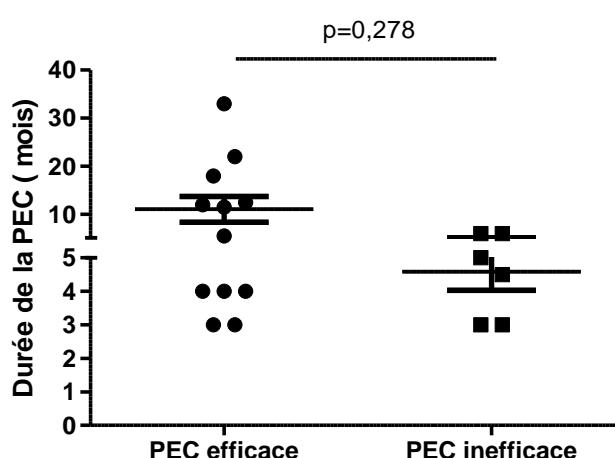
La survenue d'un épisode infectieux n'était pas associée à une diminution significative de la durée de vie de la PEC (Figure 14)



**Figure 14:** Durée de survie de la PEC selon que les patients ont ou non présenté un épisode infectieux.

### 3.1.3- Efficacité et causes d'arrêt de la photochimiothérapie extra-corporelle

L'efficacité de la PEC n'a pas pu être évaluée chez les patients qui n'ont pas atteint trois mois de traitement (n=5). Ainsi seuls 18 patients ont pu être évalués à 3 mois. La PEC a été considérée comme efficace chez 12/18 patients (66,7%). La durée du traitement par PEC n'était pas significativement plus longue chez les patients pour lesquels un bénéfice de la PEC était obtenu (Figure 15). La durée moyenne du traitement était de 10.9 mois chez ces patients contre 4.6 mois chez les patients en échec de traitement.



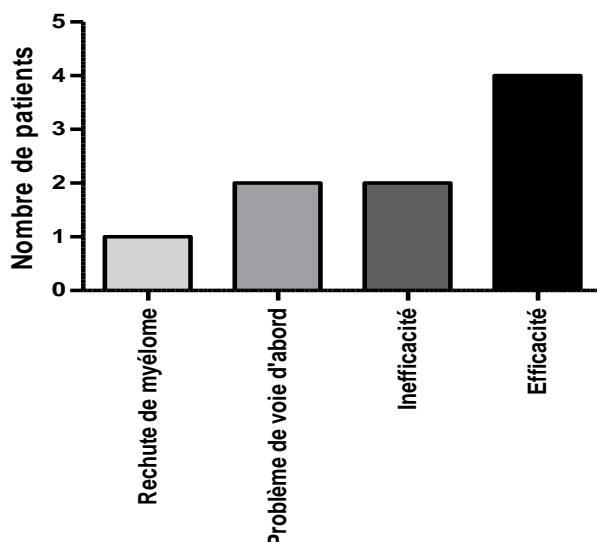
**Figure 15:** Durée du traitement par PEC selon l'efficacité ou l'échec du traitement. Chaque point ou carré représente un patient.

Lors de la consultation d'évaluation de l'efficacité de la PEC à 3 mois de l'initiation du traitement, la décision d'arrêt de PEC a été prise chez 4/18 (22,2%) patients pour échec du

traitement. Parmi ces 4 patients, les indications de PEC étaient: 3 GvHD chroniques et 1 mycosis fongoïde pilote.

Au-delà de 3 mois de PEC, la décision d'arrêt des séances a été prise chez 9 patients (tous traités pour GvHD chronique). Les raisons étaient :

- rechute de maladie hématologique (n=1)
- problèmes de voie d'abord vasculaire (n=2) :
  - difficulté de ponction de fistule artério-veineuse (n=1)
  - difficulté de ponction de voie veineuse périphérique compliquée de problèmes relationnels avec l'équipe infirmière (n=1)
- arrêt pour inefficacité du traitement (n=2)
- arrêt pour efficacité du traitement (n=4): l'arrêt est survenu après 30 séances de PEC en moyenne chez ces patients et a permis d'obtenir une diminution du traitement immunosuppresseur sans recrudescence des symptômes clinico-biologiques; il s'agit donc dans ces 4 cas d'un arrêt devant l'obtention du bénéfice jugé maximal de la PEC (succès).



**Figure 16 :** Causes d'arrêt de la PEC au-delà de 3 mois de traitement.

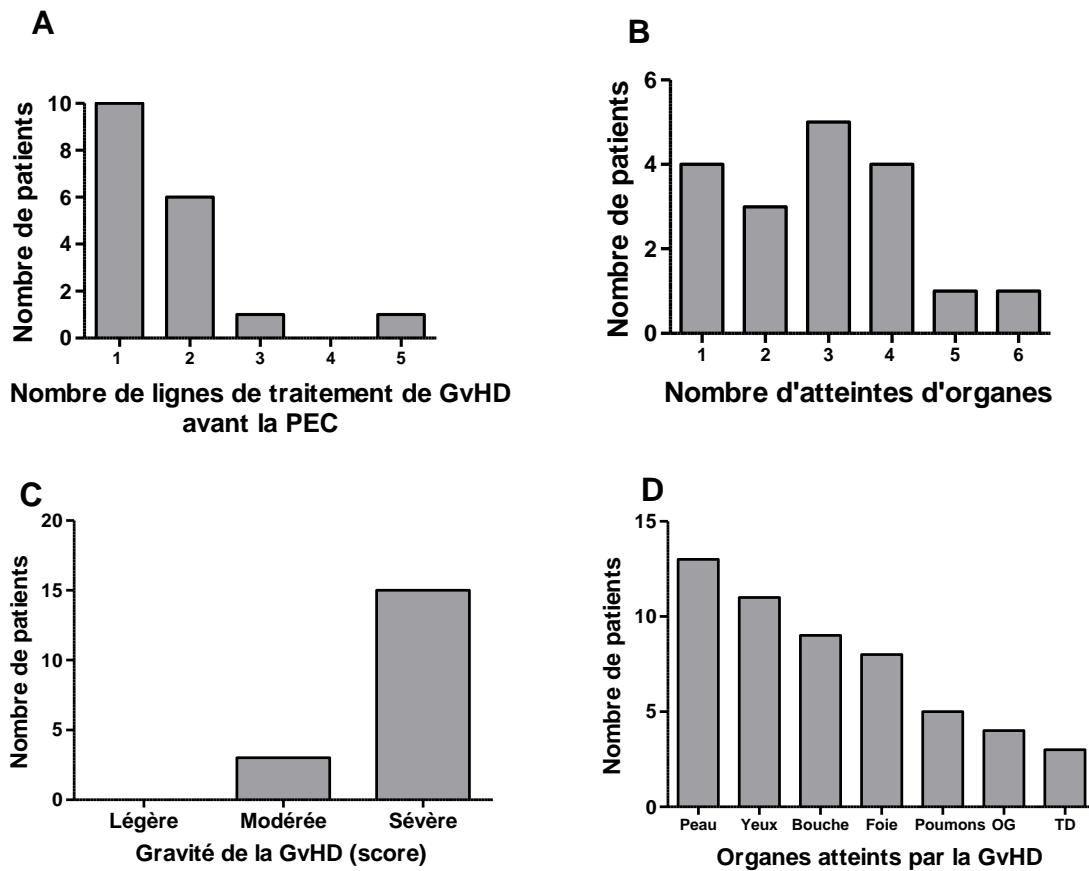
## 3.2- Analyse des patients traités pour la maladie du greffon contre l'hôte

### *3.2.1-Données générales*

Ce groupe est constitué de 18 patients. Il y avait une majorité d'hommes (72,2%) et l'âge moyen à l'initiation de la PEC était de  $43 \pm 13.5$  ans. La greffe de moelle osseuse était réalisée dans le cadre d'un myélome multiple ou d'une leucémie aigue lymphoblastique dans 55% des cas. Tous les patients présentaient un chimérisme > 99.9% en post-allogreffe.

Les patients ont bénéficié en moyenne de 18 séances de PEC et le traitement a été initié en moyenne à 14.4 mois du diagnostic de GvHD. L'abord vasculaire le plus utilisé pour la PEC était la voie veineuse périphérique dans 72,2% des cas.

La PEC était débutée en moyenne après 1,7 lignes de traitement. Le nombre moyen d'organes atteints à l'initiation de la PEC était de 3. On observait une majorité de patients avec une atteinte sévère en référence à l'échelle de Glücksberg (GvHD aigue) ou au score global du NIH working group (GvHD chronique). La figure 17 résume la répartition du nombre de lignes de traitement avant initiation de la PEC, le nombre et la nature des organes atteints, et la sévérité de la GvHD des patients de la cohorte. Les tableaux V et VI détaillent les caractéristiques globales et individuelles de ces patients



**Figure 17 :** Répartition du nombre de patients selon (A) le nombre de lignes de traitement avant initiation de la PEC, (B) le nombre d'organes atteints à l'initiation de la PEC, (C) la sévérité et (D) la localisation de la GvHD à l'initiation de la PEC. (C) La sévérité de la GvHD a été définie comme suit selon le score du NIH working group: légère, modérée, sévère. Le seul patient atteint de GvHD aigue avait une GvHD classée grade IV selon l'échelle de Glücksberg et a été classé dans le groupe sévère. Les scores de sévérité de la GvHD aigue et chronique (NIH working group et Glücksberg) sont détaillés dans la partie matériels et méthodes.

OG, organes génitaux ; TD, tube digestif.

**Tableau VI:** Données générales concernant la cohorte de patients atteints de GvHD traités par PEC au CHU d'Angers entre mars 2010 et décembre 2012

<b>Age moyen (années)</b>	43 ± 13,7
<b>Sexe (H/F)</b>	13/5 (72,2/25,8%)
<b>Délai entre le diagnostic de GvHD et l'initiation de la PEC (mois)</b>	14,4 ± 13
<b>Nombre total de séances réalisées</b>	336
<b>Durée moyenne du traitement (mois)</b>	7,3
<b>Nombre moyen de séances par patient</b>	18,6 ± 13,5
<b>Evolution</b>	
Arrêt avant M3	5 (27,8%)
Arrêt à M3	3 (16,7%)
Poursuite après M3	10 (55,6%)
Echec	5 (27,8%)
Succès de la PEC	8 (44,4%)
Décès au cours du suivi	8 (44,4%)

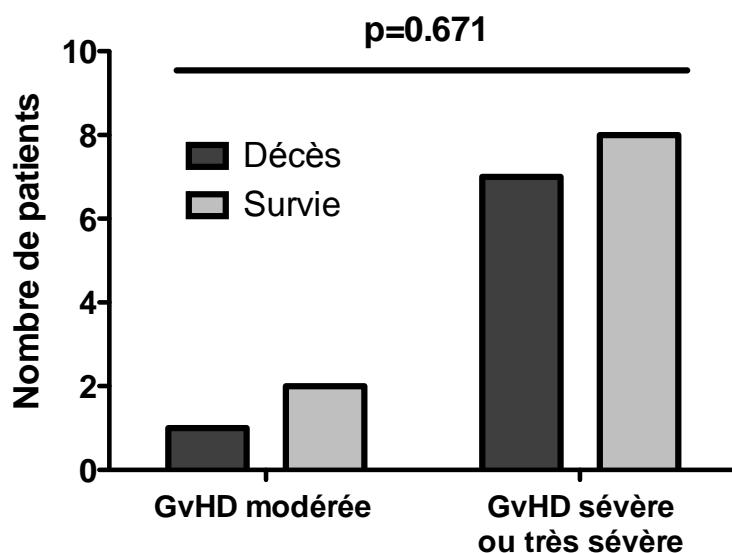
**Tableau VII:** Caractéristiques individuelles des patients traités par PEC pour une GvHD. Le score de gravité utilisé est le score global du NIH working groupe (légère, modérée, sévère) pour les patients atteint de GvHD chronique. Pour le patient 5 atteint de GvHD aigue, le score de gravité utilisé est l'échelle de Glücksberg (grade I à IV).

