



# Université de Poitiers Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2021

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
(décret du 25 novembre 2016)**

présentée et soutenue publiquement  
le 25 juin 2021 à Poitiers  
par **Johanne LIBERATORE**

**Usage de la photochimiothérapie extracorporelle dans les maladies auto-immunes**  
**Revue systématique de la littérature**

## COMPOSITION DU JURY

**Président** : Monsieur le Professeur Pascal ROBLOT

**Membres** : Monsieur le Professeur Jean-Marc GOMBERT

Docteur Christine GIRAUD

Docteur Mickaël MARTIN

Docteur Mathieu PUYADE

**Directeur de thèse** : Docteur Mathieu PUYADE

Le Doyen,

Année universitaire 2020 - 2021

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en disponibilité**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation

- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie (**retraite 01/03/2021**)
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

### Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique (**en mission 2020/21**)
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie (**en cours d'intégration PH**)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (**en mission 1 an à c nov.2020**)
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (**en dispo 1 an**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

### Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

### Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

#### **Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

#### **Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

#### **Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié

#### **Professeurs émérites**

- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

#### **Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## **REMERCIEMENTS**

Je remercie Docteur Mathieu PUYADE pour son inspiration, son encadrement tout au long de cette thèse et sa disponibilité. Merci de m'avoir fait découvrir ce sujet passionnant.

Je remercie Monsieur le Professeur Pascal ROBLOT de me faire l'honneur de présider cette thèse. Merci pour votre enseignement au cours des quatre dernières années, et pour m'avoir permis de compléter ma formation à l'Hôpital Cochin.

Je remercie Monsieur le Professeur Jean-Marc GOMBERT de me faire l'honneur d'être membre du Jury de cette thèse.

Je remercie Docteur Mickaël MARTIN de me faire l'honneur d'être membre du Jury de cette thèse. Merci pour ta bienveillance envers l'ensemble des internes du service.

Je remercie chaleureusement Docteur Christine GIRAUD de me faire l'honneur d'être membre du Jury de cette thèse. Merci pour votre pédagogie, votre disponibilité, et votre passion de la médecine que vous nous faites partager.

Je remercie l'ensemble des médecins du service de Médecine interne pour leur gentillesse et leur encadrement. C'est un plaisir de progresser dans un environnement où rigueur rime avec bonne humeur.

Je remercie Madame le Professeur France ROBLOT et l'ensemble du service de maladies infectieuses pour m'avoir initiée à cette passionnante discipline, et pour m'avoir encouragée dans mes débuts d'internat.

Je remercie Docteur Armel CHANEL, Docteur Bruno GOMBERT, et Docteur Claire MARTIN pour ce fabuleux début d'internat. Je n'aurais pu espérer meilleure équipe pour accompagner mes premiers pas.

Je remercie l'ensemble du service du Professeur Arnaud THILLE pour m'avoir initiée au monde de la réanimation. Merci de m'avoir appris à travailler avec rigueur et finesse.

Je remercie particulièrement le service d'hématologie du Professeur LELEU pour m'avoir accueillie dans leur équipe. Merci de m'avoir fait découvrir et progresser dans cette discipline qui restera ma seconde spécialité de cœur.

Je remercie l'ensemble du service du Professeur MOUTHON pour ce passionnant semestre passé en votre compagnie. Un grand merci au Professeur Benjamin Terrier de nous transmettre sa soif de progrès scientifique avec tant de pédagogie. Je remercie particulièrement nos chefs de clinique, qui n'ont rendu cet environnement que plus stimulant.

Je remercie toute l'équipe de Néphrologie de La Rochelle de m'accueillir actuellement dans leur service. C'est un plaisir de redécouvrir avec vous les joies de la néphrologie.

Je remercie l'ensemble des médecins que j'ai pu rencontrer au cours de mon parcours et qui ont participé à ma formation. Je remercie particulièrement le Professeur Rebibou et son équipe pour m'avoir transmis l'amour des pathologies de système. Merci de m'avoir guidée lors de la transition vers l'internat.

Je remercie avec émotion Docteur Pucelle et Docteur Zanetta qui sont pour moi des modèles d'inspiration dans l'exercice de la médecine.

Merci à tous les cointernes de Maladies infectieuses et Médecine interne, trop nombreux pour être cités individuellement, mais grâce à qui l'internat est parsemé de bons souvenirs.

Merci à tous les cointernes de réanimation, Roode, Antoine, Clément, Gaël, Guillaume, Yassine, pour ces bons moments passés avec vous.

Merci aux cointernes d'hématologie, Laura, Anthony, Arthur, Cécile et Florence, « ma deuxième famille ». Merci à Niels, que je cite volontairement maintenant et non plus haut, parmi mes amis.

Merci aux cointernes de Cochin, avec une pensée particulière pour Morgane avec qui le temps est passé trop vite ! A très bientôt en Mayenne ou ailleurs.

Merci ma Mylène d'amour, ma famille Picarde, d'être aussi rayonnante et de répandre ta bonne humeur partout où tu vas.

Merci à ma chère Roode, pour ces toutes ces parties de rigolade à en rire aux larmes, et parce qu'avec toi, 100 km ça n'use que les souliers.

Merci à ma géniale Isa, tu comptes parmi mes plus belles rencontres de l'internat.

Merci à Kevin et Maryam, parce que je n'aurais pu souhaiter de meilleurs cointernes pour les premières joies de l'internat.

Merci à François et Maryam pour ces soirées (pas très) diplomatiques.

Merci à tous les colocs : aux « coolocs », aux « canons de la tranchée », aux « rescapés », aux « frères d'armes » et « aux jeunes guerriers », pour ces inoubliables moments.

Merci à Clément et Florent. Hormis en coloc, je ne vous échangerai pour rien au monde !

Merci à Louis, Thomas, John, Julien, avec qui l'internat a démarré sur les chapeaux de roue !

Merci à mes amis Dijonnais, Claire, Mina, Coline, Marion, Ernest, Hugo, Toulla, et Agathe.

Merci à ma merveilleuse famille, qu'il est trop difficile de remercier en quelques lignes. Vous savez combien vous comptez pour moi. Merci pour votre soutien infailible durant toutes ces années.

Merci à mon si cher Quentin, pour qui des remerciements aussi longs que cet ouvrage ne seraient pas suffisants. A toutes nos prochaines « aventures ».

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>7</b>
<b>RÉSUMÉ .....</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>10</b>
1 UN MODELE VALIDE DE THERAPIE CELLULAIRE : L'AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES DANS LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE .....	11
2 PRESENTATION DE LA PHOTOCHEMIOETHERAPIE EXTRACORPORELLE .....	15
3 MECANISMES D'ACTION .....	18
3.1 Mécanismes généraux.....	18
3.2 Mécanismes physiopathologiques de la photochimiothérapie extracorporelle dans la maladie du « greffon vs hôte », en tant que modèle de rupture de la tolérance .....	20
4 INDICATIONS ACTUELLES DE LA PHOTOCHEMIOETHERAPIE EXTRACORPORELLE .....	22
4.1 Indication tumorale : Lymphome cutané à cellules T .....	22
4.2 Indication dans l'allo-immunité : Graft versus Host disease .....	23
4.3 Indication dans l'allo-immunité : Rejet de greffe d'organe .....	24
<b>METHODES.....</b>	<b>27</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>28</b>
1 SCLERODERMIE SYSTEMIQUE .....	29
2 LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE .....	33
3 SCLEROSE EN PLAQUES.....	35
4 APPLICATIONS DIVERSES.....	37
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>39</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>43</b>
<b>RÉFÉRENCES .....</b>	<b>45</b>
<b>RÉSUMÉ .....</b>	<b>54</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide Désoxyribonucléique
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group Index
BOS	Bronchiolitis obliterans syndrome (Syndrome de bronchiolite oblitérante)
CCL2	Chemokine Ligand 2
CCR7	Chemokine Receptor 7
CLAD	Chronic Lung Allograft Dysfunction (Dysfonction chronique de greffe pulmonaire)
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMN	Cellules mononuclées
CPA	Cellules présentatrices d'oxygène
CPT	Capacité pulmonaire totale
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CTCL	Lymphome à cellules T cutané
CTLA4	Cytotoxic-T-lymphocyte-Antigen 4 protein
CVF	Capacité vitale forcée
DLCO	Diffusion libre de CO <sub>2</sub>
EBMT	European group for Blood and Marrow Transplant
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
GVH	Graft-vs-Host disease (Maladie du greffon-vs-hôte)
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
HSCT	Hematopoietic stem-cell transplantation (Greffe de cellules souches hématopoïétiques)
IFN	Interferon
IL	Interleukine
LES	Lupus Erythémateux Systémique
MeSH	Medical Subject Headings
MF	Mycosis Fungoïde
MOP	Methoxyypsoralen
NK	Natural Killer

PCE	Photochimiothérapie extracorporelle
PMN-MDSC	Polymorphonuclear Myeloid-derived suppressors cells
PUVA	Psoralen-UVA (thérapie)
SEP	Sclérose en plaques
SIS	Systemic lupus erythematosus Index Score
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (Score d'activité du lupus érythémateux systémique)
SS	Syndrome de Sézary
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumor Necrosis Factor
UVA	Rayons Ultraviolet

## RÉSUMÉ

**Contexte :** La Photochimiothérapie extra-corporelle (PCE) est une technique de thérapie cellulaire indiquée dans le traitement des lymphomes T cutanés, de la maladie greffon-vs-hôte (GVH), et du rejet de greffe d'organe solide. Elle n'est pas validée dans le traitement des maladies auto-immunes mais a fait l'objet d'études préliminaires. Son indication dans la sclérodermie, la sclérose en plaques, ou dans certaines pathologies dermatologiques est à l'étude.

**Objectif :** Réaliser une revue de la littérature de l'utilisation de la PCE dans les maladies auto-immunes afin de questionner sa place dans la stratégie thérapeutique.

**Méthode :** Nous avons identifié les publications répondant aux termes « Autoimmune Disease » AND « Photopheresis » et « Systemic Sclerosis » AND « Photopheresis » dans la base de données PubMed.

**Résultats :** La PCE montre des résultats intéressants dans les atteintes cutanées de la sclérodermie systémique en association aux traitements conventionnels, et serait bénéfique dans le traitement de la sclérose en plaques réfractaire aux traitements immunosuppresseurs actuels. Enfin, des observations ont été rapportées concernant l'efficacité de la PCE dans le LES, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, et certaines pathologies dermatologiques.

**Conclusion :** La PCE montre des résultats prometteurs dans la stratégie de prise en charge des maladies auto-immunes telles que la sclérodermie, la sclérose en plaques, et certaines pathologies dermatologiques. Son utilisation est bien tolérée et ne semble pas exposer le patient aux effets indésirables classiques des thérapies immunosuppressives actuelles, et notamment au risque infectieux. Des essais cliniques complémentaires sont nécessaires pour valider son efficacité et sa tolérance.

**MOTS CLÉS :** Photochimiothérapie extracorporelle, maladies auto-immunes, Graft-versus-Host disease, lymphome T cutané, rejet de greffe d'organe.

## **INTRODUCTION**

L'utilisation des thérapies cellulaires dans le traitement des maladies auto-immunes est aujourd'hui admise. L'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en est le modèle le plus connu et son efficacité dans la sclérodémie systémique a été largement démontrée. Ces données amènent à questionner la place de la photochimiothérapie extra-corporelle (PCE), autre technique de thérapie cellulaire, dans le traitement des maladies auto-immunes. Cette technique consiste à prélever par aphaérèse les cellules mononuclées du sang et à les irradier à la lumière UVA en présence d'un photo-activateur, le 8-méthoxypsoralen (8-MOP), avant de les réinjecter au patient. Le mécanisme d'action, incomplètement élucidé, implique un processus de photodestruction leucocytaire, la maturation de cellules dendritiques tolérogènes, et la prolifération de lymphocytes T régulateurs. La PCE induirait une immunomodulation spécifique de la réponse immunitaire sans immunosuppression générale du système immunitaire.

Son utilisation est reconnue et indiquée en traitement adjuvant du lymphome T cutané, de la maladie du « greffon-vs-hôte » (GVH) aigüe ou chronique après échec de la corticothérapie, ou dans le rejet de greffe d'organe solide. La place de cette technique dans le traitement des maladies auto-immunes n'est pas entièrement validée mais a fait l'objet d'études préliminaires.

L'objectif de ce travail est de synthétiser l'ensemble des données de la littérature concernant l'utilisation de la PCE dans les maladies auto-immunes, ses effets indésirables, les protocoles d'administration choisis, afin de questionner sa place dans l'arsenal thérapeutique.

# 1 Un modèle validé de thérapie cellulaire : l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la sclérodémie systémique

L'autogreffe de CSH est un modèle de thérapie cellulaire qui consiste en la réinjection autologue des cellules souches du patient après une immunosuppression intense par différentes procédures de chimiothérapies avec ou sans sérum anti-lymphocytaire, permettant ainsi l'éradication des cellules auto-réactives et la réinitialisation d'un système immunitaire naïf. Durant les 12-18 mois post autogreffe, le système immunitaire fait l'objet d'une reconstitution immunologique complète, avec réémergence de cellules T et B régulatrices, permettant d'acquérir un nouveau répertoire immunologique et d'induire une tolérance de novo<sup>1</sup>.