	Maladie hématologique	Délai entre début de GvHD et PEC (mois)	Lignes de traitement avant PEC	Organes atteints J0 (n)	score de gravité (J0)
Patient 1	LAL	23,0	2	6	sévère
Patient 2	Hodgkin	5,0	2	2	sévère
Patient 3	Lymphome folliculaire	6,0	1	1	sévère
Patient 4	Myélofibrose (Vaquez)	4,0	1	3	sévère
Patient 5	LAL T	4,0	2	3	IV
Patient 6	Aplasie Médullaire	2,0	2	2	sévère
Patient 7	Myélome IgG kappa	9,0	1	1	modérée
Patient 8	Myélome IgG lambda	4,0	1	4	sévère
Patient 9	Myélome CL kappa	5,5	1	4	sévère
Patient 10	LAL T	43,0	2	3	sévère
Patient 11	LAM 1	33,0	1	3	modérée
Patient 12	Myélome IgG kappa	15,0	1	2	modérée
Patient 13	Myélome CL kappa	26,0	5	1	sévère
Patient 14	MDS	9,0	1	5	sévère
Patient 15	LLC	5,0	1	4	sévère
Patient 16	LAL T	8,50	2	1	sévère
Patient 17	LLC	38,5	3	3	sévère
Patient 18	LAL pré-B	19,5	1	4	sévère

LAL, leucémie aigue lymphoïde ; IgG, immunoglobuline G ; CL, chaines légères ; LAM, leucémie aigue myéloïde ; MDS, myélodysplasie ; LLC, leucémie lymphoïde chronique

### *3.2.2- Evolution des patients sous traitement par photochimiothérapie extra-corporelle*

Huit patients (44,4%) sont décédés au cours de l'étude dont 3 patients au cours des 3 premiers mois de traitement avant la consultation d'évaluation de l'efficacité de la PEC à 3 mois. Aucun des décès n'était lié à une rechute de la maladie hématologique. Il s'agissait essentiellement d'infections. Nous n'avons pas mis en évidence de relation entre la survenue des décès et la sévérité de la GvHD (figure 18). Les décès sont survenus en moyenne à  $8 \pm 6$  mois de l'initiation de la PEC. Ces données sont détaillées dans le tableau VIII. Aucune modification significative des taux de globules blanc, d'hémoglobine et de plaquettes n'a été observée au cours du traitement par PEC (résultats non montrés).



**Figure 18:** Relation entre la sévérité de la GvHD et la mortalité. Les GvHD modérées ou sévères sont définies selon le score global du NIH working group. Le patient atteint de GvHD aigüe a été classé dans le groupe sévère et correspondait au grade IV de l'échelle de Glucksberg.

**Tableau VIII :** Données relatives aux 8 patients décédés pendant la période de suivi

	Délai initiation PEC-décès (mois)	Score de gravité GvHD à J0	Cause du décès
Patient 1	16,5	sévère	GvHD pulmonaire
Patient 3	2,9	sévère	GvHD pulmonaire
Patient 5	2	sévère	sepsis
Patient 6	6,5	sévère	sepsis
Patient 7	11	modérée	sepsis
Patient 10	14,5	sévère	sepsis
Patient 14	0,25	sévère	sepsis
Patient 18	11	sévère	sepsis

La PEC a été arrêtée chez 5 patients avant la fin du 3<sup>ième</sup> mois, pour les raisons suivantes :

- décès du patient (n=3)
- problème de voie d'abord vasculaire (n=1)
- aggravation d'une insuffisance respiratoire sur GvHD pulmonaire (n=1)

Treize patients sur 18 ont atteint 3 mois de traitement par PEC et ont fait l'objet d'une évaluation de l'efficacité du traitement en consultation.

Parmi les patients qui ont complété au moins 3 mois de traitement par PEC (n=13), la fréquence des séances était la suivante :

Pour 11/13 (84,6%) patients :

- 2 séances/semaine pendant 2 semaines,
- puis 1 séance/semaine pendant 4 semaines,
- puis 1 séance/ 2 semaines pendant 6 semaines.

Pour 2/13 (15,4%) patients

- 2 séances/semaine pendant 1 semaine,
- puis 1 séance/semaine pendant 5 semaines,
- puis 1 séance/2 semaines pendant 6 semaines.

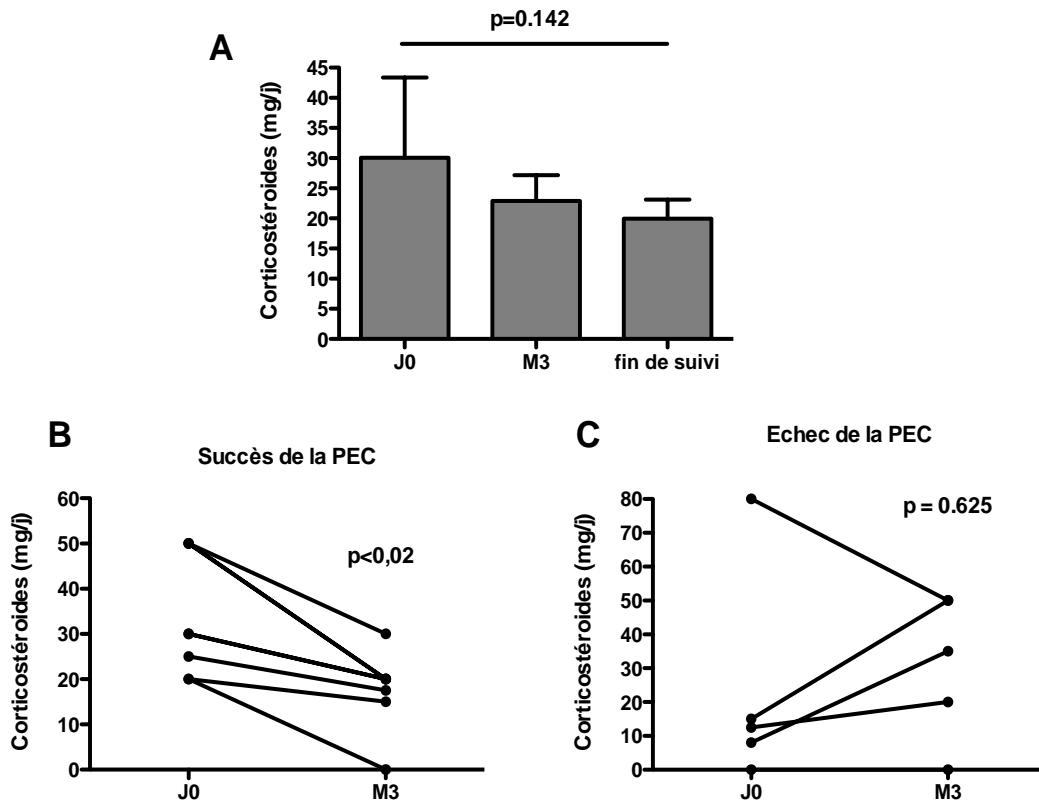
La PEC a été considérée efficace chez 8/13 patients (61,5%). Les traitements immunsupresseurs au moment de l'initiation de la PEC étaient essentiellement des corticostéroïdes et/ou de la ciclosporine et/ou de l'acide mycophénolique. Tous les patients

ont eu des corticostéroïdes entre l'initiation et l'arrêt de la PEC. La dose moyenne de corticostéroïdes a baissé entre l'initiation de la PEC ( $30 \pm 32$  mg/j) et l'arrêt de la PEC ( $20 \pm 11.4$  mg/j), mais la différence n'était pas significative (figure 19). Les doses de corticostéroïdes ont été diminuées chez 9/13 patients entre l'initiation de la PEC et la fin du suivi des patients, alors qu'elles sont restées stables ou ont augmenté chez 4/13 patients. Deux patients et 3 autres patients sur 13 ont reçu respectivement de la ciclosporine et de l'acide mycophénolique. Les doses de ciclosporine n'ont pas été modifiées au cours du temps. Les doses d'acide mycophénolique ont été maintenues chez un patient et ont pu être diminuées chez les 2 autres patients. Le tableau IX et la figure 19 détaillent la nature des traitements et leurs modifications chez ces 13 patients.

**Tableau IX:** Traitements et modifications thérapeutiques chez les 13 patients ayant accompli au moins 3 mois de traitement par PEC.

	Maladie hématologique	Stéroïdes (mg/j)			Ciclosporine (mg/j)			Acide mycophénolique (mg/j)			Arrêt de la PEC à M3	Succès (S) ou échec (E) de la PEC
		J0	M3	Fin de PEC	J0	M3	Fin de PEC	J0	M3	Fin de PEC		
Patient 2	Hodgkin	80	50	35	0	0	0	0	0	0	non	E
Patient 4	Myéofibrose sur Vasquez	20	0	0	0	0	0	0	0	0	non	S
Patient 6	Aplasie médullaire	8	35	35	0	0	0	0	0	0	oui	E
Patient 7	Myélome (IgG Kappa)	12,5	20	20	60	60	60	0	0	0	oui	E
Patient 8	Myélome (IgG Lambda)	50	20	15	0	0	0	0	0	0	non	S
Patient 9	Myélome à CL (Kappa)	30	20	20	0	0	0	2160	360	360	oui	S
Patient 10	LAL T	15	50	40	0	0	0	1440	1440	1440	non	E
Patient 11	LAM1	0	0	20	0	0	0	0	0	0	non	E
Patient 12	Myélome (IgG Kappa)	20	15	8	0	0	0	0	0	0	non	S
Patient 13	Myélome CL (Kappa)	30	20	9	120	120	120	0	0	0	non	S
Patient 15	LLC	25	17,5	17,5	0	0	0	0	0	0	non	S
Patient 16	LAL T	50	30	20	0	0	0	1080	360	0	non	S
Patient 17	LLC	50	20	20	0	0	0	0	0	0	non	S

LAL, leucémie aigue lymphoïde ; IgG, immunoglobuline G ; CL, chaînes légères ; LAM, leucémie aigue myéloïde ; MDS, myélodysplasie ; LLC, leucémie lymphoïde chronique



**Figure 19:** Evolution de la dose de corticostéroïdes des patients atteints de GvHD ayant été traités au moins trois mois par PEC (n=13). La figure 19 A montre l'évolution des doses de corticostéroïdes à l'initiation de la PEC (J0), lors de l'évaluation de l'efficacité de la PEC à 3 mois (M3) et en fin de suivi (à l'arrêt de la PEC ou à la fin du suivi). Les figures 19 B et 19 C montrent l'évolution de la dose de corticostéroïdes entre J0 et M3 des patients chez qui la PEC a été jugée efficace (figure 19 B, n=8) et chez qui la PEC a été jugée inefficace (figure 19 C, n=5). Chaque patient est représenté par deux points reliés par un trait.

Parmi différents critères évalués, aucun ne différenciait les patients chez qui la PEC a été jugée efficace de ceux chez qui la PEC a été jugée inefficace (tableau X).

**Tableau X :** Facteurs associés au succès ou à l'échec de la PEC.

	Echec de la PEC (n=5)	Succès de la PEC (n=8)	P
<b>Age (années)</b>	$38,4 \pm 10,2$	$49,9 \pm 12,5$	0,066
<b>Délais GvHD et initiation de la PEC (mois)</b>	$18,4 \pm 18,4$	$13,3 \pm 12,7$	0,769
<b>Gravité de la GvHD (modérée/grave)</b>	2/3	1/7	0,510
<b>Nombre d'organes atteints</b>	$2,2 \pm 0,8$	$2,7 \pm 1,3$	0,408
<b>Durée du traitement par PEC (mois)</b>	$4,9 \pm 1,2$	$12,6 \pm 10,9$	0,462
<b>Survenue d'au moins un épisode infectieux</b>	2	3	0,928
<b>Dose de stéroïde à l'initiation de la PEC (mg/j)</b>	$23,1 \pm 32,3$	$34,4 \pm 13,5$	0,09
<b>Dose de stéroïde à 3 mois de PEC (mg/j)</b>	$31 \pm 21,3$	$17,8 \pm 8,4$	0,175

GvHD, graft versus host disease ; PEC, photochimiothérapie extra-corporelle.