L'autogreffe de CSH procède à la destruction de la population auto-immune, la récupération des lymphocytes Treg fonctionnels, la reconstitution d'un répertoire T plus large d'origine thymique, et d'un nouveau répertoire B.

Par son mécanisme de réinitialisation du système immunitaire, ce modèle de thérapie cellulaire, connu depuis longtemps dans certaines maladies hématologiques, telles que le myélome multiple ou le lymphome<sup>2</sup>, a prouvé son efficacité dans certaines maladies auto-immunes, notamment la sclérodémie systémique<sup>3-6</sup>, le lupus érythémateux systémique (LES)<sup>7</sup>, la sclérose en plaques (SEP)<sup>8,9</sup>, ou la maladie de Crohn<sup>10</sup>.

On dénombre dans le monde environ 4500 autogreffes de CSH réalisées dans le cadre de maladies auto-immunes, dont 2200 en Europe, 1000 aux États-Unis et environ 1000 en Asie. L'indication principale en France reste la sclérodémie systémique, avec plus de 100 patients traités depuis 1996<sup>11</sup>.

Trois essais ont démontré la supériorité de l'autogreffe de CSH par rapport au traitement standard par Cyclophosphamide dans les formes sévères et précocement graves de sclérodémie systémique.

- ASSIST<sup>3</sup> est un essai de phase II, ouvert, randomisé, publié en 2011, regroupant 19 patients atteints de sclérodémie systémique cutanée diffuse avec atteinte d'organe. Sur les 19 patients randomisés, 10 ont bénéficié de l'autogreffe de CSH, et 9 ont reçu le traitement standard par Cyclophosphamide 1g/m<sup>2</sup> mensuel pendant 6 mois. Les résultats ont montré une amélioration chez la totalité des patients autogreffés à un an, contre une progression de

la maladie chez 8 des contrôles, parmi lesquels 7 ont été secondairement traités par autogreffe de CSH.

- L'essai ASTIS<sup>4</sup>, publié en 2014, est un essai européen multicentrique randomisé ouvert de phase III, en groupes parallèles, comparant l'autogreffe de CSH versus 12 cures mensuelles de Cyclophosphamide à la dose de 750mg/m<sup>2</sup>. Le critère de jugement principal était la survenue d'évènements (décès ou insuffisance d'organe) et la mortalité globale, sur une durée médiane de suivi de 5,8 ans. La procédure utilisée dans cet essai consiste à réinjecter au patient les cellules souches périphériques CD34+ après un conditionnement du patient par Cyclophosphamide et sérum anti-lymphocytaire. Les résultats ont montré un net bénéfice en faveur de l'autogreffe de CSH sur le long terme (diminution globale de la mortalité, amélioration du Score de Rodnan, récupération de la CVF et de la CPT, amélioration des scores de qualité de vie), au prix d'une mortalité et d'une survenue d'évènements plus importantes au cours de la première année. Les auteurs estiment la mortalité attribuée au traitement à 10,7% dans la première année. Cette mortalité précoce est attribuée aux atteintes infra-cliniques de la sclérodémie systémique, décompensées par la toxicité du lourd traitement accompagnant l'autogreffe de CSH (cardiopathies au Cyclophosphamide notamment). Actuellement cette mortalité liée à la procédure a été améliorée à 6.25 %<sup>12</sup> grâce à un bilan pré-thérapeutique plus complet, notamment au niveau cardiaque<sup>13</sup>.
- L'essai SCOT<sup>5</sup>, publié en 2018, est un essai multicentrique randomisé ouvert, initialement de phase III puis transformé en phase II devant des difficultés de recrutement, comparant l'autogreffe de CSH au traitement standard par Cyclophosphamide mensuel, à la dose de 500 mg/m<sup>2</sup> le premier mois, puis 11 perfusions mensuelles de 750mg/m<sup>2</sup>, chez 75 patients atteints de sclérodémie systémique sévère (Score de Rodnan moyen à 30, DLCO moyenne à 53%, atteinte pulmonaire chez 97% des patients). Dans cet essai, les auteurs ont choisi une technique « myéloablative », incluant une irradiation lymphoïde totale avant réinjection des cellules souches CD34+. Les résultats confirment ceux de l'essai ASTIS, avec une amélioration significative de la mortalité globale, du délai avant survenue d'un évènement, du score de Rodnan et des scores de qualité de vie. La mortalité liée à l'autogreffe de CSH apparaît inférieure dans cet essai, estimée à 6% à 72 mois, et est attribuée à une meilleure sélection des patients (indemnes de cardiopathie ou d'HTAP).

D'après les recommandations de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire<sup>11</sup>, les indications de l'autogreffe de CSH dans la sclérodémie systémique restent limitées aux patients majeurs et de moins de 65 ans, atteints d'une sclérodémie systémique cutanée diffuse ou limitée, avec une durée de la maladie depuis le premier symptôme (en dehors du Syndrome de Raynaud) estimée à :

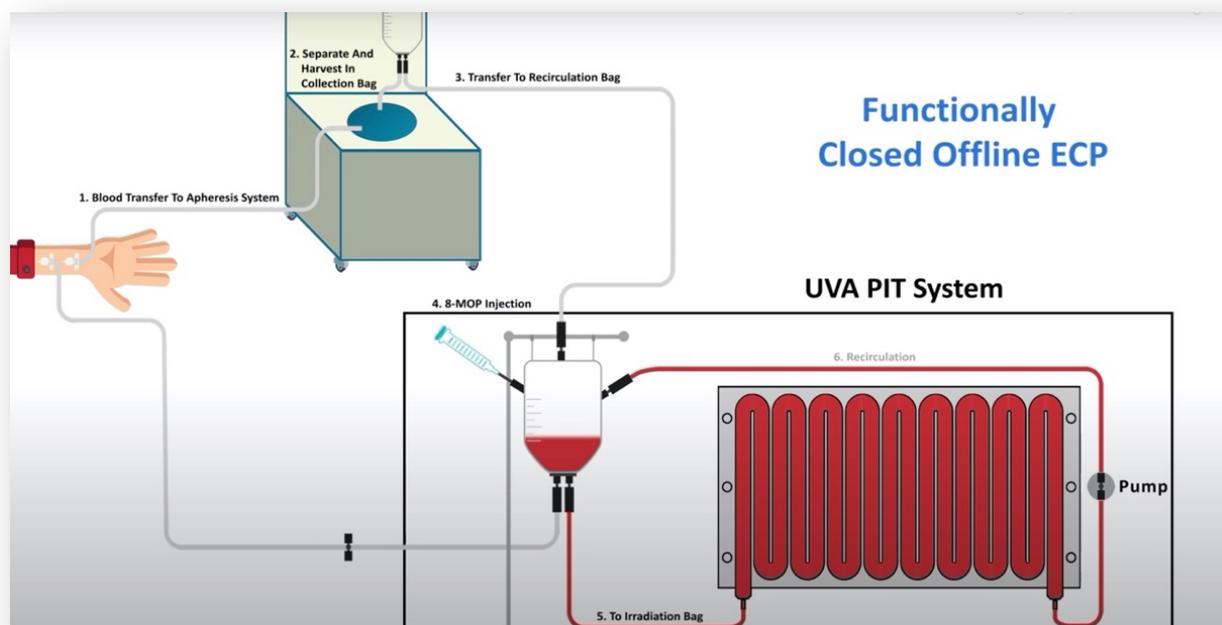
- moins de 2 ans avec score mRSS supérieur à 20, et présence d'une atteinte du tronc
- moins de 5 ans avec score mRSS supérieur à 15, et présence d'une atteinte viscérale significative
- moins de 5 ans avec score mRSS inférieur à 14 et avec atteinte pulmonaire sévère évolutive.

L'autogreffe de CSH a ainsi été approuvée par l'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplant)<sup>14</sup> comme traitement de première intention chez les patients avec sclérodémie systémique sévère ou rapidement progressive (preuve de grade 1), puis approuvée par l'EULAR (European League Against Rheumatism)<sup>15</sup> et la Société américaine de greffe de moëlle<sup>16</sup>.

Une étude de cohorte NISSC-1 en vie réelle conduite par l'EBMT<sup>12</sup> a confirmé l'efficacité et la sécurité de l'autogreffe de CSH dans cette indication. Quarante-vingts patients soumis à une première aHSCT entre décembre 2012 et février 2016 ont été inclus dans cette étude multicentrique observationnelle. A 2 ans, la survie sans progression était de 81,8%, la survie globale de 90%, la réponse à 88,7% et l'incidence de progression de 11,9%. 119 évènements indésirables, principalement infectieux (agranulocytose fébrile (n=25), pneumonies (n=8), réactivations virales (n=26)) ont été dénombrés dans les 3 premiers mois de traitement. La mortalité sans rechute à 100 jours était de 6,25% (IC95%, 2,3-13) (n=5), avec 4 décès secondaires à un évènement cardiologique, dont 3 attribuables à la toxicité du Cyclophosphamide. Le score de Rodnan modifié et la CVF s'amélioraient significativement au cours du temps. L'incidence de progression de la maladie était de 6,3% à 1 an, et 11,9 % à 2 ans. Un score de Rodnan modifié >24 et un âge plus avancé étaient associés à un taux de survie sans rechute plus faible. La sélection CD34+ était associée à une meilleure réponse thérapeutique.

En conclusion, à ce jour, les indications de l'autogreffe de CSH dans la sclérodermie systémique restent très restreintes et n'ont été étudiées que chez un pourcentage minime de patients. Les résultats sur la mortalité globale et l'amélioration des scores de qualité de vie sont probants sur le long terme, mais avec une mortalité précoce élevée, en partie liée aux toxicités des thérapeutiques utilisées dans le conditionnement pré-greffe. L'autogreffe de CSH reste à ce jour le seul traitement modifiant l'histoire naturelle de la maladie.

## 2 Présentation de la photochimiothérapie extracorporelle



**Figure 1 : Procédure de photochimiothérapie extracorporelle (système clos)**

Image tirée du site <https://pitsystem.eu/photopheresis/> le 23 mai 2021

1 : Transfert du sang du patient au système d'aphérèse ; 2 : Séparation et recueil des cellules mononuclées ; 3 : Transfert de la suspension dans la poche de recueil ; 4 : Injection du 8-MOP ; 5 : transfert de la suspension dans la chambre de photoactivation ; 6 : Transfusion des cellules traitées irradiées au patient

La photochimiothérapie extracorporelle (PCE) est une technique de thérapie cellulaire élaborée dans les années 1980 par Edelson et al.<sup>17</sup> pour le traitement de patients atteints de lymphomes cutanés T. Cette technique consiste à prélever par aphérèse les cellules mononuclées (CMN) du sang, puis à les réinjecter au patient après irradiation à la lumière UVA en présence d'un photoactivateur, le 8-méthoxypsoralen (8-MOP).

La PCE fait actuellement appel à deux techniques, l'une américaine (Therakos, Johnson & Johnson, Pennsylvanie, États-Unis), l'autre française (Theraflex-ECP, Maco-Pharma, France). Dans les deux cas, trois phases importantes se succèdent : le prélèvement des CMN par leucaphérèse, l'irradiation du concentré leucocytaire en présence de 8-MOP, puis la réinjection (autotransfusion) des CMN traitées au patient.

La technique américaine en « système clos » (**Figure 1**) utilise un dispositif ayant à la fois la fonction de séparation de cellules à flux discontinu, et la fonction d'irradiation par UVA. Ce système est connecté au patient durant l'ensemble de la procédure et a l'avantage d'être déplaçable au lit du malade. Après prélèvement et centrifugation du sang du patient, le sang

enrichi en leucocytes et le plasma sont collectés dans la chambre de photoactivation, tandis que les globules rouges et l'excédent de plasma sont directement retournés au patient. Ce cycle de collecte est répété 3 à 6 fois. La solution contenant le 8-MOP est injectée dans la poche de collecte puis irradiée aux rayons UVA (1-2 J/cm<sup>2</sup>). Les cellules photoactivées sont ensuite réinjectées au patient<sup>18</sup>. La procédure a été améliorée au cours du temps. Le 8-MOP, autrefois administré per os, est actuellement disponible sous une forme hydrosoluble et injecté directement dans la poche de collecte, permettant de réduire les fluctuations plasmatiques inter-individuelles et les effets secondaires dus à son absorption per os<sup>19</sup>.

À l'opposé, les trois phases de la procédure sont dissociées dans le dispositif français. La collecte des CMN est effectuée dans un premier temps sur un séparateur de cellules à flux continu permettant une extraction plus importante des cellules mononuclées (avec une pureté >90 %) et une contamination minimale en globules rouges (Hématocrite <2 %). Le 8-MOP est injecté dans cette suspension à une concentration de 200 ng/mL, puis l'ensemble est placé dans un appareil d'irradiation UVA, pour une durée établie par l'appareil en fonction de l'hématocrite de la suspension cellulaire. Les cellules irradiées sont aussitôt réinjectées au patient<sup>18</sup>. Le patient doit en général se déplacer sur le site de cytophérèse et d'irradiation. Le système ouvert permet d'augmenter le nombre de cellules traitées, mais comporte un risque de contamination microbienne pendant la procédure<sup>20</sup>.

La durée moyenne d'une séance de PCE est de 3 heures. Son coût est estimé à 1200 euros par séance avec le système clos. Malgré l'absence d'évaluation économique précise pour le système ouvert (l'appareillage n'étant pas spécifique à la technique de PCE), cette approche est reconnue comme étant la moins coûteuse, puisqu'il n'est pas nécessaire d'acquérir le séparateur de cellules et l'irradiateur, fréquemment disponibles au niveau des Établissements Français du Sang<sup>21</sup>.

Cette procédure est généralement très bien tolérée. Des effets indésirables peu graves ont été rapportés, à type de céphalées, légère hypotension, fièvre à la réinjection des cellules, douleurs abdominales, réduction transitoire du nombre des plaquettes et de l'hémoglobine, mais ne nécessite généralement pas d'interruption de traitement<sup>22</sup>. En outre, ses effets bénéfiques immunomodulateurs ne s'accompagnent pas d'une augmentation des infections et du risque de rechutes, complications habituellement retrouvées avec les immunosuppresseurs<sup>23</sup>. Elle est cependant contre indiquée en cas de grossesse, d'allergie au méthoxypsoralen, d'antécédent d'aphakie (en raison du risque accru de dommages rétiens en l'absence de cristallin). Son

risque carcinogène n'est pas établi, mais une surveillance active en cas d'antécédent de carcinome basocellulaire est nécessaire.

### 3 Mécanismes d'action

#### 3.1 Mécanismes généraux

La physiopathologie reste encore aujourd'hui mal élucidée. Elle implique notamment un processus de photodestruction leucocytaire, la maturation de cellules dendritiques tolérogènes, et la prolifération de lymphocytes T régulateurs. En effet, l'injection de cellules pré apoptotiques entraînerait la libération de cytokines anti-inflammatoires responsables de façon non spécifique d'effets cliniques. Plus précisément, les cellules traitées (incluant le clone T pathogène) entrant en apoptose, seraient phagocytées par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) qui pourraient présenter des néo antigènes induits par le traitement, et ainsi induire une immunité spécifique en favorisant la génération de lymphocytes « régulateurs » pouvant contrôler négativement les clones T pathogènes<sup>21</sup>.

L'hypothèse d'une immunomodulation des clones T pathogènes par la PCE expliquerait que cette technique de thérapie cellulaire soit efficace dans les pathologies impliquant un dysfonctionnement du système immunitaire :

- en situation autologue : pathologies tumorales (lymphome T cutanés, première utilisation de la PCE) ou auto-immunes (sclérodémie systémique),
- ou allogénique : rejet de greffe d'organe solide, GVH après greffe de CSH<sup>18</sup>.

L'administration de PUVA (Psoralen associé aux rayons UVA) entraîne des dommages sur l'ADN cellulaire après pénétration des lymphocytes, par intercalage du Psoralen entre les bases ADN, puis par création de liaisons entre ces bases, sous l'effet du rayonnement UVA. La réplication et la transcription génique sont ainsi inhibées, entraînant un arrêt de prolifération des cellules traitées puis leur apoptose<sup>24</sup>. Les corps apoptotiques lymphocytaires induits par la PCE peuvent être phagocytés par les monocytes-macrophages, qui vont présenter les fragments antigéniques, déclenchant ainsi une réponse immunitaire spécifique et tolérogène<sup>24</sup>. La proportion de lymphocytes T traités est faible, de l'ordre de 5 à 10%<sup>25</sup> suggérant que l'apoptose n'est pas le seul mécanisme impliqué dans la modulation du système immunitaire lors du traitement par PCE. Les monocytes répondent davantage à un processus de différenciation qu'à une apoptose, et expriment des marqueurs de surface tels que CD83, X-11,  $\alpha$ -V, beta- V, ou CD1a<sup>26</sup>.

Les cellules dendritiques, après phagocytose des corps apoptotiques et expression à leur surface des antigènes dérivant de ces cellules apoptotiques, se différencient en CPA dites « tolérogènes », qui surexpriment les molécules de CMH II, et diminuent l'expression des molécules de costimulation CD80, CD86, CD83<sup>27</sup> diminuant ainsi leur capacité à stimuler la réponse immunitaire et induisant un état de tolérance. Une fois différenciées en CPA tolérogènes, celles-ci présentent les antigènes des cellules apoptotiques aux cellules T CD4+ naïves. Ce processus, appelé « trans immunisation », entraîne la différenciation des cellules T CD4+ naïves en cellules T régulatrices (Treg)<sup>28, 29</sup>, inhibant l'activité des lymphocytes Th1 et Th17. Ces lymphocytes Treg produisent des cytokines anti-inflammatoires telles que l'interleukine 10 (IL-10), et inhibent la sécrétion d'autres cytokines pro inflammatoires<sup>30, 31</sup>.

Par ailleurs, la présentation antigénique des corps apoptotiques des lymphocytes tumoraux induirait une réponse lymphocytaire cytotoxique spécifique médiée par une réponse CD8+ clonotypique anti tumorale (cellules T CD8+ spécifiques des clones T pathologiques, soit un mécanisme comparable à celui d'une vaccination par les cellules T leucémiques)<sup>32</sup>.

Ces phénomènes contribuent à rééquilibrer le phénotype lymphocytaire initial vers un profil Th2 ou Th1 selon la pathologie traitée (Th1 dans les maladies auto-immunes et la réaction du greffon contre l'hôte ; Th2 dans les lymphomes de Sézary)<sup>33</sup>.

Certaines études chez les patients atteints de GVH ont montré que la PCE favorisait la production d'un sous type de cellules de l'immunité innée : les neutrophiles MDSCs (PMN-MDSCs), cellules immunosuppressives dérivant du contingent myéloïde ayant la capacité d'inhiber la prolifération cellulaire T<sup>34</sup>.

Bien que les mécanismes physiopathologiques de la PCE ne soient pas totalement élucidés, certains aspects en sont aujourd'hui bien connus, tels que l'induction de lymphocytes Treg. Ainsi, son mode d'action correspond davantage à une immunomodulation spécifique de la réponse immune qu'à une immunosuppression générale du système immunitaire. Une meilleure connaissance de la physiopathologie reste nécessaire afin d'optimiser son utilisation.

### 3.2 Mécanismes physiopathologiques de la photochimiothérapie extracorporelle dans la maladie du « greffon vs hôte », en tant que modèle de rupture de la tolérance

La physiopathologie de la GVH implique à la fois l'immunité innée et l'immunité acquise, selon un modèle à 3 phases<sup>35</sup>. Durant la 1<sup>ère</sup> phase, le conditionnement par chimiothérapie à fortes doses provoque à l'hôte des dommages tissulaires, qui sécrètent des cytokines inflammatoires et d'autres médiateurs chimiques, augmentant ainsi l'expression des molécules du CMH et des molécules de co-stimulation par les CPA. Tous ces changements aboutissent à une activation des CPA. Lors de la 2<sup>nde</sup> phase, les cellules T matures du donneur reconnaissent les allo-antigènes présentés par ces CPA et se différencient en un type Th1 ou Th2. Chacun de ces types cellulaires possède des cibles particulières dans l'organisme et est responsable de diverses manifestations cliniques. Au cours de la 3<sup>ème</sup> phase de la GVH, les cellules effectrices migrent vers les organes cibles et provoquent leur destruction. Cette migration est possible grâce aux molécules d'adhérence, et aux chémokines produites lors du conditionnement. Elle s'accompagne également d'un recrutement d'autres cellules effectrices telles que les cellules NK capables de provoquer de nouvelles lésions tissulaires.

Les travaux d'Agnès Yip-Fa<sup>36</sup> ont porté sur des populations immunorégulatrices susceptibles d'être impliquées dans l'efficacité de la PCE chez des patients atteints de GVH chronique, et notamment sur les lymphocytes Treg et les lymphocytes INKT.

Les lymphocytes Treg inhibent l'activation des cellules T et sont les principaux effecteurs de la « tolérance active ». Il a été montré que l'utilisation prophylactique de la PCE sur modèle murin favorisait, par la génération de signaux pro-apoptotiques, l'expression des lymphocytes Treg, induisant eux même une hausse des lymphocytes T associés aux antigènes 4 (CTLA4) (impliqués dans les mécanismes inhibiteurs de la réponse immunitaire)<sup>37</sup>. Les résultats d'Agnès Yip-Fa<sup>36</sup> ont confirmé la présence de ces Treg chez des patients atteints de GVH sévère, mais avec une perte de l'expression de CCR7 (marqueur des lymphocytes T contribuant à la recirculation dans les organes lymphoïdes secondaires), engendrant une altération fonctionnelle et une perte de la capacité à pénétrer dans les sites où a lieu l'initiation de la réponse allogénique à l'origine de la GVH. Ses travaux ont également pu montrer une diminution paradoxale des Treg et de leur expression de CCR7 après traitement par PCE, quelle que soit la réponse au traitement. Ceci suggère que l'impact des Treg dans le maintien de la

tolérance dans l'allogreffe de la CSH n'est pas liée au nombre de Treg circulants, mais plutôt à leur capacité à recirculer dans les tissus cibles de la réponse allogénique.

Les lymphocytes iNKT exercent quant à eux une action tolérogène envers des alloantigènes en participant à une atténuation de la GVHD par un mécanisme dépendant de l'IL-4. L'allogreffe de CSH perturbe l'homéostasie des lymphocytes iNKT circulants, avec une diminution de leur nombre, mais également une perte de leur capacité à proliférer. Ces pertes quantitatives et fonctionnelles peuvent être corrigées par un traitement par PCE (9 mois dans l'étude), concomitantes d'une amélioration clinique des patients.

Denney & al.<sup>38</sup> ont montré que le taux de lymphocytes Treg augmentait significativement à 6, 9, et 12 mois post PCE, mais n'était pas associé à une amélioration clinique de la GVH.

L'équipe de Franklin et al.<sup>39</sup> s'est intéressée aux effets de la PCE sur les neutrophiles. Une analyse menée chez des patients atteints de GVH chronique a montré que la PCE engendrait sur les neutrophiles une majoration de leur apoptose ainsi qu'une perte de leur fonction, parmi ceux non apoptosés. Par leur capacité de clivage cytokinique et de production d'Arginase-1, les neutrophiles sont capables d'influencer l'activation lymphocytaire T, et donc de contribuer à la pathogénicité de la GVH. Les effets inhibiteurs de la PCE sur l'activité inflammatoire des neutrophiles engendrent une production moindre des cytokines CXCL8 et CCL4, respectivement impliquées dans la GVH cortico-réfractaire et l'accumulation des cellules T alloréactives<sup>40</sup>. Il s'agit de la seule étude laissant supposer que l'action de la PCE sur le compartiment neutrophile semble contribuer à son efficacité.

## 4 Indications actuelles de la photochimiothérapie extracorporelle

### 4.1 Indication tumorale : Lymphome cutané à cellules T

Les lymphomes cutanés à cellules T (CTCL) constituent un groupe de proliférations néoplasiques lymphocytaires T, se caractérisant par des proliférations clonales infiltrant principalement la peau, n'atteignant les ganglions qu'à un stade avancé. Les principaux types de CTCL sont le Mycosis fungoïde (MF) (environ 50% des lymphomes cutanés non hodgkiniens) et le syndrome de Sézary (moins de 5% des lymphomes cutanés non hodgkiniens)<sup>41</sup>, le restant des lymphomes T cutanés (45%) constituant un groupe très hétérogène. Le Mycosis fungoïde évolue classiquement lentement, se caractérise par des plaques érythémateuses non infiltrées initialement, pouvant évoluer en lésions nodulaires et tumorales. Son taux de survie à cinq ans est compris entre 78 et 94%<sup>42</sup>. Le syndrome de Sézary est très rare mais son pronostic est sombre, avec une médiane de survie de 3 ans. Il est défini par une érythrodermie diffuse, avec néoplasie T circulante et une polyanédopathie<sup>18</sup>.

Parmi les différentes thérapeutiques disponibles (traitements locaux, PUVA thérapie, chimiothérapie, traitements immunomodulateurs), la PCE est aujourd'hui indiquée en 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement du MF ou SS de stade III ou IV, selon la classification révisée de l'EORTC<sup>26</sup>.

Dans ces indications, la PCE peut être utilisée seule ou comme thérapeutique adjuvante, en complément des stratégies thérapeutiques habituelles. Il a été démontré que la PCE, seule ou en combinaison avec certains immunomodulateurs tel que l'IFN $\alpha$ , apportait dans le SS et les formes érythrodermiques du MF un taux de réponse globale de 30 à 80 %, dont 14 à 25% sont des réponses complètes<sup>43</sup>. L'utilisation de la PCE aux stades précoces du LCCT reste controversée, et n'est à ce jour pas préconisée dans la plupart des recommandations. Cependant, le NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recommande l'utilisation de la PCE chez les patients de stade IA, IB, et IIA réfractaires aux traitements usuels<sup>26</sup>.

Certains facteurs prédictifs de réponse au traitement ont été identifiés. Un faible taux de cellules de Sézary ou de cellules T circulantes, une faible masse tumorale, un taux élevé de monocytes et d'éosinophiles et un faible ratio CD4/CD8 sont associés à une meilleure réponse au traitement<sup>44</sup>.

La périodicité du traitement recommandée est 1 cycle (correspondant à une séance de PCE par jour, sur 2 jours consécutifs) toutes les 2 semaines pour les 3 premiers mois, puis 1 cycle mensuel pour les procédures suivantes. Après 6 mois de traitement, selon la réponse, un espacement des séances de PCE peut être proposé. Un traitement de maintenance de minimum 2 ans est recommandé<sup>26</sup>.