### 3.3- Analyse des patients traités pour une affection dermatologique

Trois patients ont été traités pour une affection dermatologique : 2 patients atteints de LCT (un syndrome de Sézary et un mycosis fongoïde) et une patiente atteinte de lichen plan érosif.

#### *3.3.1-Patients atteints de lymphome cutané T : premier et second cas clinique*

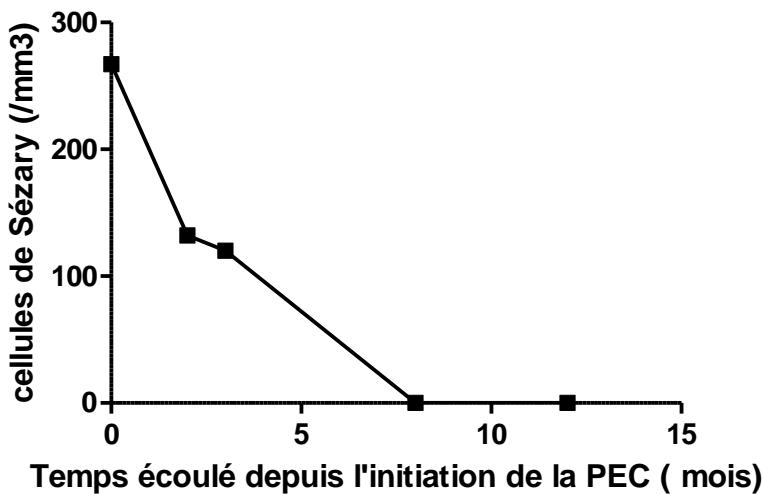
##### *3.3.1.1-Premier cas clinique*

Ce patient âgé de 58 ans atteint de lymphome de Sézary a bénéficié de 36 séances de PEC entre décembre 2011 et décembre 2012, et est à ce jour toujours sous traitement.

Le délai entre le diagnostic du LCT et la première séance de PEC est de 2,5 mois. A l'instauration du traitement, il présente une érythrodermie prurigineuse, des cellules de Sézary circulantes, un immunophénotypage lymphocytaire circulant anormal avec une perte d'expression de CD2 et CD7 sur la population lymphocytaire T. Il n'a pas de syndrome de masse tumorale. Il dispose d'un réseau veineux périphérique de bonne qualité permettant la réalisation des séances sur voie veineuse périphérique. Le rythme initial des séances est de 2 par semaine pendant un mois, puis espacées à 1 par semaine. L'évaluation du traitement par PEC se fait sur la réponse clinique dermatologique (Docteur Le Clech) et l'évolution du nombre de cellules de Sézary circulantes (figure 20).

A 3 mois de traitement, il existe une amélioration des lésions cutanées. Il persiste des lésions érythémateuses discrètement purpuriques des membres inférieurs. Le prurit a régressé. Les cellules de Sézary ont diminué à 132 éléments/mm<sup>3</sup>. Le traitement est alors espacé à une séance tous les quinze jours.

Alors que les cellules de Sézary sont indétectables après 10 mois de traitement, il apparaît des adénopathies périphériques. Il est alors décidé une intensification du traitement par ajout de Roferon® à 3 millions d'unités (MU) 3 fois par semaine en plus de la poursuite du traitement par PEC.



**Figure 20:** Evolution du nombre de cellules de Sézary circulantes en fonction du temps écoulé depuis l'initiation de la PEC

### 3.3.1.2-Second cas clinique

Il s'agit d'une patiente de 71 ans atteinte de mycosis fongoïde. Elle bénéficie de 16 séances de PEC entre juin et septembre 2010.

A l'instauration du traitement par PEC, elle présente un mycosis fongoïde pilote avec mucinose folliculaire. Le mycosis fongoïde a été diagnostiqué en janvier 2008 mais évoluait depuis 2005. Trente cinq séances d'UVB-thérapie ont été réalisées entre février à juillet 2008 avec une efficacité modérée. Un relais par Methotrexate® a ensuite été réalisé jusqu'en septembre 2008. Ce traitement étant peu efficace, de la Caryolysine® a été débutée en octobre 2008 mais mal tolérée. Le Targretin® a ensuite été introduit mais arrêté car responsable d'une dermite exfoliative. Depuis mai 2009, un traitement par Roferon® (9 MU d'unités par semaine) est réalisé avec une efficacité médiocre. L'échappement à ce traitement peu de temps après une tentative de diminution de la dose de Roferon® a fait discuter la mise en route de la PEC.

Le délai entre le début du LCT et la première séance de PEC est de 28 mois. Le rythme initial des séances est de 2 par semaine pendant un mois, puis espacées à 1 par semaine.

Le traitement par PEC n'a permis aucune amélioration significative des lésions. Il n'a été observé aucune amélioration du prurit et des lésions inflammatoires pilotes du tronc et de la racine des membres.

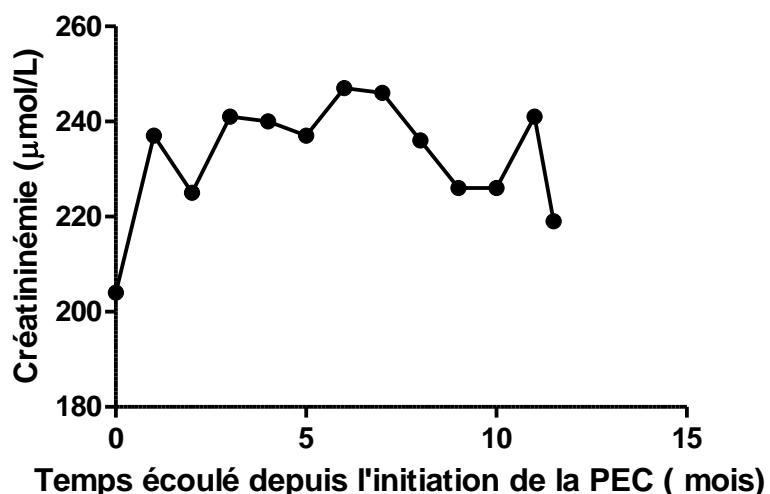
### 3.3.2-Patiente atteinte de lichen plan: troisième cas clinique

Il s'agit d'une patiente de 67 ans suivie par le Docteur Augusto pour une insuffisance rénale chronique évolutive en rapport avec une néphropathie tubulo-interstitielle chronique d'origine granulomateuse dont l'étiologie est indéterminée. Elle est également porteuse d'un lichen plan érosif chronique, très invalidant, évoluant depuis de nombreuses années, et suivi par le Professeur Vaillant au C.H.U. de Tours.

Une corticothérapie avait été démarrée dans le cadre de la maladie rénale en mai 2011, mais n'avait pas permis d'améliorer la fonction rénale. La corticothérapie s'était alors accompagnée d'une aggravation nette des lésions cutanées. La patiente rapportait déjà une aggravation des lésions cutanées sous corticothérapie dans le passé.

Un traitement par PEC est proposé à la patiente en janvier 2012. Le rythme initial des séances est de 2 par semaine, puis diminué à 1 par semaine. Le délai entre le début des manifestations cutanées du lichen et le début de la PEC est de 26 ans. La FAV, créée dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique, permet la réalisation des séances de PEC.

A 3 mois de traitement par PEC, la patiente présente une nette amélioration des lésions cutanées et muqueuses de lichen plan. La fonction rénale se stabilise et se maintient au même niveau depuis le début du traitement par PEC (figure 21).



**Figure 21:** Créatininémie ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) en fonction du temps écoulé depuis l'initiation de la PEC

### 3.3-Analyse des patients traités dans le cadre d'une greffe rénale

Il s'agit de 2 patients:

- un patient traité par PEC dans le cadre de la prévention du rejet de transplantation rénale (quatrième cas clinique),
- une patiente traitée par PEC pour un rejet humoral chronique actif (cinquième cas clinique).

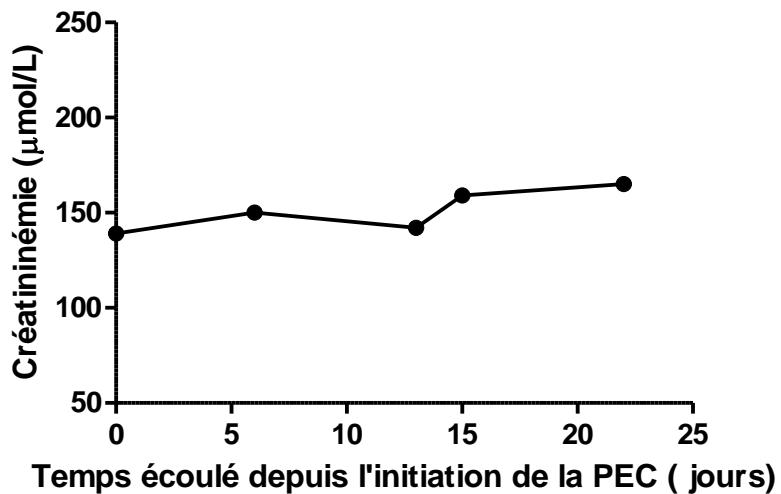
#### *3.3.1-Quatrième cas clinique*

Le patient traité par PEC à visée préventive est un homme de 64 ans présentant une kératose actinique majeure et des antécédents nombreux de cancers cutanés de la face (carcinomes baso-cellulaires). Une diminution du traitement immunosupresseur est indiquée afin de limiter le risque de récidive des cancers cutanés.

Ce patient a bénéficié d'une première transplantation rénale en 1985 et d'une seconde transplantation en décembre 1997. Au décours de sa seconde transplantation, la fonction rénale est stable (créatininémie à 124 µmol/L) sous trithérapie immunsuppressive associant prednisone 5 mg/j, mycophénolate mofétil 500 mg/j, et tacrolimus 1.5 mg/j.

La multiplication des lésions cutanées de kératose actinique a conduit à modifier l'immunosuppression. Le tacrolimus est remplacé par du certican® et le mycophénolate mofétil est arrêté. Le certican®, un inhibiteur de m-TOR, a un effet immunsupresseur mais aussi antinéoplasique. C'est cette propriété qui justifie l'attitude thérapeutique.

Les séances de PEC sont initiées en novembre 2012, à un rythme de 1 par semaine, sur FAV. La fonction rénale du patient reste relativement stable (figure 22), mais nous ne disposons pas de beaucoup de recul pour ce patient (1 mois).

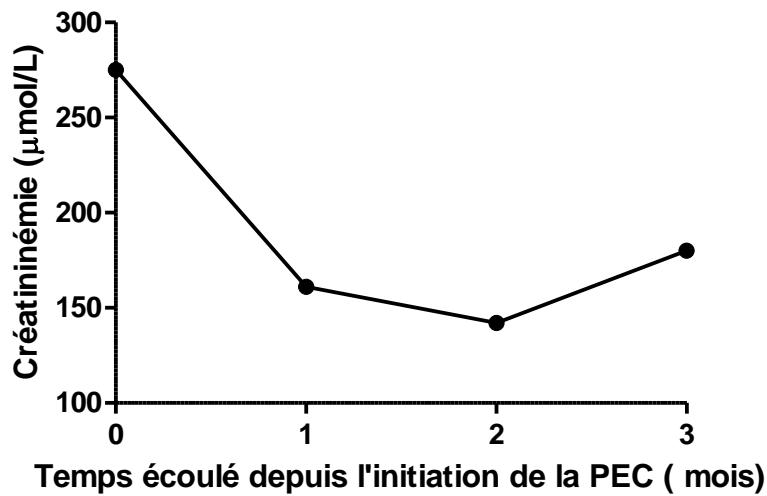


**Figure 22:** Créatininémie ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) en fonction du temps depuis l'initiation de la PEC

### 3.3.2-Cinquième cas clinique

Il s'agit d'une femme de 67 ans traitée par PEC pour un rejet humoral chronique actif et pour qui une nouvelle majoration du traitement immunosuppresseur a été considérée comme trop délétère (difficultés de cicatrisation, et infections itératives: perforation colique gauche avec intervention de Hartmann en janvier 2012, pyélonéphrites aiguës du greffon à répétition).