Les mécanismes de la PCE dans le CTCL ne sont pas totalement élucidés, mais il semble qu'elle contribue au rétablissement de la balance Th1/Th2, à travers la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires de type Th1<sup>26</sup>. Ces cytokines engendreraient alors une réponse anti-tumorale contre le clone T leucémique, de profil Th2, pouvant représenter jusqu'à 90% des lymphocytes T périphériques<sup>36</sup>.

#### 4.2 Indication dans l'allo-immunité : Graft versus Host disease

L'allogreffe de CSH constitue un traitement curatif utilisé dans de nombreuses hémopathies malignes. Elle est également indiquée dans les aplasies médullaires, les hémoglobinopathies sévères, les déficits immunitaires congénitaux sévères<sup>18</sup>. Son action repose sur l'efficacité du conditionnement, sur le remplacement de la moelle du patient par un greffon sain de cellules souches hématopoïétiques, mais également sur une activité immunologique spécifique du greffon contre la pathologie, appelée effet « Graft versus Leukemia » (greffon versus leucémie)<sup>26</sup>.

La maladie du greffon contre l'hôte ou graft-versus-host disease (GVH) est l'une des réactions immunologiques qui, avec le rejet de greffe, peut accompagner la greffe de CSH. La GVH est une des complications principales de la transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Elle résulte de la reconnaissance d'alloantigènes du receveur par les lymphocytes T du donneur qui sont alors activés<sup>45</sup>.

La PCE a fait la preuve de son efficacité chez les patients avec GVH cutanée, muqueuse, ou hépatique, sans pour autant limiter son utilisation pour les autres atteintes.

La PCE est indiquée en traitement de seconde ligne chez les patients atteints de GVH chronique corticorésistante, corticodépendante, en cas d'intolérance à la corticothérapie, de complications infectieuses récurrentes ou en cas de risque élevé de rechute. Elle est contre indiquée en cas de

leucopénie <1 G/L, intolérance au Methoxsalen, à l'héparine ou aux produits citratés, et une instabilité hémodynamique. Dans la GVH aigüe, elle est indiquée en traitement adjuvant de seconde ligne en cas d'échec de la corticothérapie (à la dose de 2mg/Kg/jour), défini par la progression de la GVH aigüe après 3 jours de traitement, ou par une réponse insuffisante après 7 jours de traitement<sup>26</sup>.

Dans la GVH chronique, il est recommandé de pratiquer 1 cycle de PCE de manière hebdomadaire durant les 3 premiers mois, suivi d'un cycle bi mensuel. La périodicité du traitement dépend principalement du grade de sévérité de la GVH et de la réponse au traitement. Dans la GVH aigüe, la PCE est pratiquée de manière plus intensive à l'initiation du traitement, à raison de 2 à 3 cycles par semaines. Le traitement de maintenance n'ayant pas fait la preuve de son efficacité, il est recommandé d'interrompre le traitement après obtention d'une rémission complète<sup>26</sup>.

La PCE permet dans ces indication une amélioration des scores cutanés pour la GVH aigüe ou chronique, avec atteintes cutanéomuqueuse et hépatique associées. La réponse est précoce dans les premières semaines de traitement pour la GVH cutanée aigüe, souvent plus tardive (quelques mois) dans la GVH cutanée chronique. La PCE est également un traitement d'épargne du traitement immunosuppresseur, puisqu'elle permet d'en réduire les posologies<sup>18</sup>.

### 4.3 Indication dans l'allo-immunité : Rejet de greffe d'organe

#### *4.3.1 Rejet de greffe pulmonaire*

Les rejets aigus de greffe pulmonaire touchent 50 à 70% des transplantés lors de la 1<sup>ère</sup> année<sup>18</sup> et sont prédictifs de la survenue de défaillance chronique du greffon (CLAD, Chronic Lung Allograft Dysfunction), dont la forme la plus fréquente est le « Syndrome de Bronchiolite Oblitérante » (BOS, Bronchiolitis Obliterans Syndrome). Concernant 30 à 60% des transplantés, cette complication est à l'origine d'une insuffisance respiratoire chronique obstructive irréversible, et d'une lourde morbidité avec une médiane de survie de 2 à 4 ans<sup>18</sup>. En l'absence de traitement curatif, l'approche thérapeutique vise à freiner l'évolution de la maladie, et consiste en l'association de corticoïdes à fortes doses, d'immunosuppresseurs, et/ou d'anticorps mono- et poly-clonaux. Une minorité de patients présente une atteinte bronchiolaire caractérisée par une infiltration neutrophile, sensible au traitement par Azithromycine<sup>46</sup>.

Plusieurs études prospectives monocentriques<sup>47-49</sup> ont rapporté une efficacité de la PCE dans le traitement des BOS réfractaires, permettant une diminution du déclin des fonctions respiratoires après seulement 3 mois de traitement. Environ 50% des patients amélioraient ou stabilisaient leur fonction respiratoire et présentaient une différence significative en termes de survie. Les facteurs de risque de non-réponse au traitement étaient une apparition tardive (après 3 ans) de la BOS en post transplantation, un déclin rapide de la fonction respiratoire au diagnostic de BOS, la sévérité de la BOS<sup>49</sup>. Les mécanismes par lesquels la photophérèse améliore la BO demeurent largement inconnus.

Dans l'ensemble des cas rapportés, la PCE était bien tolérée et n'a conduit à aucune interruption de traitement. Une étude américaine prospective randomisée de grande taille (974 patients) comparant le traitement par PCE vs thérapie immunosuppressive standard chez les patients avec une BOS nouvellement diagnostiquée ou réfractaire, est en cours (clinicaltrials.gov, identifier : NCT02181257).

D'après les dernières recommandations, PCE est indiquée en cas de CLAD, les patients atteints de forme obstructive semblant mieux répondeurs que ceux avec forme restrictive. Elle semble montrer des résultats prometteurs dans le traitement des rejets cellulaires récurrents, ou en traitement de seconde intention des rejets humoraux, mais elle n'a pas fait la preuve de son efficacité. L'utilisation de la PCE à visée prophylactique fait actuellement l'objet de recherches<sup>50</sup>.

La PCE est indiquée à raison de 1 cycle (une séance de PCE sur 2 jours consécutifs) toutes les 2 semaines pendant 3 mois, et peut être espacée à tous les mois ou 2 mois en cas d'amélioration ou stabilisation des paramètres de spirométrie<sup>50</sup>.

#### 4.3.2 *Rejet de greffe cardiaque*

Malgré les traitements préventifs, le rejet de greffe concerne 50% des patients, de sévérité variable, et reste une cause importante de mortalité précoce post transplantation cardiaque (cause de 30% des décès en 5 ans). Le rejet aigu est le plus commun, survenant régulièrement dans la première année suivant la greffe (1 à 3 épisodes en moyenne)<sup>51</sup>. Les rejets aigus corticorésistants, ou récurrents exposent le patient à un risque de maladie vasculaire du greffon cardiaque et nécessitent une intensification thérapeutique du traitement antirejet (anticorps

monoclonaux, association d'immunosuppresseurs)<sup>18</sup>, induisant indéniablement un risque accru de complications infectieuses.

Diverses études<sup>52-55</sup> ont montré l'efficacité du traitement par PCE en association au traitement standard dans la prévention du rejet cardiaque, avec une diminution du risque de rejet à 6 mois, une diminution de la fréquence des épisodes de rejet, et de leur sévérité, sans majoration du taux de complications infectieuses. Par ailleurs, il a été rapporté que le traitement par PCE permettait une diminution des doses d'immunosuppresseurs, quelle que soit la combinaison.

Dans la majorité des cas, le traitement par PCE est pratiqué à raison de 2 séances sur 2 jours consécutifs par semaine, pendant 6 mois<sup>18</sup>.

Les données existantes sur l'efficacité de la PCE dans le rejet de greffe cardiaque sont issues d'études prospectives de petite taille avec des disparités importantes concernant les protocoles d'immunosuppressions utilisés. Cependant, la Société Internationale de Transplantation Cardiaque et Pulmonaire (ISHLT) recommande l'utilisation de la PCE pour le traitement des rejets cellulaires aigus réfractaires ou récurrents, selon un niveau de preuve B (efficacité bien établie par preuve/opinions d'experts, données issues de méta-analyses ou essais randomisés)<sup>50</sup>.

#### *4.3.3 Rejet de greffe rénale ou hépatique*

Dans la prévention du rejet de transplantation hépatique, il a été montré que le traitement par PCE allongeait le délai d'introduction des inhibiteurs de la Calcineurine et était associé à une amélioration significative de la survie à 6 et à 12 mois<sup>56</sup>.

Concernant la prévention du rejet de transplantation rénale, 1 essai randomisé a montré une amélioration significative du débit de filtration glomérulaire après traitement par PCE, ainsi qu'une hausse significative du taux de lymphocytes T reg<sup>57</sup>.

Malgré ces résultats prometteurs, les données de la littérature sont à ce jour insuffisantes pour recommander l'utilisation de la PCE dans le traitement ou la prévention des rejets de transplantation hépatique ou rénale.

## **METHODES**

L'objectif de ce travail est de synthétiser l'ensemble des données de la littérature sur l'utilisation de la PCE dans les maladies auto-immunes. Cette recherche a porté sur la base de données « Pubmed » en ciblant dans le MeSH les termes « Autoimmune Disease » AND « Photopheresis », puis « Systemic Sclerosis » AND « Photopheresis ». Le terme « Systemic Sclerosis » a été recherché séparément car non inclus dans la recherche « Autoimmune Disease ». Afin d'éviter des redondances, les méta-analyses et revues de la littérature ont été exclues. Les études portant sur les pathologies dermatologiques ont été exclues. Seules les publications en anglais et en français ont été analysées. Les références d'articles cités dans les revues de la littérature ont été recherchées individuellement pour identifier d'autres études pertinentes. Aucune limite de recherche n'a été appliquée. La revue de la littérature et l'extraction des données ont été réalisées par une seule personne. Les données ont été directement extraites des articles.

La recherche a permis de recueillir des études descriptives ou comparatives sur l'usage de la PCE dans les différentes maladies auto-immunes. Les critères d'éligibilité des études étaient des critères techniques (système utilisé, protocole d'administration choisi), des critères d'efficacité (taux de réponse, taux de rechute, effets de la PCE sur l'épargne d'autres immunosuppresseurs utilisés), et des critères de sécurité (effets indésirables, arrêts de procédures si nécessaire).

## RESULTATS

Nos critères ont permis d'obtenir 153 publications, dont 91 répondants aux critères « Autoimmune Disease » AND « Photopheresis » et 62 répondants aux critères « Systemic Sclerosis » AND « Photopheresis ». (Figure 2).

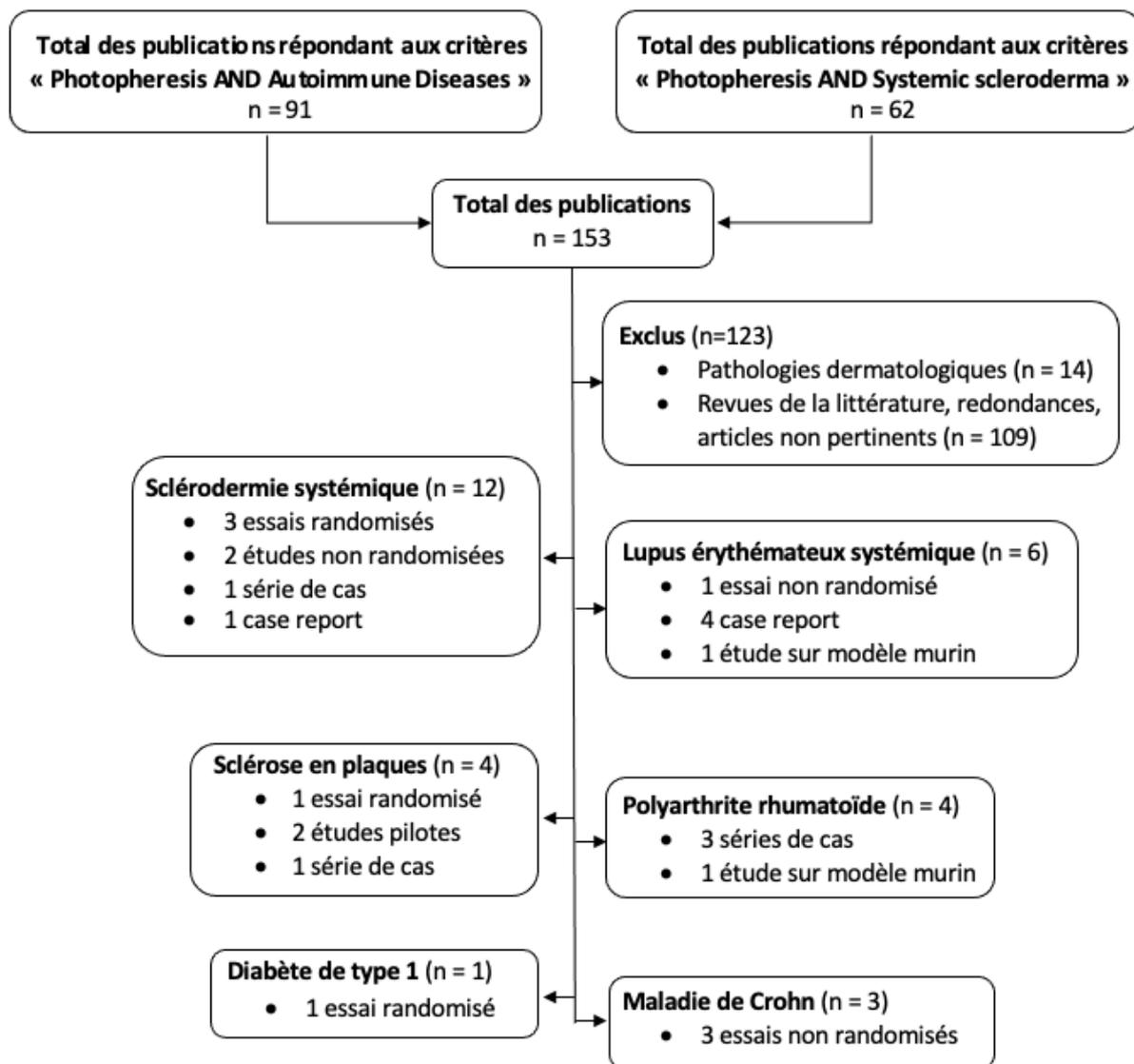


Figure 2 : Diagramme de flux. Revue de la littérature sur l'usage de la PCE dans les maladies auto-immunes.

## 1 Sclérodémie systémique

L'efficacité de la PCE dans la sclérodémie systémique a fait l'objet de 3 essais randomisés, de 7 essais ouverts ou séries prospectives ou rétrospectives, et diverses études de cas.

Selon les dernières recommandations européennes<sup>50</sup>, la PCE est recommandée dans le traitement de la sclérodémie systémique selon un grade B, en traitement de seconde ligne ou en traitement adjuvant des thérapeutiques classiques, dans les formes peu avancées de la maladie. En cas de maladie sévère et rapidement progressive, la PCE peut être une approche pour traiter l'atteinte cutanée, mais n'a pas prouvé son efficacité sur les atteintes d'organes<sup>58</sup>. Son utilisation dans la crise rénale sclérodermique en traitement adjuvant des thérapeutiques classiques a fait l'objet d'une étude de cas<sup>59</sup>.

Le premier essai clinique randomisé sur le sujet a été publié en 1992 par Rook et al<sup>60</sup>, comparant l'efficacité de la PCE au traitement par D-Penicillamine chez 79 patients atteints de sclérodémie systémique évoluant depuis moins de 2 ans en moyenne. La procédure a été pratiquée mensuellement sur 2 jours consécutifs. Après 6 mois de traitement, une amélioration significative du score de fibrose cutanée a été mise en évidence dans le groupe PCE (68% des patients vs 32% dans le groupe D-Penicillamine,  $p = 0,02$ ), corroborée par la diminution concomitante des marqueurs de fibrose cutanée sur les biopsies cutanées.

En 1999, Enomoto et al.<sup>61</sup> ont conduit un essai randomisé en cross-over chez 19 patients atteints de sclérodémie systémique progressive, de diagnostic récent (inférieur à 2 ans). Il n'a pas été montré de différence significative des scores cutanés à 1 an, malgré une tendance à l'amélioration dans le groupe PCE (amélioration des scores cutanés de 5,4 points dans le groupe PCE vs dégradation de 4,5 points dans le groupe placebo,  $p = 0,71$ ). Aucune différence inter-groupe n'a été observé concernant les atteintes d'organe spécifiques de la sclérodémie systémique.

Un troisième essai clinique sur le sujet a été conduit par Knobler et al.<sup>62</sup> en 2006. La PCE était administrée sur 2 jours consécutifs toutes les 4 semaines, pour 12 mois au total. Une amélioration significative des scores cutanés et des manifestations articulaires à 6 et 12 mois a été mise en évidence dans le groupe traité par PCE, en comparaison aux scores cutanés avant traitement (diminution moyenne des scores cutanés de 3.2 points à 6 mois ( $p=0,04$ ), et 5.6 points

à 12 mois,  $p = 0,008$ ). Cette amélioration n'a pas été mise en évidence dans le groupe placebo. La comparaison des scores cutanés entre les deux groupes n'a montré qu'une tendance en faveur de l'efficacité de la PCE, sans différence significative, effet attribué à la petite taille des groupes étudiés. La comparaison du nombre d'articulations douloureuses n'a pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes.

Une étude conduite en 2012 par Papp. et al.<sup>63</sup> chez 16 patients atteints de sclérodémie systémique cutanée diffuse, ayant reçu 6 cycles de PCE administrés toutes les 6 semaines, a rapporté une réduction de la sclérose cutanée mesurée par échographie, avec une épaisseur mesurée à 1.25 mm avant traitement, vs 1.06 après 6 cycles de PCE ( $p < 0.001$ ). Le score de Rodnan modifié était significativement réduit après 1 cycle de traitement (29.81 vs 32.69 avant traitement,  $p = 0.049$ ), et s'améliorait progressivement à chaque cycle (Score de Rodnan à 20 après 6 cycles). Une amélioration significative de la mobilité articulaire a également été rapportée. En revanche, aucune efficacité n'a été mise en évidence sur l'atteinte d'organe (fibrose pulmonaire, mobilité œsophagienne, hypertension artérielle pulmonaire). Cette étude s'est également intéressée à l'effet immunomodulateur de la PCE, en démontrant une hausse des Tr1 et des Treg et une diminution des cellules Th17. Par ailleurs, il a été mis en évidence une rééquilibration des cytokines pro-inflammatoires vers un profil anti inflammatoire et anti-fibrosant, avec une hausse de l'IL10, de l'IL-1Ra, et une baisse du TGF-beta et du CCL2. Dans cette étude, la modification de ces paramètres a été observée jusqu'à 1 an après la dernière séance de PCE, mais ne durait pas au-delà, suggérant l'utilité de séances d'entretien.

Une étude complémentaire menée par le même groupe en 2016<sup>64</sup> a montré l'amélioration persistante des scores cutanés lors de la poursuite du traitement au-delà de 6 cycles. Sur le plan biologique, les auteurs ont montré que seule la majoration des Th1 persistait au-delà de 6 cycles de traitement, mais sans corrélation aux scores cutanés. On constatait par ailleurs une baisse de l'ensemble des paramètres biologiques étudiés après 12 mois de traitement, paramètre à prendre en compte lorsqu'un traitement d'entretien est envisagé.

D'autres travaux<sup>65-69</sup> avec des effectifs plus réduits (**Tableau 1**) viennent appuyer les travaux sur l'efficacité de la PCE dans la sclérodémie systémique. L'efficacité de la PCE semble porter principalement sur les scores cutanés, sans amélioration des atteintes extra cutanées, ni des scores de qualité de vie<sup>70</sup>.

Concernant le traitement d'entretien, les dernières recommandations préconisent l'administration d'un cycle de PCE par mois, avec espacement progressif des cycles avant interruption du traitement<sup>50</sup>.

Reference	Design de l'étude	Patients (n)	Caractéristiques des patients	Durée suivi (mois)	Protocole de PCE	Critère de jugement	Résultats	Traitements associés	EI
Rook et al. <sup>60</sup> 1992	Essai randomisé, groupes parallèles, simple aveugle	79	Scl évoluant depuis moins de 2 ans en moyenne	10	1 cycle* /4 semaines	Efficacité de la PCE vs D-Penicillamine : scores de sclérose cutanée, pourcentage de peau sclérosée, ouverture buccale	Amélioration	n.r	Non
Knobler et al. <sup>62</sup> 2006	Essai randomisé, vs placebo, multicentrique, double aveugle	64	Début < 2 ans. Exclus : CREST, forme limitée, maladie rénale avancée, atteinte pulmonaire, anti-centromères	12	1 cycle* /4 semaines, pendant 1 an.	Scores cutanés, activité artérielle	Groupe traitement : amélioration par rapport à la baseline. Différence NS entre les 2 groupes	Aucun. CI anti collagènes, CTC, ciclosporine, PCE	1 neutropénie (groupe PCE)
Enomoto et al. <sup>61</sup> 1999	Essai randomisé, cross over	19	Scl progressive, début < 5 ans	12	Groupe A : PCE 1 an		Différence NS mais tendance à l'amélioration des scores cutanés (5,4 pts vs - 4,5 points, p = 0,71). Pas d'effet sur les autres atteintes		n.r
Papp et al. <sup>63</sup> 2012	Etude monocentrique, prospective (contrôles)	16 (+ 16 contrôles)	Evolutivité moyenne de la maladie : 3 ans. Age moyen : 46 ans.	12	1 cycle* /6 semaines, 6 cycles	Scores cutanés, mobilité artérielle, fibrose pulmonaire, taux lymphocytes	Amélioration cutanée/artérielle inefficacité sur atteintes d'organes	non	n.r
Papp et al. <sup>64</sup> 2016	Etude monocentrique, prospective (contrôles)	9 (+ 16 contrôles)	Evolutivité moyenne de la maladie : 1,9 ans. Age moyen : 34 ans.	12	1 cycle* /6 semaines, 12 cycles	Scores cutanés, taux lymphocytes	Poursuite de l'amélioration des scores cutanés avec prolongation traitement > 6 mois. Elevation isolée Th1 après 6 cycles. Diminution effets biologiques après 12 mois.	n.r	n.r
Reich et al. <sup>58</sup> 2007	Etude observationnelle	20	30-71 ans 13 Scl diffuse, 7 Scl limitée, 12 Anti-SCL70	12	n.r		11 répondeurs; (30% RP, 25% MS) 9 non répondeurs (45% P)	n.r	n.r
Schwartz et al. <sup>65</sup> 1997	Etude observationnelle	5	Début récent, Scl diffuse	n.r	1 cycle* / mois ; moy 59 mois	Sclérose cutanée, mobilité artérielle, OB, Raynaud, ulcères cutanés, dysphagie, fonction pulmonaire	Stabilisation ou amélioration	n.r	non
Fimiani et al. <sup>66</sup> 1996	Série de cas	3	2 patients traités 1 an, 1 patient traité 1 an	n.r	n.r		Patient 1 : hausse DLCO, 2 et 3 : stabilisation fonction pulmonaire, 3 : majoration OB, élasticité cutanée	n.r	n.r
Adams et al. <sup>67</sup> 1995	Etude de cas	1	Femme, évolutivité 5 ans, échec Pénicillamine	24	1 cycle* /4-6 semaines, 6 mois	Score Birmingham, asthénie	Amélioration	n.r	n.r
Krasagakis et al. <sup>68</sup> 1998	Etude observationnelle	16	Age moyen : 54 ans, 12 femmes, 4 hommes	n.r	1 cycle* /4 semaines, 6-45 mois		Amélioration score cutané : 8 patients, Amélioration atteinte organe : 2 patients, Epargne IS et CTC	IFN gamma, CTC, EDX, AZA	n.r
Hashikabe et al. <sup>69</sup> 2005	Etude observationnelle	13	Evolutivité 7 ans, Age moyen : 44 ans, 6 Scl limitées, 7 Scl diffuses	n.r	4-70 jours	Epaississement cutané par échographie	Amélioration	non	n.r
Muelleger et al. <sup>70</sup> 2000	Etude observationnelle	11	Femmes, Evolutivité < 4 ans, Age moyen : 55 ans, 1 CM (Scl/myosite)	16-45 cycles*, 16-57 mois	Amélioration globale (scores cutanés, atteinte organe)	NS			Hypot (5%)

**Tableau 1 : Résumé des études utilisant la PCE en monothérapie ou en combinaison à d'autres thérapies dans le traitement de la sclérodermie systémique**

\* 1 cycle : 2 séances de PCE sur 2 jours consécutifs ; AZA, Azathioprine ; CI, contre-indication ; CM, connective mixte ; CREST : ancien acronyme désignant une forme de sclérodermie systémique cutanée limitée ; CTC, corticoïdes ; EDX, Endoxan ; IFN, Interferon ; HypoT, Hypotension ; IS, traitements immunosuppresseurs ; MS, maladie stable ; moy, moyenne ; n.r, non renseigné ; NS, non significative ; OB, ouverture buccale ; P, progression ; RP, réponse partielle ; Scl, sclérodermie systémique

## 2 Lupus érythémateux systémique

Une étude<sup>71</sup> conduite en 1994 sur des modèles murins a montré l'efficacité de l'utilisation de splénocytes « photomodulés » chez des souris (NZB/NZW)F1 dont la caractéristique est de développer une maladie remarquablement similaire à la pathologie lupique humaine. Le traitement prophylactique de ces souris avec des splénocytes autoimmuns photomodulés a montré une amélioration de la survie, une inhibition de la production des cellules B autoréactives et des taux anticorps d'anti-ADN.

Ces données ont été complétées par un essai clinique non randomisé<sup>72</sup> conduit chez 10 patients atteints de LES, avec une maladie légère ou modérée contrôlée sous traitement conventionnel (AINS, Hydroxychloroquine, corticoïdes oraux, Azathioprine, Endon oral). Sur les 8 patients inclus, 7 ont montré une amélioration significative sur le SIS (SLE activity index starting system), permettant de diminuer les posologies d'AINS, corticoïdes et autres immunosuppresseurs chez 7 patients. La réponse clinique était obtenue après 4 à 6 mois de traitement. Aucun effet n'a été constaté sur les paramètres biologiques étudiés (ANA, Anti-DNA, C3, C4, CH50).