La patiente a bénéficié d'une première transplantation rénale en mai 2011, compliquée d'un rejet aigu cellulaire et humoral en novembre 2011. Après un premier traitement, le rejet humoral récidive. La PEC est alors envisagée. Le délai entre le début de la récidive de rejet et le début de la PEC est de 15 jours. Les séances de PEC sont débutées en septembre 2012, sur FAV, à un rythme de 1 séance par semaine. L'évolution de la créatininémie de cette patiente est résumée dans la figure 23.



**Figure 23:** Créatininémie ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) en fonction du temps écoulé depuis l'initiation de la PEC

## 4. Discussion

L'objectif de ce travail est de décrire la population des patients traités par PEC au CHU d'Angers de mars 2010 à décembre 2012. L'analyse a porté sur les indications de PEC, sa tolérance, les abords vasculaires utilisés et son efficacité thérapeutique. Ce travail nous permet ainsi d'avoir une vue d'ensemble de nos pratiques depuis l'initiation de ce traitement. Nous discuterons d'abord nos pratiques concernant l'ensemble des patients traités, puis successivement, les résultats obtenus chez les patients traités dans le cadre d'une GvHD, de maladies dermatologiques et de la transplantation rénale.

### 4.1-Analyse globale de nos pratiques

L'indication la plus fréquente de PEC était la GvHD (78,3%). Ceci est en adéquation avec ce qui est observé dans d'autres centres (60 à 80% des indications de PEC) (26,27). Nous avons traité 28 patients au cours de la période d'analyse de l'étude (5 d'entre eux ont été exclus car transférés secondairement dans un autre centre), ce qui correspond à peu près à 10 nouveaux patients traités par an. Le nombre moyen de séances réalisées par patient est de 19, et est comparable à la moyenne des données nationales (Enquête du Dr P POULLIN, Hôpital de La Conception, Marseille).

Nos résultats semblent confirmer la bonne tolérance de la PEC. Conformément aux données de la littérature, nous n'avons pas observé d'effets secondaires sévères en lien avec ce traitement. Le seul événement sévère pouvant être rattaché à la PEC est la survenue chez l'un des patients d'un sepsis par infection du cathéter veineux central. Ce cathéter a été mis en place pour la réalisation de la PEC. Ceci a conduit à l'ablation du cathéter et à l'arrêt des séances de PEC chez ce patient. Il s'agit donc d'une complication de l'abord vasculaire, non liée au traitement par PEC.

Plusieurs patients ont présenté des épisodes infectieux (39,1%) sous PEC. Il s'agissait essentiellement de patients traités pour une GvHD. Ces épisodes infectieux n'étaient pas associés à une diminution de la durée de vie du traitement par PEC. Les complications infectieuses, et notamment les infections broncho-pulmonaires, sont fréquentes chez les patients atteints de GvHD et surviennent dans 40 à 60% des cas, avec un taux de mortalité de

l'ordre de 20% (82). Nos résultats suggèrent que la PEC n'a pas entraîné d'augmentation du risque infectieux, mais nous ne pouvons pas tirer de conclusions définitives étant donnée l'absence de groupe contrôle dans notre travail. De même que dans la littérature, nous n'avons pas observé de modifications significatives du taux de globules blancs, de plaquettes et d'hémoglobine au cours du traitement par PEC.

Nous avons observé une rechute de myélome IgG lambda chez l'un des patients traités par PEC pour GvHD. Il est difficile d'établir un lien entre la récidive de la pathologie maligne et le traitement par PEC, d'autant plus que le myélome multiple est connu pour son haut risque de récidive en post-allogreffe de moelle osseuse (83).

Un abord vasculaire de bonne qualité est nécessaire afin de permettre la réalisation des séances de PEC. Dans notre série, la voie veineuse périphérique était l'abord vasculaire le plus utilisé (65,2%). Ceci est en accord avec les pratiques habituelles de PEC. Parmi les 9 patients qui ont arrêté le traitement par PEC au delà de 3 mois, la cause d'arrêt était liée à l'abord vasculaire dans 2 cas. L'abord vasculaire apparaît donc comme un facteur limitant l'accès à la PEC, puis sa poursuite. Le problème de l'abord vasculaire a fait l'objet de recommandations récemment (38). Ces recommandations proposent que le médecin responsable de la PEC vérifie que les veines périphériques du patient permettent la réalisation des séances. En alternative à la voie veineuse périphérique, il est proposé de mettre en place un cathéter veineux central jugulaire ou sous-clavier, double lumière de calibre suffisant (12-14 French chez l'adulte). Parmi nos patients, 6 (26%) d'entre eux ont été traités sur fistule artério-veineuse. Trois d'entre eux étaient des patients insuffisants rénaux chroniques suivis en Néphrologie, les trois autres étaient atteints de GvHD. Chez ces trois derniers patients, la FAV a été créée spécifiquement pour permettre la PEC. Il n'existe actuellement aucune donnée concernant la place de la FAV comme voie d'abord pour la PEC. Les nombreuses études menées chez les patients insuffisants rénaux chroniques dialysés montrent que la FAV est un meilleur abord vasculaire pour la dialyse que le cathéter veineux central, en termes de débit sanguin et surtout de risque infectieux (84). Le recours « anormalement » élevé à la FAV chez nos patients traités par PEC est en lien avec notre expérience néphrologique. Les complications infectieuses étant une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de GvHD, la création d'une FAV est certainement une bonne alternative au cathéter veineux central. Une des limites de la FAV est le délai d'environ 4 à 6 semaines nécessaire à son développement et donc à son utilisation comme voie d'abord. Lorsque l'initiation de la PEC est jugée urgente, la FAV peut donc difficilement se substituer au cathéter veineux central. Toutefois, la création précoce d'une FAV permettrait de minimiser

la durée de traitement sous cathéter veineux central. Aussi, il serait intéressant d'entamer une réflexion plus approfondie afin de déterminer une stratégie autour des abords veineux pour la PEC.

#### 4.2-Photochimiothérapie extra-corporelle et GvHD

Parmi les 18 patients traités par PEC pour GvHD, 17 étaient traités pour une GvHD chronique et 1 seul pour une GvHD aigue.

Le patient traité pour GvHD aigue est décédé après 5 séances de PEC. La GvHD était gravissime (grade IV) avec des atteintes cutanée (grade IV de Glücksberg), hépatique et digestive. La SidEM (Société Italienne d'hémaphérèse et de manipulation cellulaires) et le GITMO (Groupe italien de transplantation de moelle osseuse) recommandent l'utilisation de la PEC au cours des GvHD aigues réfractaires au traitement par corticoïdes et anticalcineurines. Le taux de mortalité de la GvHD aigue corticorésistante est > 50%. Les données de la littérature concernant le bénéfice de la PEC au cours de la GvHD aigue sont limitées. Les études disponibles ne sont pas comparatives et il est donc difficile de tirer des conclusions définitives. Les travaux réalisés suggèrent que la PEC est plus efficace dans les formes de GvHD aigue avec une atteinte cutanée isolée. Des études complémentaires sont donc nécessaires afin de mieux définir la place de la PEC au cours de la GvHD aigue.

La majorité des patients traités dans notre série étaient atteints de GvHD chronique. La PEC a été initiée dans 10/17 (59%) cas après une première ligne de traitement. Il s'agissait de patients corticodépendants ou corticorésistants. La PEC est recommandée pour les formes corticorésistantes et corticodépendantes de GVHD chronique, quelque soit la sévérité de la GvHD (34,38). Bien que le rythme et la durée du traitement par PEC ne soit pas encore bien codifiés, le schéma de traitement suivant a été proposé lors du congrès de l'European Bone Marrow Transplantation en mars 2010:

- 2 séances par semaine pendant les 2 premières semaines,
- puis 1 séance par semaine pendant 4 semaines,
- puis 1 séance tous les 15 jours pendant 6 semaines.

Dans notre série, la plupart des patients ont été traités précisément selon ce schéma. Seuls 3 patients ont échappé à ce protocole, sans raison médicale, et n'ont reçu que 2 séances/semaine pendant 1 semaine au lieu de 2 semaines. Aucune explication autre qu'une erreur de prescription du rythme des séances n'a été retrouvée.

Nous avons observé, chez les patients qui ont atteint les 3 mois de PEC (n=13), une réponse à la PEC chez 8/13 patients, soit un taux de réussite 61,5%. La dose de corticostéroïde a significativement baissé entre le début de la PEC et l'évaluation au 3<sup>ième</sup> mois de PEC chez les patients répondeurs. Nous avons observé un taux de réussite du traitement du même ordre de celui rapporté dans la littérature. En effet, la plupart des études rapportent des taux de réponse au traitement situés entre 50 et 80%. Parmi les atteintes de la GvHD chronique, l'atteinte cutanée est celle qui répond le mieux à la PEC, alors que les atteintes viscérales (foie, poumon) y sont beaucoup moins sensibles. L'effectif de notre série ne nous a pas permis d'analyser l'effet de la PEC selon les organes atteints. Nous n'avons pas mis en évidence de critère distinguant les patients répondeurs des patients non répondeurs dans notre série. Toutefois, une dose plus élevée de corticostéroïdes à l'initiation de la PEC et un age plus avancé étaient à la limite de la significativité. Plusieurs études ont montré que le grade de la GvHD et le délai d'initiation étaient des facteurs associés au succès de la PEC. En effet, plus le grade et le délai sont faibles et plus le taux de réponse objective à la PEC augmente. Le nombre d'organes atteints au diagnostic de GvHD et le délai entre le diagnostic de GvHD et l'initiation de la PEC n'étaient pas différents entre répondeurs et non répondeurs dans notre série. Ces discordances sont probablement dues à un manque de puissance en rapport avec le petit effectif de notre série.

Comme mentionné précédemment, la plupart de nos patients ont été traités par PEC au décours d'une première ligne de traitement. Toutefois pour 8 patients, la PEC a été initiée après échec de 2 ou 3 lignes de traitements. Ce délai s'explique vraisemblablement non pas par un retard de prise en charge mais par la mise à disposition du traitement par PEC en mars 2010. Le délai bref entre diagnostic de GvHD et initiation de la PEC semble être associé à une meilleure réponse à la PEC. Par ailleurs, un essai prospectif de phase II est en cours afin d'évaluer la PEC en première ligne de traitement de la GvHD chronique.

La place de la PEC au cours du traitement de la GvHD chronique n'étant pas encore clairement définie, ce traitement ne s'intègre pas toujours de façon systématique dans la démarche thérapeutique du patient atteint de GvHD chronique. Il serait probablement intéressant de définir une stratégie thérapeutique afin d'homogénéiser nos pratiques futures.

Dans notre travail, nous n'avons pas analysé les patients pour lesquels une indication théorique de PEC existait mais qui ne se sont pas vu proposer le traitement. Il aurait été intéressant d'analyser chez ces patients les raisons qui ont mené à ne pas proposer la PEC. De plus nous aurions pu évaluer si nous étions ou non en mesure de proposer le traitement à ces patients (capacité d'accueil).

#### 4.3-Photochimiothérapie extracorporelle et atteintes dermatologiques

##### *4.3.1-Photochimiothérapie extracorporelle et lymphome cutané T*

Au sein de notre cohorte, deux patients ont été traités pour un LCT: un patient avec un syndrome de Sézary et un patient avec un mycosis fongoïde.

La PEC s'est avérée efficace chez le patient traité pour un syndrome de Sézary et nous avons observé une disparition des cellules de Sézary circulantes 8 mois après l'initiation de la PEC. Le protocole de soin suivant a été adopté par notre équipe: deux séances par semaine pendant un mois puis espacement des séances à 1 tous les 15 jours. L'intensification initiale n'est pas conforme aux recommandations anglaises de 2008 (40), qui la préconise en cas de charge tumorale sanguine importante (plus de 1000 cellules/ $\mu$ L) ce qui n'était pas le cas chez notre patient au moment de l'initiation de la PEC (396 cellules/ $\mu$ L).

La seconde patiente traitée pour un mycosis fongoïde pilote n'a tiré aucun bénéfice du traitement par PEC. La PEC n'a permis aucune amélioration significative de son prurit très invalidant et de ses lésions inflammatoires pilotes du tronc et de la racine des membres.