Bien que plusieurs études de cas<sup>73-76</sup> (**Tableau 2**) soutiennent l'hypothèse d'une efficacité de la PCE dans le traitement du LES, et notamment sur les atteintes cutanées, les données sont encore insuffisantes pour recommander la PCE dans le traitement du lupus.

Référence	Design de l'étude	Patients (n)	Caractéristiques des patients	Durée suivi (mois)	Protocole de PCE	Critère de jugement	Résultats	Traitements associés	EI
Knobler et al. <sup>72</sup> 1994	Étude pilote, essai non randomisé	10	Femmes, activité légère à modérée Évolutivité 3-21 ans, médiane 5 ans	30	1 cycle*/mois pendant 6 mois, puis /2mois, total 1 an.	SIS Score Myalgies, arthralgies, asthénie ANA, Anti-DNA, C3, C4, CH50	7 améliorations Réponse après 4-6 mois de traitement Épargne AINS, CTC, IS Différence NS sur paramètres biologiques	AINS, CTC, HCQ, AZA, EDX	HypoT (1), Nausées (4), Décès(1)◇
Wollina et al. <sup>74</sup> 1999	Etude de cas	2	Femmes, réfractaires, 1 lupus subaigu; 1 lupus chronique discoïde	n.r	1 cycle*/mois, 12 mois		Rémission prolongée de 11 et 18 mois	Dctc, HCO, CTC, AZA	n.r
Richard et al. <sup>73</sup> 2002	Etude de cas	1	Femme, 42 ans, lupus subaigu réfractaire	n.r	n.r		Amélioration des lésions cutanées après 2 mois de traitement. Rechute à 9 mois.	n.r	Aucun
Boeckler et al. <sup>75</sup> 2009	Etude de cas	1	Femme, 36 ans, lupus subaigu réfractaire + GS	18	1 cycle*/15 jours		RC après 4 cycles*	Dctc, HCO	n.r
Morruzzi et al. <sup>76</sup> 2009	Etude de cas	4	Femmes, 1 lupus subaigu Cl APS et Thalidomide 1 panniculite lupique 1 lupus discoïde 1 lupus tumidus	n.r	1 cycle*/15 jours		2 Rémissions complètes 2 Rémissions partielles	APS, MMF, Thalidomide	n.r

**Tableau 2 : Résumé des études utilisant la PCE dans le traitement du lupus érythémateux systémique**

\* 1 cycle : 2 séances de PCE sur 2 jours consécutifs ; AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens ; ANA, anticorps anti-nucléaires ; APS, Anti-paludéens de synthèse ; AZA, Azathioprine ; Cl, contre-indication ; CTC, corticoïdes ; Dctc, dermocorticoïdes ; EDX, Endoxan ; GS, Syndrome de Gougerot-Sjögren ; HCO, Hydroxychloroquine ; HypoT, Hypotension ; IS, traitements immunosuppresseurs ; MMF, Mycophénolate Mofetil ; n.r, non renseigné ; NS, non significative ; RC, réponse complète ; SIS, Systemic lupus erythematosus Index Score  
◇ Décès survenu après 6 mois de traitement par PCE, 10 jours après le dernier cycle, imputabilité de la PCE peu probable mais non exclue

### 3 Sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une des pathologies neurologiques les plus fréquentes chez les jeunes adultes, et pour laquelle les traitements restent à ce jour mal codifiés, en particulier pour les formes progressives. L'efficacité de la PCE a été étudiée dans la sclérose en plaques pour son mécanisme immunomodulateur puisqu'elle impliquerait une régulation cellulaire T dans une pathologie impliquant principalement des clones T auto réactifs.

2 études pilotes et 1 série de cas<sup>77-79</sup> (**Tableau 3**) soutiennent l'efficacité de la PCE dans la sclérose en plaques, notamment sur l'amélioration du score EDSS et la diminution du nombre de rechutes, mais avec un risque d'effet rebond de la maladie à l'arrêt du traitement.

L'essai randomisé de Rostami et al.<sup>80</sup> conduit chez 14 patients atteints de SEP progressive, traités par PCE sur 2 jours consécutifs toutes les 4 semaines, pendant 1 an, n'a en revanche pas montré d'amélioration significative des scores de cotation du handicap évalués dans l'étude.

Les données de la littérature sont encore insuffisantes à ce jour pour recommander la PCE dans le traitement de la SEP.

Référence	Design de l'étude	Patients (n)	Caractéristiques des patients	Durée suivi (mois)	Protocole de PCE	Résultats	Traitements associés	EI
Poehiau et al. <sup>77</sup> 1997	Série de cas	2	Homme 29 ans, 11 rechutes en 4 ans, réfractaire CTC, AZA, IgIV Femme 31 ans, nombreuses rechutes malgré AZA	P1 : 40 P2 : n.r	1 cycle*/mois, monothérapie	P1 : 1 rechute en 4 ans, diminution EDSS de 4,5 à 3 P2 : 1 rechute dans l'année après initiation du traitement, diminution EDSS de 5 à 3	Aucun	Aucun
Rostami et al. <sup>80</sup> 1999	Essai clinique randomisé double aveugle, vs placebo	14	EDSS 3-7, pas de rechute durant les 3 derniers mois	6	1 cycle*/4 sem. 12 mois min.	Pas de différence significative sur les scores d'évaluation : EDSS, NRS, AI	AZA et IFN CI dans les 3 derniers mois avant inclusion	Peu sévères : problème d'abord veineux, thrombus dans le circuit
Besnier et al. <sup>78</sup> 2002	Etude pilote	5	SEP secondairement progressive	24	1 cycle*/sem. pendant 6 sem., puis variable. Max 6 mois	Amélioration EDSS (1 patient) Stabilité EDSS (3 patients) 1 exclu car nombreux AVC au début du traitement Tous rechuteurs après l'arrêt du traitement Pas de corrélation avec les lésions IRM	n.r	n.r
Cavaletti et al. <sup>79</sup> 2006	Etude pilote	5	Evolution ≥ 3 ans, ≥ 2 rechutes	n.r	1 cycle*/2 sem. pendant 4 mois, puis 1/mois pendant 8 mois, puis 1cycle*/2 mois	Diminution du taux rechute (4 patients), Stabilité du score EDSS Rechute après arrêt du traitement chez 2 patients Pas de corrélation avec les lésions IRM	Traitements associés CI 6 mois avant inclusion, CTC si rechute	Aucun

### Tableau 3 : Résumé des études utilisant la PCE dans le traitement de la sclérose en plaques

\* 1 cycle : 2 séances de PCE sur 2 jours consécutifs ; AI, index ambulatoire ; AVC, accident vasculaire cérébral ; AZA, Azathioprine, CI, contre-indiqués ; EDSS, Expanded Disability Status Scale ; IgIV, Immunoglobulines intra-veineuses ; IFN, interféron ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; n.r, non renseigné ; NRS, Scripps Neurological Rating Scale ; P1, patient ; P2, patient 2 ; sem., semaine ; SEP, sclérose en plaques

## 4 Applications diverses

Trois séries de cas<sup>81-83</sup> (**Tableau 4**) rapportent l'efficacité de la PCE dans la polyarthrite rhumatoïde utilisée principalement en traitement adjuvant chez des patients réfractaires aux thérapies conventionnelles, permettant une amélioration des arthralgies, raideurs et gonflements articulaires, parfois associée à une diminution de la consommation d'AINS. Ces travaux sont supportés par des données pré cliniques publiées en 2019 par Coppard et al.<sup>84</sup>, étudiant l'effet de la PCE sur modèle murin.

En gastro-entérologie, l'utilisation de la PCE dans la maladie de Crohn est bien tolérée et semble aider au contrôle de la maladie chez des patients réfractaires aux traitements conventionnels<sup>85-87</sup> (**Tableau 5**). Les données de la littérature sont cependant insuffisantes et ne permettant pas d'établir de recommandations précises<sup>50</sup>.

Dans les pathologies dermatologiques, la PCE est indiquée en traitement de seconde ligne de la dermatite atonique en cas d'échec des thérapies de 1<sup>ère</sup> ligne, et a également fait la preuve de son efficacité dans le traitement des épidermolyses bulleuses réfractaires du pemphigus, du psoriasis, et du lichen plan<sup>50, 88</sup>.

Enfin, les résultats de l'essai randomisé de Ludvigsson et al.<sup>89</sup> conduit chez 40 enfants atteints de diabète de type I pourraient suggérer un effet bénéfique de la PCE dans cette pathologie.

Référence	Design de l'étude	Patients (n)	Caractéristiques des patients	Durée suivi (mois)	Protocole de PCE	Résultats	Traitements associés	EI
Wilfert et al. <sup>81</sup> 1990	Série de cas	5	PR Séronégative + psoriasis, longue durée d'évolution, résistante,	n.r	1 cycle*/4 semaines, 20-60 semaines	Diminution des douleurs, raideurs articulaires chez 4/5 patients, diminution de la consommation d'AINS, peu de modifications sur les lésions de psoriasis	n.r	Vertiges (1), hypersensibilité à la lumière
Malawista et al. <sup>82</sup> 1991	Série de cas	7	n.r	6	1 cycle*/sem pendant 3 mois, puis 1 à 2 cycles*/sem à 3 mois (3 patients), 6 mois au total	Nette amélioration des scores articulaires (baisse de 70-80%) après 12-16 semaines de traitement chez 3 patients. Amélioration modeste chez 1 patient. 3 échecs de traitement. Manque d'efficacité à 3 mois motivant la majoration de la fréquence des cycles* à 3 mois chez 3 patients	AINS autorisés	Hypotension transitoire
Menkes et al. <sup>83</sup> 1992	Série de cas	7	PR séropositive, active, moy. d'évolution 10 ans.	n.r	8 séances sur 3 semaines	Amélioration des scores articulaires chez 5 patients Amélioration initiale, puis recrudescence à 50 jours chez 2 patients	AINS, CTC < 10 mg/j	n.r

#### Tableau 4 : Résumé des études utilisant la PCE dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde

\* 1 cycle : 2 séances de PCE sur 2 jours consécutifs ; AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens ; CTC, corticoïdes ; moy., moyenne ; n.r, non renseigné ; NS, non significatif ; PR,

Référence	Design de l'étude	Patients (n)	Caractéristiques des patients	Protocole de PCE	Résultats	Traitements associés	EI
Reinisch et al. <sup>85</sup> 2001	Etude pilote Essai monocentrique, non randomisé, ouvert	10	Evolution ≥ 3 ans	1 cycle*/14 jours, 24 semaines	80% amélioration, 40% rémission 3 patients sur 4 en RP après arrêt du traitement Diminution des doses de corticoïdes Amélioration de la qualité de vie Diminution de la CRP	Aminosalicylés CTC AZA MTX/Ciclosporine : CI	Hypotension Céphalées modérées
Reinisch et al. <sup>86</sup> 2013	Essai multicentrique, ouvert, bras unique	31 patients	MC en rémission, Evolution ≥ 6 mois, corticodépendance, 65% réfractaires ou intolérants anti-TNF $\alpha$ ou IS	1 cycle*/2 sem pendant 24 semaines, Puis 1 traitement par semaine	Diminution des doses de corticoïdes	Aminosalicylés, AZA 6-MP, MTX Autres IS : CI	1 majoration symptômes Anémie, Complication voie d'abord, 1 sténose colique 1 hypogammaglobulinémie
Abreu et al. <sup>87</sup> 2009	Etude pilote	28	MC modérée à sévère, évolution ≥ 6 mois, réfractaire	1 cycle*/semaine	50% amélioration Dont 25% rémission Diminution de la CRP	AZA 6-MP MTX Anti-TNF $\alpha$	Céphalées, nausées, fièvre 6 arrêts de traitements (1 nausées et malaise, 1 fièvre et SIB, 4 inefficacité ou majoration symptômes)

#### Tableau 5 : Résumé des études utilisant la PCE dans le traitement de la maladie de Crohn

\* 1 cycle : 2 séances de PCE sur 2 jours consécutifs ; AZA, Azathioprine, CI, contre-indiqué ; CRP, protéine C réactive ; CTC, corticoïdes ; IS, autres immunosuppresseurs ; MC, maladie de Crohn ; 6-MP, mercaptopurine ; MTX, Methotrexate ; n.r, non renseigné ; RP, rémission persistante ; SIB, syndrome inflammatoire biologique

## **DISCUSSION**

Cette revue de la littérature a pour objectif de recentrer la place de la PCE dans le traitement des maladies auto-immunes, en étudiant notamment le lien entre allo-immunité (modèle de la GVH), auto-immunité, et les thérapies cellulaires que sont l'autogreffe de CSH et la PCE.

La PCE est aujourd'hui indiquée en traitement adjuvant ou de seconde ligne des atteintes cutanées sévères et rapidement progressives de la sclérodémie systémique<sup>50</sup> mais reste encore probablement rarement utilisée en France. Il s'agit de la seule indication validée à ce jour dans le spectre des maladies auto-immunes. Néanmoins les données de la littérature, bien que modestes, sont encourageantes dans certaines indications, notamment dans le lupus systémique érythémateux où le traitement par PCE a permis une régression des lésions cutanées, ou dans la sclérose en plaques avec une amélioration du score EDSS et une diminution du nombre de rechute. Dans la polyarthrite rhumatoïde, la PCE semble réduire les symptômes articulaires. Elle permet un meilleur contrôle des symptômes digestifs dans la maladie de Crohn ainsi qu'une épargne cortisonique.