Notre expérience de la PEC au cours des LCT est donc très limitée et ne nous permet pas de tirer de conclusions définitives.

##### *4.3.2-Photochimiothérapie extracorporelle et lichen plan érosif*

Dans notre série, une seule patiente a été traitée pour un lichen plan érosif. Le lichen plan érosif évoluait depuis de nombreuses années et était résistant à toutes les thérapeutiques qui avaient été testées. Curieusement, un échec voire une aggravation des lésions dermatologiques avait été notée par la patiente sous corticothérapie, ce qui est inhabituel au cours de cette maladie. Chez cette patiente, le bénéfice de la PEC est indéniable.

Le lichen plan est une dermatose fréquente. Son diagnostic repose sur les éléments cliniques et surtout anatomopathologiques. L'histologie trouve un infiltrat lymphocytaire en bande du derme superficiel associé à une nécrose kératinocytaire des couches basales. Les formes cliniques sont multiples et la sévérité est variable.

La première ligne thérapeutique comprend les corticoïdes en topiques. Les corticoïdes systémiques sont utilisés en première intention dans les formes sévères et étendues, résistantes à la corticothérapie locale. Les inhibiteurs de la calcineurine, tels que le tacrolimus ou la ciclosporine en topique constituent la deuxième ligne thérapeutique.

Dans le lichen plan, les lésions dermatologiques sont consécutives à une nécrose des kératinocytes basaux, secondaire à une réponse immune médiée par les lymphocytes T dirigées contre un ou plusieurs antigènes inconnus. Des lymphocytes CD4+ activés et des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques sont présents dans les lésions de lichen.

Très peu de travaux ont évalué l'intérêt de la PEC au cours du lichen plan érosif. Il s'agit essentiellement de cas cliniques et de petites séries de patients (85-87). La plus grande série décrit l'évolution de 12 patients. Une rémission complète est observée chez 9 patients et une rémission partielle chez 3 patients (87).

Des études à plus grande échelle sont donc nécessaires afin de mieux déterminer l'efficacité de la PEC au cours du lichen plan érosif. En l'état actuel des connaissances, la PEC est à réserver aux formes résistantes aux thérapeutiques conventionnelles et au cas par cas dans les formes corticodépendantes.

#### 4.4-Photochimiothérapie extracorporelle et transplantation rénale

Deux patients de notre série ont été traités par PEC dans le cadre d'une transplantation rénale. Les indications de PEC chez ces patients ne sont pas conventionnelles. Elles ont été retenues devant l'absence d'alternative thérapeutique satisfaisante. Le premier cas était celui d'un homme aux antécédents de carcinome cutané récidivant chez lequel un allègement de l'immunosuppression était indiqué. Le second cas était celui d'une femme ayant présenté des complications infectieuses sévères, à répétition et chez laquelle une indication de majoration de l'immunosuppression était théoriquement indiquée du fait d'un rejet aigu cellulaire et humoral. Le traitement par PEC a donc été proposé de façon empirique pour permettre la

réduction de l'immunosuppression dans le premier cas et en alternative à une majoration du traitement immunosuppresseur dans le second cas.

Le recul est faible chez ces patients et notamment chez le premier patient. Dans le second cas, à 3 mois de PEC, une nette amélioration de la fonction rénale est observée en l'absence de toute modification du traitement immunosuppresseur de la patiente.

Les données concernant l'utilité de la PEC dans le cadre de la transplantation rénale sont peu nombreuses. En 1997, DALL'AMICO *et al.* rapportent une première série de 9 patients transplantés rénaux avec rejet aigu réfractaires aux thérapeutiques conventionnelles. Parmi ces patients, 6 ont évolué favorablement sous PEC (62). Le rythme des séances était de 1 par semaine pendant 1 mois puis 2 par mois pendant 2 mois. Une biopsie a été réalisée avant et après trois mois de PEC et montre une résolution histologique du rejet aigu, associée à une amélioration de la fonction rénale. Les infiltrats lymphocytaires (CD4, CD8, CD14 positif) ont été significativement réduits après PEC. En 2011, KUSZTAL *et al.* montrent que la PEC est capable de moduler les populations lymphocytaires chez les patients transplantés. Dans leur travail, 10 transplantés rénaux étaient traités par PEC de façon prophylactique (12 à 16 séances au cours de 2,5 mois) (88). Il a été observé une augmentation significative du pourcentage des lymphocytes T-régulateurs (CD3 + CD4 + CD25 +) ainsi que des lymphocytes T-régulateurs inductibles (CD3 + CD8 + CD28-) à 3 mois de traitement par PEC. Le groupe traité par PEC n'a pas présenté d'épisode de rejet, tandis qu'un des patients du groupe contrôle non traité par PEC a développé un rejet aigu. Plusieurs cas isolés montrant une efficacité de la PEC au cours du rejet aigu du greffon rénal ont été rapportés. Les données de la littérature sont donc très limitées.

Des données plus précises sont nécessaires afin de déterminer si la PEC peut avoir ou non sa place en transplantation rénale. La PEC induit davantage une immunomodulation qu'une véritable immunosuppression. Ainsi, toutes les situations au cours desquelles une baisse du traitement immunosuppresseur ou une décision de non augmentation du traitement immunosuppresseur est prise pourraient faire discuter une indication de PEC. C'est ce qui est illustré dans nos deux cas cliniques. Ainsi, il serait intéressant d'évaluer l'intérêt de la PEC au cours notamment des situations suivantes:

- les infections virales du patient transplanté justifiant une baisse de l'immunosuppression et exposant alors les patients au risque de rejet. C'est notamment le cas de la maladie à CMV et de l'infection à BK virus.

- les cancers survenant lors du suivi du transplanté. La survenue d'un cancer nécessite fréquemment une réduction du traitement immunosupresseur voire parfois un arrêt du traitement. Un rejet aigu peut alors survenir et entraîner une perte du greffon.
- le rejet aigu de greffe qu'il soit cellulaire ou humorale, soit en complément des thérapeutiques conventionnelles, soit en alternative à certaine d'entre elles.
- La prévention du rejet aigu.

Etant donné le peu de preuves scientifiques concernant l'utilisation de la PEC chez le transplanté rénal, l'indication de débuter ce traitement doit rester exceptionnelle. Aussi, il est nécessaire de développer des projets d'études probablement coopératifs avec les autres services de Néphrologie disposant de la PEC.

## 5. Conclusion

Notre travail a permis d'analyser nos pratiques concernant le traitement par PEC depuis son initiation au CHU d'Angers en mars 2010. Les indications de PEC retenues dans notre population sont conformes aux pratiques habituelles. Le protocole de traitement appliqué est globalement en adéquation avec les recommandations existantes. Nous confirmons dans notre travail que la PEC est un traitement bien toléré. Nous avons observé un taux de réponse thérapeutique dans notre population de patients traités pour GvHD comparable à celui rapporté dans la littérature. La nécessité d'un abord vasculaire de qualité est apparue comme une limite à l'initiation ou à la poursuite du traitement par PEC. Ce point précis mérite une réflexion approfondie pluridisciplinaire afin de déterminer une stratégie qui permette d'initier le traitement par PEC le plus rapidement possible. L'utilisation de la PEC en dehors des indications clairement validées devrait s'intégrer dans des protocoles d'étude. Une collaboration étroite entre le service de Néphrologie et les services impliqués dans la prise en charge des patients candidats au traitement est indispensable.

## 6. Référence bibliographiques.

1. Daniele N, Del Proposto G, Cerrone P, Sinopoli S, Sansone L, Gadaleta DI, Lanti A, Ferraro AS, Spurio S, Scerpa MC, Zinno F, Adorno G, Isacchi G. Evaluation of cell death after treatment with extracorporeal photopheresis. *Transfusion and Apheresis Science* 46 (2012) 53–57.
2. Plumas J, Drillat P, Jacob MC, Richard MJ, Favrot MC. La photochimiothérapie extracorporelle dans le traitement de pathologies du système lymphocytaire T. *Bull Cancer* 2003;90(8-9):763-70.
3. Worel N, Leitner G; Clinical Results of Extracorporeal Photopheresis; *Transfus Med Hemother* 2012; 39:254–262.
4. Fahmy IR, Abushady H. Ammi majus Linn: pharmacological study and isolation of a christalline constituent, Ammoidin. *Q J Pharm Pharmacol* 1947; 20:281–91.
5. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tannenbaum L, Pathak Ma. Photo chemotherapy of psoriasis with oral methoxalen and long wavelength ultraviolet light. *N Engl J Med* 1974; 29:1207–11.
6. Gilchrest BA. Methoxalen photochimiotherapy for mycosis fungoides. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:663–7.
7. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegesothy B, Heald P, Wintroub B, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987; 316:297–303.
8. Dall\_Amico R, Messina C. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. *Ther Apher* 2002; 6(4):296–304.

9. Costanzo Nordin MR, Hubbel EA, O\_ Sullivan RJ, Johnson MR, Mullen GM, Heroux AL, Kao WG, et al. Photopheresis versus corticosteroids in the therapy of heart transplant rejection. *Circulation* 1992; 86:242–50.
10. Menkes CJ, Andreu J, Heshmati F, Hilliquin P. Treatment of refractory rheumatoid arthritis by extracorporeal photochemotherapy. *Brit J Rheumatol* 1992; 31:789–90.
11. Rook AH, Freundlich B, Jegashothy BV, Perez MI, Barr WG, Jimenez SA, et al. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial. *Arch Dermatol* 1992; 128:337–46.
12. Knobler RM. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of lupus erythematosus: preliminary observations. *Springer Semin Immunopathol* 1994; 16:323–5.
13. Rook AH, Jesagothy BV, Heald P, et al. Extracorporeal photochemotherapy for drug resistant pemphigus vulgaris. *Ann Int Med* 1990; 112:303–5.
14. Andreu G, Leon A, Heshmati F, Tod M, Baudelot J, Menkes CJ, et al. Extracorporeal photochemotherapy 32 Guest editorials / *Transfusion and Apheresis Science* 28 (2003) 25–34(ECP): evaluation of two techniques and use in connective tissues disorders. *Transfus Sci* 1994; 15(4):443–54.
15. Schooneman F. Extracorporeal photopheresis technical aspects. *Transfus Apher Sci* 2003; 28:51–61.
16. Rapport d'évaluation technologique de l'HAS sur la photochimiothérapie extra-corporelle, mars 2010.
17. Uvadex®. Avis de la commission de transparence HAS, 26 septembre 2007.
18. Tambur AR, Ortega JW, Morales A, Gebel HM, Tharp MD. Extracorporeal photopheresis induces lymphocyte but not monocyte apoptosis. *Transplant Proc* 2000; 32:747–8.

19. Berger CL, Xu AL, Hanlon D, Lee C, Schechner J, Glusac E, et al. Induction of human tumor-loaded dendritic cells. *Int J Cancer* 2001; 91:438–47.
20. Bladon J, Taylor P. Extracorporeal photopheresis normalizes some lymphocyte subsets (including T regulatory cells) in chronic graft-versus-host-disease. *Ther Apher Dial* 2008; 12(4):311-8.
21. Szodoray P, Papp G, Nakken B, Harangi M, Zeher M. The molecular and clinical rationale of extracorporeal photochemotherapy in autoimmune diseases, malignancies and transplantation. *Autoimmunity Reviews* 9 (2010) 459–464.
22. Evans AV, Wood BP, Scarisbrick JJ, Fraser-Andrews EA, Chinn S, Dean A, Watkins P, Whittaker SJ, Russell-Jones R. Extracorporeal photopheresis in Sézary syndrome: hematologic parameters as predictors of response. *Blood* 2001 Sep 1; 98(5):1298-301.
23. Barr ML. Photopheresis in transplantation: future research and directions. *Transplant Proc* 1998; 30: 2248-50.
24. Gmyrek R, Beer R, Elizeri Y, OsterMW, Silvers DN, Schneiderman P, et al. Invasive squamous cell carcinoma with sporotrichoid metastasis in a patient with cutaneous T cell lymphoma treated with chronic extracorporeal photopheresis. *Cutis* 1999 ; 64 : 261-4.
25. Ward D. M.Extracorporeal Photopheresis: How, When, and Why .*Journal of Clinical Apheresis* (2011)26:276–285.
26. Marshall SR. Technology insight: ECP for the treatment of GvHD: can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3(6):302-14.
27. Plumas J, Manches O, Chaperot L. Mechanisms of action of extracorporeal photochemotherapy in the control ofGVHD:Involvement of dendritic cells. *Leukemia* 2003; 17:2061–2.

28. Abou-Mourad YR, Lau BC, Barnett MJ, Forrest DL, Hogge DE, Nantel SH et al. Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 295–302.
29. Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, Zhang MJ, Klein JP, Rizzo JD et al. Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: a report from the international bone marrow transplant registry and the European group for blood and marrow transplantation. *Blood* 2006; 108: 4288–4290.
30. Chiodi S, Spinelli S, Ravera G, Petti AR, Van Lint MT, Lamparelli T et al. Quality of life in 244 recipients of allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 2000; 110: 614–619.
31. Kiss TL, Abdolell M, Jamal N, Minden MD, Lipton JH, Messner HA. Long-term medical outcomes and quality-of-life assessment of patients with chronic myeloid leukaemia followed at least 10 years after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2334–2343.
32. Sullivan KM, Shulman HM, Storb R, Weiden PL, Witherspoon RP, McDonald GB et al. Chronic graft-versus-host disease in 52 patients: adverse natural course and successful treatment with combination immunosuppression. *Blood* 1981; 57: 267–276.
33. Koc S, Leisenring W, Flowers ME, Anasetti C, Deeg HJ, Nash RA et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood* 2002; 100: 48–51.
34. Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2008; 112:2667–74.
35. Greinix HT, Volc-Platzer B, Kalhs P, Fischer G, Rosenmayr A, Keil F, Höningmann H, Knobler RM. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Blood*. 2000 Oct 1; 96(7):2426-31.

36. Couriel D, Hosing C, Saliba R et al. Extracorporeal photophoresis for acute and chronic graft-versus-host disease: does it work? *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 37-40.
37. Foss FM, DiVenuti GM, Chin K et al: Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 1187-93.
38. Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Messina C, Perotti C, Mazzoni A, Bacigalupo A, Locatelli F, Carlier P, Bosi A; Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion*. 2013 Jan 10. doi: 10.1111/trf.12059. [Epub ahead of print]
39. Dignan FL, Greenblatt D, Cox M, Cavenagh J, Oakervee H, Apperley JF, Fielding AK, Pagliuca A, Mufti G, Raj K, Marks DI, Amrolia P, Peniket A, Medd P, Potter MN, Shaw BE, Scarisbrick JJ. Efficacy of bimonthly extracorporeal photopheresis in refractory chronic mucocutaneous GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Jun; 47(6):824-30.
40. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, Juvonen E, Marshall S; Photopheresis Expert Group. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2008 Apr; 158(4):659-78.
41. Bachelez H : Mycosis fongoïde (et syndrome de Sézary). In: Dubertret L, Aractingi S, Bachelez H et al., eds. *ThérapeutiqueDermatologique*. Paris, Edition Flammarion-Médecine, 2001.
42. Duvic M, Hester JP, Lemak NA. Photopheresis therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 573-9.

43. Wollina U, Liebold K, Kaatz M, Looks A, Stuhlert A, Lange D. Survival of patients with cutaneous T-cell lymphoma after treatment with extracorporeal photochemotherapy. *Oncol Rep* 2000; 7: 1197-201.
44. Fraser-Andrews E, Seed P, Whittaker S, Russell-Jones R: Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome. No significant effect in the survival of 44 patients with a peripheral blood T-cell clone. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1001-5.
45. Bisaccia E, Gonzalez J, Palangio M, Schwartz J, Klainer AS. Extracorporeal photochemotherapy alone or with adjuvant therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: a 9-year retrospective study at a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 : 263-71.
46. Knobler R, Jantschitsch C: Extracorporeal photochemoimmunotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Transfus Apher Sci* 2003; 28: 81-9.
47. Dippel E, Goerdt S, AssafC, Stein H, Orfanos CE. Extracorporeal photopheresis and interferon-a in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Lancet* 1997; 350:32-3.
48. Zackheim HS. Evidence is lacking for a synergistic or additive effect of combination extracorporeal photopheresis with interferon alfa for cutaneous T-cell lymphoma. *Am Acad Dermatol* 2000; 42:1087-8.
49. McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE et al.: Evidence-based practice of photopheresis 1987-2001 a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Br J Dermatol* 2006; 154: 7-20.
50. De Misa RF, Harto A, Azana JM, Belmar P, Diez E, Ledo A. Photopheresis does not improve survival in Sezary syndrome patients with bone marrow involvement. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 171-2.

51. Rao V, Ryggen K, Aarhaug M, Dai H, Jorstad S, Moen T. Extracorporeal photochemotherapy in patients with cutaneous Tcell lymphoma : is clinical response predictable ? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1100-7.
52. Pepino P, Berger CL, Fuzesi L, Panza A, Pierson RN, Gutierrez C, et al. Primate cardiac allo- and xenotransplantation : modulation of the immune response with photochemotherapy. *Eur Surg Res* 1989 ; 21 : 105-13.
53. Horvath KA, Granstein RD. PUVA augments cyclosporine A-mediated rat cardiac allograft survival. *J Surg Res* 1992 ; 52 : 565-70.
54. Granstein RD, Smith L, Parrish JA. Prolongation of murine skin allograft survival by the systemic effects of 8-methoxypsonalen and long-wave ultraviolet radiation (PUVA). *J Invest Dermatol* 1987; 88: 424-9.
55. Perez MI, Edelson RL, John L, Laroche L, Berger CL. Inhibition of antiskin allograft immunity induced by infusions with photoinactivated effector T lymphocytes (PET cells). *Yale J Biol Med* 1989; 62: 595-609.
56. Barr ML. Photopheresis in transplantation: future research and directions. *Transplant Proc* 1998; 30: 2248-50.
57. Wieland M, Thiede VL, Strauss RG, PietteWW, Kapelanski DP, Landas SK, et al. Treatment of severe cardiac allograft rejection with extracorporeal photochemotherapy. *J Clin Apheresis* 1994; 9: 171-5.
58. Andreu G, Achkar A, Couetil JP, Guillemain R, Heshmati F, Amrein C, et al. Extracorporeal photochemotherapy treatment for acute lung rejection episode. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 793-6.
59. Slovis BS, Loyd JE, King LE Jr. Photopheresis for chronic rejection of lung allografts. *N Engl J Med* 1995; 332: 962.

60. Salerno CT, Park SJ, Kreykes NS, Kulick DM, Savik K, Hertz MI, et al. Adjuvant treatment of refractory lung transplant rejection with extracorporeal photopheresis. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 117: 1063-9.
61. Villanueva J, Bhorade SM, Robinson JA, Husain AN, Garrity ER. Extracorporeal photopheresis for the treatment of lung allograft rejection. Ann Transplant 2000; 5 : 44-7.
62. Dall'Amico R, Murer L, Montini G, Andreetta B, Zanon GF, Zacchello G, et al. Successful treatment of recurrent rejection in renal transplant patients with photopheresis. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 121-7.
63. Russo GE, D'Angelo AR, Testorio M, Mazza F, Borzacca B, Cicchinelli A, Laudani G, Serriello I, Casarci M, Guido A, Cavallini M. New therapeutic prospects for renal transplant: extracorporeal photochemotherapy. G Ital Nefrol. 2012 jan-feb ;29 suppl 54 :36-9.
64. Lai Q, Pregastini R, Gozzer M, Cinti P, Meo D, Vita F, Bafti MS, Poli L, Novelli G, Rossi M, Girelli G, Berloco PB. Multimodal treatment for acute antibody-mediated renal transplant rejection: successful rescue therapy with combined plasmapheresis, photopheresis and intravenous immunoglobulin. G Ital Nefrol. 2012 Jan-Feb; 29 Suppl 54:S31-5.
65. Barr ML, Meiser BM, Eisen HJ et al.: Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. Photopheresis Transplantation Study Group. N Engl J Med 1998; 339: 1744-51.
66. Kirklin JK, Brown RN, Huang ST et al.: Rejection with hemodynamic compromise : objective evidence for efficacy of photophoresis. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 283-8.

67. Kunte C, Erlenkeuser-Uebelhoer I, Michelsen S, Scheerer-Dhungel K, Plewig G : Treatment of therapy-resistant erosive oral lichen planus with extracorporeal photophoresis.J Dtsch Dermatol Ges 2005 ; 3 : 889-94.
68. Haenssle HA, Ber tsch HP, Emmer t S, Wolf C, Zutt M: Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of exanthematic pityriasis rubra pilaris. Clin Exp Dermatol 2004; 29: 244-6.
69. Radenhausen M, Michelsen S, Plewig G, Bechara FG, Altmeyer P, Hoffmann K : Bicentre experience in the treatment of severe generalised atopic dermatitis with extracorporeal photochemotherapy. J Dermatol 2004; 31: 961-70.
70. Wollina U, Lange D, Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. Dermatology 1999 ; 198 : 140-4.
71. Bisaccia E, Palangio M, Gonzalez J. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of refractory Crohn's disease. Transfus Apher Sci. 2007 Oct; 37(2):171-4.
72. Enomoto DN, Mekkes JR, Bossuyt PM et al. Treatment of patients with systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy (photopheresis).J Am Acad Dermatol 1999; 41: 915-22.
73. Knobler RM, French LE, Kim Y et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. J Am Acad Dermatol 2006; 54 : 793-9.
74. French LE, Lessin SR, Addya K et al. Identification of clonal T cells in the blood of patients with systemic sclerosis: positive correlation with response to photopheresis. Arch Dermatol 2001 ; 137 : 1309-13.
75. Rostami AM, Sater BA, Bird SJ et al. A double-blind, placebocontrolled trial of extracorporeal photopheresis in chronic progressive multiple sclerosis. Mult Scler 1999; 5: 198-203.

76. Cavaletti G, Perseghin P, Dassi M, Cavarretta R, Frigo M, Caputo D, Stanzani L, Tagliabue E, Zoia C, Grimaldi M, Isella V, Rota S, Ferrarese C, Frattola L. Extracorporeal photochemotherapy: a safety and tolerability pilot study with preliminary efficacy results in refractory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2006 Apr; 27(1):24-32.
77. Ludvigsson J, Samuelsson U, Ernerudh J et al. : Photophoresis at onset of type 1 diabetes : a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Arch Dis Child* 2001; 85: 149-54.
78. Bisaccia E, Berger C, DiSpaltro FX, Armus S, Cahill C, Klainer A. Viral-specific immunization in AIDS-related complex by photopheresis. *Ann N Y Acad Sci.* 1991 Dec 30; 636:321-30).
79. Kanold J, Messina C, Halle P et al. Update on extracorporeal photochemotherapy for graft-versus-host disease treatment. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 69-71.
80. Van Lint MT, Milone G, Leotta S, Uderzo C, Scimè R, Dall'Orso S, Locasciulli A, Guidi S, Mordini N, Sica S, Cudillo L, Fagioli F, Selleri C, Bruno B, Arcese W, Bacigalupo A; for the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone: significant survival advantage for day 5 responders and no advantage for nonresponders receiving anti-thymocyte globulin. *Blood* 2006; 107:4177-81.
81. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther* 2003; 16:337–46.
82. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh MJ. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009 Oct; 15(10):1143-238.
83. Ringden O, Shresta S, da Silva GT, Zhang MJ, Dispenzieri A, Remberger M, et al. Effect of acute and chronic GVHD on relapse and survival after reduced-intensity conditioning allogenic transplantation for myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Jun;47(6):831-7.