Au sein des thérapies cellulaires innovantes et en regard de la PCE, l'autogreffe de CSH connaît une place croissante dans la stratégie de prise en charge des maladies auto-immunes. Sa supériorité par rapport au traitement standard par Endoxan dans le traitement des sclérodémies sévères rapidement progressives est maintenant bien établi. Les données des essais cliniques ASSIST<sup>3</sup>, ASTIS<sup>4</sup>, et SCOT<sup>5</sup>, corroborées par l'étude de l'EBMT<sup>13</sup> ont montré que l'autogreffe de CSH permettait une amélioration de la sclérose cutanée, résultats également attendus lors du traitement par PCE. En revanche, l'autogreffe de CSH permet une amélioration de la fonction pulmonaire, de la survie globale et des scores de qualité de vie, mais au prix d'une mortalité liée à la procédure de 6,25 %<sup>12</sup>. Ces effets systémiques ne sont pas retrouvés après traitement PCE.

Diverses études pilotes ont montré l'efficacité de l'autogreffe dans le traitement des formes sévères ou particulièrement actives de la SEP, permettant une amélioration des paramètres inflammatoires cliniques et radiologiques. Dans l'essai de phase III MIST conduit chez des patients atteints de SEP récurrente-rémittente, l'autogreffe de CSH permettait d'obtenir une rémission plus prolongée avant rechute, en comparaison aux traitements conventionnels<sup>90</sup>. Les

recommandations actuelles considèrent que l'autogreffe est indiquée dans les formes inflammatoires de SEP, chez les patients de moins de 60 ans atteints de forme rémittente ou progressive de moins de 5 ans, avec évolution clinique et radiologique<sup>9</sup>. L'efficacité de l'autogreffe dans la SEP repose sur l'immunosuppression sévère induite par les fortes doses de chimiothérapies utilisées dans le conditionnement, permettant une disparition des lymphocytes pro-inflammatoires circulants. Elle induit dans un second temps une reconstitution immunologique avec diversification du répertoire T et rétablissement de l'équilibre entre lymphocytes T pro-inflammatoires et régulateurs<sup>9</sup>. De la même manière, nos données suggèrent que la PCE, par son mécanisme de régulation cellulaire T, permettrait une amélioration du score EDSS et du nombre de rechutes.

Concernant le LES, des études ont montré que l'autogreffe de CSH permettait une amélioration du SLEDAI, avec une efficacité ciblant à la fois l'atteinte cutanée et les atteintes d'organes<sup>7, 91</sup>. Cependant, les traitements conventionnels ont déjà permis de globalement maîtriser l'évolution de cette pathologie. Les indications de l'autogreffe de CSH dans le traitement du LES sont ainsi devenues exceptionnelles. Elle peut être envisagée en cas de LES sévère (SLEDAI >8), persistant ou récidivant, et présentant au moins une atteinte viscérale sévère active de niveau BILAG A et réfractaire aux traitements préalables<sup>11</sup>. Dans cette indication, les quelques données de la littérature montrent que la PCE permettrait également une amélioration du score SLEDAI ainsi qu'une épargne des autres traitements immunosupresseurs.

Ainsi, l'autogreffe est une thérapeutique innovante et prometteuse par son mécanisme de reconstitution immunologique, mais son efficacité indéniable est dépréciée par la lourdeur de la procédure et la toxicité du conditionnement. Son utilisation est principalement réservée à la sclérodermie systémique, justifiée par la sévérité et le mauvais pronostic de cette pathologie.

La PCE se distingue de l'autogreffe de CSH par son mécanisme « immunomodulateur » et sa très bonne tolérance. Les risques de la procédure en termes de toxicité d'organe et de risque infectieux sont minimes voire inexistant. La seule limite est la nécessité d'avoir un abord veineux de qualité, pour le prélèvement et la réinjection des cellules mononuclées. Son efficacité prometteuse, bien que plus limitée que l'autogreffe, dans la limite des connaissances actuelles, amènent à envisager cette technique comme un potentiel traitement d'avenir des maladies auto-immunes.

Par ailleurs, la physiopathologie des maladies auto-immunes fait l'objet de grandes similarités avec celle de la GVH ou du rejet de greffe d'organe solide dans le sens où elle implique de nombreux acteurs cellulaires communs. En effet, de manière comparable à ces processus de rejets, le phénomène d'auto-immunité implique une hyperproduction d'antigènes du soi en réponse à une situation d'activation immune par un phénomène exogène, entraînant un débordement des capacités de régulation, et une stimulation de cellules auto réactives et cytokines amplificatrices. Par analogie et de manière imagée, la GVH pourrait s'apparenter à un modèle d'auto-immunité, en considérant que dans cette pathologie, comme dans la maladie auto-immune, le soi est considéré comme du non-soi par le système immunitaire, qu'il soit autologue ou allogénique.

Notre travail a permis de synthétiser les effets prometteurs de la PCE dans certaines maladies auto-immunes telles que la sclérodémie systémique, le lupus érythémateux systémique, la sclérose en plaques, la maladie de Crohn, ainsi que dans quelques pathologies dermatologiques. Notre revue de la littérature a permis d'extraire des études citées par le passé dans d'autres revues systématiques, et nos résultats sont cohérents avec les travaux antérieurs publiés sur le sujet<sup>92-94</sup>.

Ces résultats sont critiquables par leur manque de données, et par le faible nombre de patients inclus dans les études induisant un biais de sélection. La comparaison entre les études reste par ailleurs très limitée par l'importante variabilité des critères de jugement d'efficacité entraînant un biais de mesure, ainsi que par l'hétérogénéité des protocoles d'utilisation de la PCE induisant un biais de confusion. Ainsi, dans la sclérodémie systémique, si l'équipe de Papp et al.<sup>63</sup> a choisi l'administration de 6 cycles toutes les 6 semaines, à raison de 2 procédures par cycle, l'essai randomisé de Knobler et al.<sup>62</sup> a montré l'efficacité de la PCE administrée sur 2 jours consécutifs toutes les 4 semaines, pour 12 mois au total. Il s'agit à ce jour du traitement recommandé.

Enfin, ces résultats peuvent être soumis à des biais de publication, même si notre revue de la littérature a mis en évidence un petit nombre d'études négatives. Il est impossible de déterminer si ces biais favorisent ou non la PCE.

Les mécanismes d'action de la PCE et leur extrapolation à la physiopathogénie des maladies auto-immunes amènent à évoquer l'efficacité certaine de cette technique dans le traitement des maladies auto-immunes. Ce modèle de thérapie cellulaire pourrait à l'avenir occuper une place plus prépondérante dans leur prise en charge. Des études immunopathologiques complémentaires et des essais randomisés sont nécessaires. De nombreux essais sont en cours concernant l'utilisation de la PCE en prévention ou en traitement curatif de première ligne de la GVH ou dans le lymphome cutané, indications dans lesquelles le traitement par PCE est le plus maîtrisé. Dans la SEP, un essai randomisé de phase II est en cours, comparant la PCE à la corticothérapie intra-veineuse mensuelle en traitement préventif de la progression du handicap chez des patients atteints de forme secondairement progressive (clinicaltrials.gov ; identifier : NCT02296346). Une étude s'intéresse aux marqueurs biomoléculaires impliqués dans l'efficacité de la PCE sur la sclérose cutanée de la sclérodermie systémique, de la GVH sclérodermiforme, de la morphee, ou de la fasciite à éosinophiles ((clinicaltrials.gov ; identifier : NCT04752397). Il n'y a, à notre connaissance, pas d'autre essai clinique en cours sur l'utilisation de la PCE dans le traitement des maladies auto-immunes. Des essais cliniques complémentaires sont nécessaires pour valider son efficacité et sa tolérance, établir le profil des patients répondeurs ou non, et élaborer des protocoles d'administration précis et validés.

## CONCLUSION

La PCE est une technique de thérapie cellulaire dont les mécanismes ne sont pas encore entièrement élucidés, mais qui tendent à l'être au fil des dernières années de recherche. Sa physiopathologie impliquerait un processus de photodestruction leucocytaire, la maturation de cellules dendritiques tolérogènes, et la prolifération de lymphocytes T régulateurs. La PCE induirait une immunomodulation spécifique de la réponse immunitaire sans immunosuppression générale du système immunitaire, expliquant qu'elle soit généralement bien tolérée, sans majoration apparente du risque infectieux.

Son utilisation est reconnue et indiquée en traitement adjuvant du lymphome T cutané, de la GVH aigüe ou chronique après échec de la corticothérapie, ou dans le rejet de greffe d'organe solide.

Dans le spectre des maladies auto-immunes, la PCE est aujourd'hui indiquée dans le traitement de la sclérodémie systémique cutanée, en traitement de seconde ligne ou en traitement adjuvant des thérapeutiques classiques, dans les formes peu avancées de la maladie. En cas de maladie sévère et rapidement progressive, la PCE peut être une approche pour traiter la sclérose cutanée, mais n'a pas prouvé son efficacité sur les atteintes d'organes. Son efficacité dans la sclérodémie systémique implique d'une part un effet immunomodulateur par une hausse des lymphocytes Treg et une diminution des cellules Th1, d'autre part par une rééquilibration cytokinique vers un profil anti-inflammatoire.

Notre revue de la littérature de l'utilisation de la PCE dans les maladies auto-immunes a montré des résultats prometteurs dans le traitement du LES, notamment sur les atteintes cutanées, mais les données sont encore insuffisantes pour recommander cette technique dans le traitement du LES. L'efficacité de la PCE a été étudiée dans la sclérose en plaques pour son mécanisme immunomodulateur puisqu'elle impliquerait une régulation cellulaire T dans une maladie où la physiopathologie implique principalement des clones T autoréactifs. Quelques études ont montré une amélioration du score EDSS et la diminution du nombre de rechutes après traitement par PCE, mais avec un risque d'effet rebond de la maladie à l'arrêt du traitement. Un petit nombre de travaux sont en faveur d'une efficacité dans la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, dans le diabète de type I de l'enfant. Elle est par ailleurs utilisée en traitement de seconde ligne de la dermatite atopique, ou de la maladie de Crohn.

Des essais cliniques complémentaires sont nécessaires pour valider son efficacité et sa tolérance, et établir des protocoles d'administration précis.

## RÉFÉRENCES

1. Malmegrim KCR, Lima-Júnior JR, Arruda LCM, et al: Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Diseases: From Mechanistic Insights to Biomarkers. *Front Immunol* 9:2602, 2018
2. Gorin N-C: Hématologie et thérapie cellulaire. Historique de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques : rôle actuel en hématologie. Nouveautés pour le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques de l'adulte. *Bull Académie Natl Médecine* 203:462–470, 2019
3. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al: Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *The Lancet* 378:498–506, 2011
4. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al: Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Intravenous Pulse Cyclophosphamide in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 311:2490, 2014
5. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al: Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med* 378:35–47, 2018
6. Puyade M, Maltez N, Lansiaux P, et al: Health-related quality of life in systemic sclerosis before and after autologous haematopoietic stem cell transplant—a systematic review. *Rheumatology* 59:779–789, 2020
7. Leone A, Radin M, Almarzooqi AM, et al: Autologous hematopoietic stem cell transplantation in Systemic Lupus Erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev* 16:469–477, 2017
8. Burt RK, Balabanov R, Burman J, et al: Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321:165, 2019
9. Zephir H, Puyade M, Gueguen A, et al: Indications de l'autogreffe dans la sclérose en plaques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) en lien avec la Société francophone de la sclérose en plaques. *Bull Cancer (Paris)* 106:S92–S101, 2019
10. Guillaume-Jugnot P, Badoglio M, Labopin M, et al: Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in autoimmune disease adult patients in France: analysis of the long-term outcome from the French Society for Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Clin Rheumatol* 38:1501–1511, 2019
11. Pagnet G, Castilla-Llorente C, Puyade M, et al: Indications et suivi des autogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris)* 104:S169–S180, 2017

12. Henes J, Oliveira MC, Labopin M, et al: Autologous stem cell transplantation for progressive systemic sclerosis: a prospective non-interventional study from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Disease Working Party. *Haematologica* haematol.2019.230128, 2020
13. for the EBMT ADWP Scleroderma Working Group, on behalf of the Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (JACIE) & European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Farge D, et al: Cardiopulmonary assessment of patients with systemic sclerosis for hematopoietic stem cell transplantation: recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Autoimmune Diseases Working Party and collaborating partners. *Bone Marrow Transplant* 52:1495–1503, 2017
14. on behalf of the EBMT Autoimmune Disease Working Party (ADWP) and Paediatric Diseases Working Party (PDWP), Snowden JA, Saccardi R, et al: Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 47:770–790, 2012
15. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al: Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 76:1327–1339, 2017
16. Sullivan KM, Majhail NS, Bredeson C, et al: Systemic Sclerosis as an Indication for Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Position Statement from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 24:1961–1964, 2018
17. Edelson R, Berger C, Gasparro F, et al: Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma by Extracorporeal Photochemotherapy. *N Engl J Med* 316:297–303, 1987
18. Photochimiothérapie extracorporelle-Rapport84, 2010
19. Perotti C, Torretta L, Viarengo G, et al: Feasibility and safety of a new technique of extracorporeal photochemotherapy: experience of 240 procedures. *Haematologica* 84:237–241, 1999
20. Howell C, Douglas K, Cho G, et al: Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products. British Committee for Standards in Haematology. *Transfus Med Oxf Engl* 25:57–78, 2015
21. Viguier M, Pouthier F, Tiberghien P, et al: La photochimiothérapie extracorporelle. *Transfus Clin Biol* 17:28–33, 2010
22. Perfetti P, Carlier P, Strada P, et al: Extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid refractory acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 42:609–617, 2008
23. Greinix HT, Volc-Platzer B, Rabitsch W, et al: Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood* 92:3098–3104, 1998
24. van Iperen HP, Beijersbergen van Henegouwen GM: Clinical and mechanistic aspects of photopheresis. *J Photochem Photobiol B* 39:99–109, 1997