84. Riella MC, Roy-Chaudhury P. Vascular access in hemodialysis: strengthening the Achilles' heel. *Nat Rev Nephrol.* 2013 Jun; 9(6):348-57.
85. Marchesseau-Merlin AS, Perea R, Kanold J, Demeocq F, Souteyrand P, D'Incan M. Photopheresis: an alternative therapeutic approach in corticoresistant erosive oral lichen planus. *Ann Dermatol Venereol.* 2008 Mar; 135(3):209-12.
86. Elewa R, Altenburg A, Zouboulis CC. Recalcitrant severe erosive cutaneous lichen planus treated with extracorporeal photopheresis monotherapy. *Br J Dermatol.* 2011 Aug; 165(2):441-3.
87. Guyot AD, Farhi D, Ingen-Housz-Oro S, Bussel A, Parquet N, Rabian C, Bachelez H, Francès C. Treatment of refractory erosive oral lichen planus with extracorporeal photochemotherapy: 12 cases. *Br J Dermatol.* 2007 Mar; 156(3):553-6.
88. Kusztal M, Kościelska-Kasprzak K, Gdowska W, Zabińska M, Myszka M, Kłak R, Krajewska M, Boratyńska M, Szyber P, Chudoba P, Patrzałek D, Klinger M. Extracorporeal photopheresis as an antirejection prophylaxis in kidney transplant recipients: preliminary results. *Transplant Proc.* 2011 Oct; 43(8):2938-40.

# SOMMAIRE

<b>1. Introduction .....</b>	<b>12</b>
<b>1.1-Généralités:.....</b>	<b>12</b>
1.1.1- Historique .....	13
1.1.2- Les deux techniques de photochimiothérapie extra-corporelle .....	14
1.1.3: Substratum physiopathologique.....	20
<b>1.2-Indications et efficacité attendue de la photochimiothérapie extra-corporelle .....</b>	<b>23</b>
1.2.1- la maladie du greffon contre l'hôte.....	24
1.2.2- lymphome T épidermotrope .....	25
1.2.3- Rejet de greffe.....	27
1.2.4- Autres indications potentielles .....	28
<b>1.3-Recommandations .....</b>	<b>29</b>
1.3.1- La maladie du greffon contre l'hôte .....	29
1.3.2- Le lymphome cutané T: .....	31
1.3.3: Rejet de greffe d'organe solide .....	32
<b>1.5- La photochimiothérapie extra-corporelle au CHU d'Angers.....</b>	<b>33</b>
<b>2. Matériels et méthodes .....</b>	<b>34</b>
<b>2.1- Objectifs du travail.....</b>	<b>34</b>
<b>2.2-Méthodologie de l'étude.....</b>	<b>34</b>
2.2.1- Critères d'inclusion des sujets.....	34
2.2.2- Critères de non inclusion des sujets.....	34
2.2.3- Nombre de patients.....	34
<b>2.3-Stratégies/Procédures.....</b>	<b>35</b>
<b>2.4- Critères d'efficacité de la photochimiothérapie extra-corporelle.....</b>	<b>36</b>
2.4.1-Critères d'efficacité des patients traités par photochimiothérapie extra-corporelle pour une maladie du greffon contre l'hôte .....	36
2.4.2- Critères d'efficacité des patients traités par photochimiothérapie extra-corporelle pour une maladie dermatologique .....	39

2.4.3- Critères d'efficacité des patients traités par photochimiothérapie extra-corporelle pour une indication liée à la transplantation rénale.....	40
<b>2.5- Analyse statistique.....</b>	<b>40</b>
<b>3. Résultats.....</b>	<b>41</b>
<b>3.1- Analyse globale de la cohorte.....</b>	<b>41</b>
3.1.1-Données générales .....	41
3.1.2- Tolérance de la photochimiothérapie extra-corporelle et évènements infectieux .....	43
3.1.3- Efficacité et causes d'arrêt de la photochimiothérapie extra-corporelle .....	46
<b>3.2- Analyse des patients traités pour la maladie du greffon contre l'hôte .....</b>	<b>48</b>
3.2.1-Données générales .....	48
3.2.2- Evolution des patients sous traitement par photochimiothérapie extra-corporelle... <td>52</td>	52
<b>3.3- Analyse des patients traités pour une affection dermatologique.....</b>	<b>58</b>
3.3.1-Patients atteints de lymphome cutané T : premier et second cas clinique.....	58
3.3.2-Patiente atteinte de lichen plan: troisième cas clinique .....	60
<b>3.3-Analyse des patients traités dans le cadre d'une greffe rénale .....</b>	<b>61</b>
3.3.1-Quatrième cas clinique .....	61
3.3.2-Cinquième cas clinique .....	62
<b>4. Discussion.....</b>	<b>64</b>
<b>4.1-Analyse globale de nos pratiques .....</b>	<b>64</b>
<b>4.2-Photochimiothérapie extra-corporelle et GvHD .....</b>	<b>66</b>
<b>4.3-Photochimiothérapie extracorporelle et atteintes dermatologiques .....</b>	<b>68</b>
4.3.1-Photochimiothérapie extracorporelle et lymphome cutané T .....	68
4.3.2-Photochimiothérapie extracorporelle et lichen plan érosif .....	68
<b>4.4-Photochimiothérapie extracorporelle et transplantation rénale .....</b>	<b>69</b>
<b>5. Conclusion .....</b>	<b>72</b>
<b>6. Référence bibliographiques.....</b>	<b>73</b>
<b>7. Table des illustrations.....</b>	<b>86</b>
<b>7.1-Figures .....</b>	<b>86</b>
<b>7.2-Tableaux .....</b>	<b>88</b>
<b>8. Annexes .....</b>	<b>89</b>

## 7. Table des illustrations

### 7.1-Figures

Figure 1 : Principes de la photochimiothérapie extra-corporelle .....	12
Figure 2 : Système THERAKOST™ UVAR™ .....	15
Figure 3 : Système THERAKOST™ CELLEX™, actuellement utilisé au CHU d'Angers.....	15
Figure 4 : Séparateur de cellules à flux continu de type Cobe Spectra®.....	17
Figure 5 : Appareil d'irradiation UVA Theraflex-ECP®. ....	17
Figure 6 : Centres disposant du traitement par PEC en France en 2011, adapté depuis une présentation du Docteur Pascale POULLIN (Hôpital de La Conception, Marseille) SFH, 21-23 novembre 2012. ....	19
Figure 7 : Répartition de la PEC selon la technique utilisée, en France en 2011, adapté depuis une présentation du Docteur Pascale POULLIN (Hôpital de La Conception, Marseille) SFH, 21-23 novembre 2012.....	20
Figure 8 : Mode d'action du psoralène. Le 8-MOP traverse la membrane cellulaire et s'intercale dans l'ADN des cellules (« linking »). La photoactivation induit la formation de liaisons covalentes entre le 8-MOP et l'ADN (« cross-linking »). Adapté depuis GASPARO FP <i>et al.</i> .....	21
Figure 9: Mécanismes d'action de la PEC, adapté de WARD D. ....	23
Figure 10: Salle de soin dédiée à la PEC (Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation, CHU d'Angers) .....	33
Figure 11: Voies d'abord vasculaire utilisées pour la PEC. VVP, voie veineuse périphérique ; FAV, fistule artério-veineuse ; KTC, cathéter veineux central.....	42
Figure 12 : Evolution des taux moyens de globules blancs, hémoglobine et plaquettes entre le début et le 3 <sup>ième</sup> mois de traitement par PEC.....	44

Figure 13 : Effectifs de patients par nombre d'épisodes infectieux survenus pendant la durée de la PEC .....	45
Figure 14: Durée de survie de la PEC selon que les patients ont ou non présenté un épisode infectieux.....	46
Figure 15: Durée du traitement par PEC selon l'efficacité ou l'échec du traitement. Chaque point ou carré représente un patient. ....	46
Figure 16 : Causes d'arrêt de la PEC au-delà de 3 mois de traitement. ....	47
Figure 17 : Répartition du nombre de patients selon (A) le nombre de lignes de traitement avant initiation de la PEC, (B) le nombre d'organes atteints à l'initiation de la PEC, (C) la sévérité et (D) la localisation de la GvHD à l'initiation de la PEC. (C) La sévérité de la GvHD a été définie comme suit selon le score du NIH working group: légère, modérée, sévère. Le seul patient atteint de GvHD aigue avait une GvHD classée grade IV selon l'échelle de Glücksberg et a été classé dans le groupe sévère. Les scores de sévérité de la GvHD aigue et chronique (NIH working group et Glücksberg) sont détaillés dans la partie matériels et méthodes.....	49
Figure 18: Relation entre la sévérité de la GvHD et la mortalité. Les GvHD modérées ou sévères sont définie selon le score global du NIH working group. Le patient atteint de GvHD aigue a été classé dans le groupe sévère et correspondait au grade IV de l'échelle de Glücksberg. ....	52
Figure 19: Evolution de la dose de corticostéroïdes des patients atteints de GvHD ayant été traités au moins trois mois par PEC (n=13). La figure 19 A montre l'évolution des doses de corticostéroïdes à l'initiation de la PEC (J0), lors de l'évaluation de l'efficacité de la PEC à 3 mois (M3) et en fin de suivi (à l'arrêt de la PEC ou à la fin du suivi). Les figures 19 B et 19 C montrent l'évolution de la dose de corticostéroïdes entre J0 et M3 des patients chez qui la PEC a été jugée efficace (figure 19 B, n=8) et chez qui la PEC a été jugée inefficace (figure 19 C, n=5). Chaque patient est représenté par deux points reliés par un trait.....	56
Figure 20: Evolution du nombre de cellules de Sézary circulantes en fonction du temps écoulé depuis l'initiation de la PEC.....	59
Figure 21: Créatininémie ( $\mu\text{mol/L}$ ) en fonction du temps écoulé depuis l'initiation de la PEC .....	60
Figure 22: Créatininémie ( $\mu\text{mol/L}$ ) en fonction du temps depuis l'initiation de la PEC .....	62
Figure 23: Créatininémie ( $\mu\text{mol/L}$ ) en fonction du temps écoulé depuis l'initiation de la PEC .....	63

## 7.2-Tableaux

Tableau I: Classification par stades du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary ...	<b>Erreur !</b>
<b>Signet non défini.</b>	
Tableau II: La GvHD aigue est évaluée selon l'échelle de Glücksberg .....	37
Tableau III: La GvHD chronique est évaluée selon le score global du NIH working group ...	38
Tableau IV: score de Wallace .....	39
Tableau V: Données générales concernant la cohorte de patients traités par PEC au CHU d'Angers entre mars 2010 et décembre 2012.....	50
Tableau VI: Données générales concernant la cohorte de patients atteints de GvHD traités par PEC au CHU d'Angers entre mars 2010 et décembre 2012 .....	50
Tableau VII: Caractéristiques individuelles des patients traités par PEC pour une GvHD. Le score de gravité utilisé est le score global du NIH working groupe (légère, modérée, sévère) pour les patients atteint de GvHD chronique. Pour le patient 5 atteint de GvHD aigue, le score de gravité utilisé est l'échelle de Glücksberg (grade I à IV). ....	51
Tableau VIII : Données relatives aux 8 patients décédés pendant la période de suivi.....	53
Tableau IX: Traitements et modifications thérapeutiques chez les 13 patients ayant accompli au moins 3 mois de traitement par PEC	54
Tableau X : Facteurs associés au succès ou à l'échec de la PEC .....	57

## 8. Annexes

**Annexe 1: Consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for cutaneous T-cell lymphoma** (Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, Juvonen E, Marshall S; Photopheresis Expert Group. U.K. consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 2008 Apr; 158(4):659-78.)

### Patient selection

Extracorporeal photopheresis (ECP) should be considered for the treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) who fulfil both major criteria and one of the minor criteria as listed below

#### Major criteria

1. Erythroderma
2. Stage III or IVA CTCL (histology consistent with CTCL)

#### Minor criteria

1. Circulating clonal disease [circulating T-cell clone by polymerase chain reaction (PCR) or Southern blot analysis (SBA)]
2. Evidence of circulating Sezary cells (> 10% of circulating lymphocytes)
3. CD4/CD8 ratio > 10

#### Exclusion criteria

Patients exhibiting a known sensitivity to psoralen compounds such as 8-methoxysoralen  
Patients with comorbidities that may result in photosensitivity

Patients with aphakia. Uvadex® Sterile Solution is contraindicated in patients with aphakia, because of the significantly increased risk of retinal damage due to the absence of lenses  
< 40 kg in weight (defined by machine characteristics)

Pregnancy

History of heparin-induced thrombocytopenia

## **Treatment schedule**

Treatment initiation: treat for one cycle (i.e. two consecutive days) every 2–4 weeks (to be given more frequently in symptomatic patients and those with a high peripheral blood tumour burden, e.g. Sezary cell count > 1000/ $\mu$  L), stage B2 by the new International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) classification

Treatment to be tapered at maximal response or greater to one treatment every 6–12 weeks before stopping. Relapse > 25% at this time can be treated by returning to the previous treatment schedule

## **Monitoring protocol**

Monitoring to occur at baseline, 3 months (after a minimum of eight cycles in total) and repeated at 3-monthly intervals

### Baseline assessment

Skin score using Modified Severity-Weighted Assessment Tool MSWAT analysis

Clinical examination: assess lymph nodes > 15 mm and palpable hepatosplenomegaly

Pruritus score (0–10 visual analogue scale score)

Biochemistry: urea and electrolytes (U&E), liver function tests (LFT), lactate dehydrogenase (LDH)

Haematology: full blood count (FBC) day 1 and 2 Lymphocyte subsets to include CD4/CD8 ratio

Lymphocyte markers: CD4, CD8, CD7

Sezary cell count (as a percentage of total number of circulating lymphocytes)

T-cell receptor gene analysis in skin and blood (SBA or PCR)

Computed tomographic (CT) scan in patients with lymphadenopathy > 15 mm

Lymph node biopsy in patients with lymphadenopathy > 15 mm

T-cell receptor gene analysis from lymph node in patients with lymphadenopathy > 15 mm

Quality of life questionnaire: Skindex-29 and EORTC 30

Clinical photography

### At each visit for extracorporeal photopheresis treatment

Biochemistry: day 1 U&E, LFT, LDH

Haematology: day 1 and 2 FBC

### Monthly

Skin score

Pruritus score

Biochemistry: U&E, LFT, LDH

Haematology: FBC

Lymphocyte subsets

Quality of life questionnaire

### Three-monthly

As monthly plus:

Clinical examination

Lymphocyte markers

Consider skin biopsy and T-cell receptor analysis in skin and blood in responders

Sezary cell count

CT scan if evidence of change to lymphadenopathy

Clinical photography

Define response

## **Patient assessment criteria to assess efficacy of treatment**

### Definition of responses

-Complete response: skin score = 0, no evidence of peripheral blood involvement and no palpable lymphadenopathy

-Partial response: 50–99% improvement in skin score in patients with stage III disease without significant peripheral blood involvement, normal CD4/CD8 ratio and circulating Sezary cell count < 5%; 50–99% improvement in skin score in patients with significant blood involvement with a reduction in CD4/CD8 ratio > 50% or normalization or Sezary cell count reduction > 50%; 50–99% improvement in skin score in patients with stage IVA disease with an additional reduction in number of palpable lymph nodes by > 50%, where a palpable node is defined as > 15 mm

- Minimal response: response 0–50% from baseline
- Stable disease: no response
- Progressive disease: disease progression from baseline in skin, blood or lymph nodes
- Maximal response: partial response stable for > 3 months

At 3 months

Complete, partial or minimal response: continue to 6 months treatment  
 Stable disease: continue to 6 months therapy unless clinically unacceptable then consider cessation of therapy or combination therapy  
 Progressive disease: consider cessation of therapy or combination therapy

At 6 months

Complete or maximal response: taper treatment to every 6–12 weeks then stop  
 Partial response: continue until maximal response unless clinically unacceptable then consider cessation of therapy or combination therapy  
 Minimal response: consider cessation of therapy or combination therapy  
 Stable or progressive disease: consider cessation of therapy or combination therapy; if already on combination therapy, cessation of ECP is recommended in most instances

At 9 months and further 3-monthly assessments

Complete or maximal response: taper treatment to every 6–12 weeks then stop  
 Partial response: continue until maximal response; consider tapering treatment to every 6–12 weeks  
 Minimal response: consider cessation of therapy or combination therapy  
 Stable or progressive disease: consider cessation of therapy or combination therapy; if already on combination therapy, cessation of ECP is recommended  
 Relapse > 25% on tapering treatments: return to previous treatment schedule

**Annexe 2: Consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease**(Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, Juvonen E, Marshall S; Photopheresis Expert Group. U.K. consensus statement on the use of

*extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host disease. Br J Dermatol. 2008 Apr; 158(4):659-78.)*

## Patient selection

Extracorporeal photopheresis (ECP) should be considered for patients with chronic extensive graft-versus-host disease (GVHD). Patients must require second-line/third-line salvage therapy because of either steroid-refractory or steroid-dependent disease. Alternatively, patients must be unable to tolerate standard first-line corticosteroid therapy.

Patients must have chronic GVHD (cGVHD) primarily affecting at least one of the following organs: skin; mucosal membranes (mouth and/or eye disease); liver. GVHD affecting other organs does not preclude ECP treatment and should be monitored for response. However, there is inadequate evidence to recommend ECP in the absence of the above manifestations. Patients should have cGVHD confirmed with compatible histology from an affected organ biopsy wherever possible. Patients with cGVHD complicating full-intensity conditioning transplants, reduced-intensity conditioning transplants or donor lymphocyte infusions are all eligible.

### Exclusion criteria

Patients exhibiting a known sensitivity to psoralen compounds such as 8-methoxysoralen  
Patients with comorbidities that may result in photosensitivity

Patients with aphakia. Uvadex® Sterile Solution is contraindicated in patients with aphakia, because of the significantly increased risk of retinal damage due to the absence of lenses  
< 40 kg in weight (defined by machine characteristics)

Pregnancy

History of heparin-induced thrombocytopenia

Uncontrolled infection

Absolute neutrophil count < 1 G/L

Platelet count < 20 G/ L despite platelet transfusion support

Diarrhoea > 1000 mL daily

Other cause thought likely to cause inability to tolerate apheresis procedure Treatment

## Schedule

Treatment initiation: one cycle of treatment (i.e. ECP on two consecutive days) every 2 weeks

### **Monitoring protocol**

Monitoring to occur at baseline with evaluation of treatment response at 3 months (after eight cycles) and at 3-monthly intervals

#### Baseline assessment

Medical history and clinical examination to assess cGVHD symptoms/signs

Drug history: corticosteroid dose and other cGVHD treatment

Skin assessment: skin score, pruritus score if indicated (0–10 visual analogue scale score), +/- clinical photography

Mouth scores if oral disease

Joint assessment: Karnovsky's scale (0–100), +/- physiotherapy assessment if indicated

Eye assessment: Schirmer's test if eye involvement, +/- ophthalmology assessment

Respiratory assessment: pulmonary function tests if lung disease (FEV1 and DLCO)

Liver assessment: bilirubin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase

Gastrointestinal assessment: frequency of stools per day, weight, +/- gastrointestinal endoscopy if indicated

Haematology assessment: haemoglobin, white cell count, eosinophil count, platelets

Quality of life assessment: Skindex-29 if skin involvement, EORTC 30, FACT-BMT

#### At each visit for extracorporeal photopheresis treatment

Biochemistry: day 1 urea and electrolytes, liver function tests

Haematology: day 1 and 2 full blood count

#### Monthly

Assessment scores for skin, mouth, joints, eyes, gut, liver and haematology as above

Documentation of corticosteroid dose and other GVHD treatment

## Quality of life assessment

### Three-monthly:

Clinical photography

Respiratory function tests if indicated

Physiotherapy assessment if indicated

Ophthalmology assessment if indicated

Gastrointestinal assessment/endoscopy if indicated

Additional investigations

Other investigations may be required dependent on disease involvement, e.g. computed tomographic scan

## **Patient assessment criteria to assess efficacy of treatment**

Assessment criteria must be applied to each organ affected by GVHD. Overall response should be measured in skin, oral mucosa and liver where these organs are affected with cGVHD. The overall response should reflect the most severely affected organ but poor responses on other organs may also be considered. Response should dictate need for systemic therapy and treatment scheduling

### Definition of responses

Complete response: resolution of active GVHD manifestations without systemic immunosuppression

Partial response: > 50% improvement of organ involvement scores (skin, liver or oral mucosa) from baseline investigation and/or > 50% reduction in immunosuppression

Minimal response: < 50% improvement of organ involvement scores (skin, liver or oral mucosa) from baseline investigation and/or 25–50% reduction in immunosuppression

Stable disease: no improvement of organ involvement scores (skin, liver or oral mucosa) from baseline investigation and no reduction in immunosuppression

Progressive disease: worsening of organ involvement scores (skin, liver or oral mucosa) from baseline investigation or new disease in previously unaffected organ or increase in immunosuppression

Maximal response: partial response stable for 3 months with reduced or stable immunosuppression

At 3 months (after seven cycles)

Complete or partial response: reduce to one cycle every 4 weeks

Minimal change or no change despite reduction of corticosteroid by 50%: continue one cycle every 2 weeks

If neither of above: stop therapy

At 6 months

Complete response: taper/stop ECP

Partial response: continue one cycle per month until maximal response or stopped corticosteroid then taper/stop

If > 50% reduction of corticosteroid dose but less than partial response: consider reduction to one cycle per month and reduce immunosuppressant as tolerated

If no further response from 3 months or progressive disease: taper/stop ECP

At 9 months and further 3-monthly assessments

Complete response: taper/stop ECP Partial response: continue one cycle per month until maximal response or stopped corticosteroid then taper/stop

If > 50% reduction of corticosteroid dose but less than partial response: reduce to one cycle per month and reduce immunosuppressant as tolerated

If no further response from previous 3 months or progressive disease: taper/stop ECP

PERMIS D'IMPRIMER

THÈSE DE Mademoiselle LANOISELEE  
Stéphanie

Vu, le Directeur de thèse



Vu, le Président du jury de thèse



Vu, le Doyen de la  
Faculté de Médecine  
d'ANGERS



Professeur I. RICHARD

Vu et permis d'imprimer

T4\_FORM\_permis\_imprimer[1].DOC



## PHOTOCHIMIOTHERAPIE EXTRA-CORPORELLE: ANALYSE DESCRIPTIVE DES PATIENTS TRAITES ENTRE MARS 2010 ET DECEMBRE 2012 AU CHU D'ANGERS

### RESUME

La photochimiothérapie extra-corporelle (PEC) est une thérapie cellulaire reposant sur l'association d'une chimiothérapie (8-méthoxypsoralène) photoactivée (UV-A) et d'une technique de d'aphérèse qui induit une immunomodulation plutôt qu'une immunosuppression. Ses principales indications sont le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) et les lymphomes cutanés T (LCT).

Nous décrivons rétrospectivement les patients traités par PEC depuis la disponibilité du traitement au CHU d'Angers. Vingt-trois patients ont été traités entre mars 2010 et décembre 2012. La première indication était la GvHD (18 patients). Deux patients ont été traités pour LCT, un patient pour un lichen plan érosif et deux patients dans le cadre d'une transplantation rénale. La tolérance à la PEC a été très satisfaisante et aucun effet indésirable sévère n'a été observé. Chez les patients atteints de GvHD, une amélioration clinique a été observée dans 61,5% des cas chez les patients. La corticothérapie a été réduite de façon significative chez les patients répondeurs. Aucun facteur prédictif de la réponse au traitement n'a été mis en évidence.

Notre travail nous a permis d'analyser nos pratiques depuis l'initiation de la PEC. Globalement, nos pratiques et nos résultats semblent conformes aux recommandations et données existantes. Ce travail met en avant la nécessité d'entamer une réflexion autour du choix de l'abord vasculaire nécessaire à l'initiation du traitement. En dehors des situations consensuelles (GvHD et LCT), l'indication de PEC devrait d'intégrer dans des protocoles d'étude ou après élaboration d'une stratégie de soins. Ainsi, le développement de la PEC au sein de notre centre nécessite le maintien d'une cohésion pluridisciplinaire.

### MOTS-CLES

- Photochimiothérapie extra-corporelle
- Maladie du greffon contre l'hôte
- Lymphome cutané T
- Transplantation rénale
- Rejet de greffe rénale