25. Goussetis E, Varela I, Tsigotis P: Update on the mechanism of action and on clinical efficacy of extracorporeal photopheresis in the treatment of acute and chronic graft versus host disease in children. *Transfus Apher Sci* 46:203–209, 2012
26. Knobler R, Arenberger P, Arun A, et al: European dermatology forum – updated guidelines on the use of extracorporeal photopheresis 2020 – part 1. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34:2693–2716, 2020
27. Lamioni A, Parisi F, Isacchi G, et al: The immunological effects of extracorporeal photopheresis unraveled: induction of tolerogenic dendritic cells in vitro and regulatory T cells in vivo. *Transplantation* 79:846–850, 2005
28. Lamioni A, Parisi F, Isacchi G, et al: The immunological effects of extracorporeal photopheresis unraveled: induction of tolerogenic dendritic cells in vitro and regulatory T cells in vivo. *Transplantation* 79:846–850, 2005
29. Biagi E, Di Biaso I, Leoni V, et al: Extracorporeal Photochemotherapy Is Accompanied by Increasing Levels of Circulating CD4+CD25+GITR+Foxp3+CD62L+ Functional Regulatory T-Cells in Patients With Graft-Versus-Host Disease: *Transplantation* 84:31–39, 2007
30. Xia C-Q, Campbell KA, Clare-Salzler MJ: Extracorporeal photopheresis-induced immune tolerance: a focus on modulation of antigen-presenting cells and induction of regulatory T cells by apoptotic cells: *Curr Opin Organ Transplant* 14:338–343, 2009
31. Ferry A: La photophérese extracorporelle (PCE) comme traitement de la maladie du greffon contre l’hôte (GVHD) aiguë et chronique: étude de performances biologiques in vitro de la PCE en système dissocié<sup>142</sup>
32. Heshmati F, Andreu G: Extracorporeal photochemotherapy: a historical perspective. *Transfus Apher Sci* 28:25–34, 2003
33. Klosner G, Trautinger F, Knobler R, et al: Treatment of Peripheral Blood Mononuclear Cells with 8-Methoxypsoralen plus Ultraviolet A Radiation Induces a Shift in Cytokine Expression from a Th1 to a Th2 Response. *J Invest Dermatol* 116:459–462, 2001
34. Rieber N, Wecker I, Neri D, et al: Extracorporeal photopheresis increases neutrophilic myeloid-derived suppressor cells in patients with GvHD. *Bone Marrow Transplant* 49:545–552, 2014
35. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al: Graft-versus-host disease. *The Lancet* 373:1550–1561, 2009
36. Yip-Fa A: Etude des effecteurs immunorégulateurs chez des patients atteints de cGVHD traités ou non par la PCE, 2010
37. Florek M, Segal EI, Leveson-Gower DB, et al: Autologous apoptotic cells preceding transplantation enhance survival in lethal murine graft-versus-host models. *Blood* 124:1832–1842, 2014

38. Denney HA, Whittle RJ, Lai J, et al: Regulatory T Cells in Chronic Graft-Versus-Host Disease After Extracorporeal Photopheresis: Correlation With Skin and Global Organ Responses, and Ability to Taper Steroids. *Transplantation* 101:204–211, 2017
39. Franklin C, Cesko E, Hillen U, et al: Modulation and Apoptosis of Neutrophil Granulocytes by Extracorporeal Photopheresis in the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *PLOS ONE* 10:e0134518, 2015
40. Dietrich S, Falk CS, Benner A, et al: Endothelial Vulnerability and Endothelial Damage Are Associated with Risk of Graft-versus-Host Disease and Response to Steroid Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 19:22–27, 2013
41. Willemze R: WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 105:3768–3785, 2005
42. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, et al: Survival Outcomes and Prognostic Factors in Mycosis Fungoides/Sézary Syndrome: Validation of the Revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer Staging Proposal. *J Clin Oncol* 28:4730–4739, 2010
43. Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, et al: 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* 158:659–678, 2008
44. Zic JA: Extracorporeal Photopheresis in the Treatment of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Dermatol Clin* 33:765–776, 2015
45. Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ: Immunobiology of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Annu Rev Immunol* 25:139–170, 2007
46. Lemonnier F, Dhedin N, Catherinot É, et al: Bronchiolite oblitérante après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : quels progrès ? *Rev Pneumol Clin* 67:258–266, 2011
47. Jaksch P, Scheed A, Keplinger M, et al: A prospective interventional study on the use of extracorporeal photopheresis in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 31:950–957, 2012
48. Del Fante C, Scudeller L, Oggionni T, et al: Long-Term Off-Line Extracorporeal Photochemotherapy in Patients with Chronic Lung Allograft Rejection Not Responsive to Conventional Treatment: A 10-Year Single-Centre Analysis. *Respiration* 90:118–128, 2015
49. Greer M, Dierich M, De Wall C, et al: Phenotyping Established Chronic Lung Allograft Dysfunction Predicts Extracorporeal Photopheresis Response in Lung Transplant Patients: CLAD Phenotyping Predicts ECP Response. *Am J Transplant* 13:911–918, 2013
50. Knobler R, Arenberger P, Arun A, et al: European dermatology forum: Updated guidelines on the use of extracorporeal photopheresis 2020 – Part 2. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 35:27–49, 2021

51. Tjang YS, van der Heijden GJMG, Tenderich G, et al: Survival analysis in heart transplantation: results from an analysis of 1290 cases in a single center. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 33:856–861, 2008
52. Dall’Amico R, Montini G, Murer L, et al: Extracorporeal photochemotherapy after cardiac transplantation: a new therapeutic approach to allograft rejection. *Int J Artif Organs* 23:49–54, 2000
53. Kirklin JK, Brown RN, Huang ST, et al: Rejection with hemodynamic compromise: objective evidence for efficacy of photopheresis. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 25:283–288, 2006
54. Barr ML, Meiser BM, Eisen HJ, et al: Photopheresis for the Prevention of Rejection in Cardiac Transplantation. *N Engl J Med* 339:1744–1751, 1998
55. Dall’Amico R, Montini G, Murer L, et al: Benefits of photopheresis in the treatment of heart transplant patients with multiple/refractory rejection. *Transplant Proc* 29:609–611, 1997
56. Urbani L, Mazzoni A, De Simone P, et al: Avoiding calcineurin inhibitors in the early post-operative course in high-risk liver transplant recipients: The role of extracorporeal photopheresis. *J Clin Apheresis* 22:187–194, 2007
57. Kusztal M, Kościelska-Kasprzak K, Gdowska W, et al: Extracorporeal Photopheresis as an Antirejection Prophylaxis in Kidney Transplant Recipients: Preliminary Results. *Transplant Proc* 43:2938–2940, 2011
58. Reich S, Gambichler T, Altmeyer P, et al: Extracorporeal photopheresis in systemic sclerosis: Effects on organ involvement? *J Am Acad Dermatol* 56:348–349, 2007
59. Cavoli GL, Bono L, Calogera T, et al: Scleroderma renal crisis. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab* 29:221–222, 2018
60. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, et al: Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial. *Arch Dermatol* 128:337–346, 1992
61. Enomoto DNH, Mekkes JR, Bossuyt PMM, et al: Treatment of patients with systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *J Am Acad Dermatol* 41:915–922, 1999
62. Knobler RM, French LE, Kim Y, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 54:793–799, 2006
63. Papp G, Horvath IF, Barath S, et al: Immunomodulatory effects of extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis. *Clin Immunol* 142:150–159, 2012
64. Papp G, Horvath IF, Gyimesi E, et al: The assessment of immune-regulatory effects of extracorporeal photopheresis in systemic sclerosis: a long-term follow-up study. *Immunol Res* 64:404–411, 2016

65. Schwartz J, Gonzalez J, Palangio M, et al: Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis: a follow-up study. *Int J Dermatol* 36:380–385, 1997
66. Fimiani M, Rubegni P, Flori ML, et al: Three cases of progressive systemic sclerosis treated with extracorporeal photochemotherapy. *Arch Dermatol Res* 289:120–122, 1997
67. Adams LB, Park JH, Olsen NJ, et al: Quantitative evaluation of improvement in muscle weakness in a patient receiving extracorporeal photopheresis for scleroderma: Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy. *J Am Acad Dermatol* 33:519–522, 1995
68. Krasagakis K, Dippel E, Ramaker J, et al: Management of Severe Scleroderma with Long-Term Extracorporeal Photopheresis. *Dermatology* 196:309–315, 1998
69. Hashikabe M, Ohtsuka T, Yamazaki S: Quantitative echographic analysis of photochemotherapy on systemic sclerosis skin. *Arch Dermatol Res* 296:522–527, 2005
70. Muellegger RR, Hofer A, Salmhofer W, et al: Extended extracorporeal photochemotherapy with extracorporeal administration of 8-methoxypsoralen in systemic sclerosis. An Austrian single-center study: Extracorporeal photochemotherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 16:216–223, 2000
71. Lin RH, Wang LF: The treatment of autoimmune disease in (NZB/NZW)F1 mice with syngeneic photomodulated splenocytes. *Scand J Immunol* 39:446–452, 1994
72. Knobler RM: Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of lupus erythematosus: preliminary observations. *Springer Semin Immunopathol* 16:323–325, 1994
73. Richard MA, Saadallah S, Lefevre P, et al: [Extracorporeal photochemotherapy in therapy-refractory subacute lupus]. *Ann Dermatol Venereol* 129:1023–1026, 2002
74. Wollina U, Looks A: Extracorporeal photochemotherapy in cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 13:127–130, 1999
75. Boeckler P, Liu V, Lipsker D: Extracorporeal photopheresis in recalcitrant lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol* 34:e295–e296, 2009
76. Morrucci C, Liu V, Bohbot A, et al: Traitement par photochimiothérapie extracorporelle de quatre cas de lupus érythémateux cutané réfractaires aux traitements conventionnels. *Ann Dermatol Vénéréologie* 136:861–867, 2009
77. Poehlau D, Rieks M, Postert T, et al: Photopheresis--a possible treatment of multiple sclerosis?: report of two cases. *J Clin Apheresis* 12:154–155, 1997
78. Besnier DP, Chabannes D, Mussini J-MG, et al: Extracorporeal photochemotherapy for secondary chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 18:36–41, 2002

- 79.** Cavaletti G, Perseghin P, Dassi M, et al: Extracorporeal photochemotherapy: a safety and tolerability pilot study with preliminary efficacy results in refractory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Sci* 27:24–32, 2006
- 80.** Rostami AM, Sater RA, Bird SJ, et al: A double-blind, placebo-controlled trial of extracorporeal photopheresis in chronic progressive multiple sclerosis. *Mult Scler J* 5:198–203, 1999
- 81.** Wilfert H, Honigsmann H, Steiner G, et al: Treatment of psoriatic arthritis by extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol* 122:225–232, 1990
- 82.** Malawista SE, Trock DH, Edelson RL: Treatment of rheumatoid arthritis by extracorporeal photochemotherapy. A pilot study. *Arthritis Rheum* 34:646–654, 1991
- 83.** Menkes CJ, Andreu G, Heshmati F, et al: Extracorporeal Photochemotherapy. *Rheumatology* 31:789–790, 1992
- 84.** Coppard C, Bonnefoy F, Hannani D, et al: Photopheresis efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis: a pre-clinical proof of concept. *J Transl Med* 17:312, 2019
- 85.** Reinisch W, Nahavandi H, Santella R, et al: Extracorporeal photochemotherapy in patients with steroid-dependent Crohn’s disease: a prospective pilot study: EXTRACORPOREAL PHOTOCHEMOTHERAPY IN CROHN’S DISEASE. *Aliment Pharmacol Ther* 15:1313–1322, 2001
- 86.** Reinisch W, Knobler R, Rutgeerts PJ, et al: Extracorporeal Photopheresis (ECP) in Patients with Steroid-dependent Crohn’s Disease: An Open-label, Multicenter, Prospective Trial. *Inflamm Bowel Dis* 19:293–300, 2013
- 87.** Abreu MT, von Tirpitz C, Hardi R, et al: Extracorporeal photopheresis for the treatment of refractory Crohn’s disease: Results of an open-label pilot study: *Inflamm Bowel Dis* 15:829–836, 2009
- 88.** Sanli H, Akay BN, Ayyildiz E, et al: Remission of severe autoimmune bullous disorders induced by long-term extracorporeal photochemotherapy. *Transfus Apher Sci* 43:353–359, 2010
- 89.** Ludvigsson J, Samuelsson U, Ernerudh J, et al: Photopheresis at onset of type 1 diabetes: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Arch Dis Child* 85:149–154, 2001
- 90.** Burt RK, Balabanov R, Burman J, et al: Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321:165, 2019
- 91.** de Silva NL, Seneviratne SL: Haemopoietic stem cell transplantation in Systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol* 15:59, 2019
- 92.** Marques MB, Adamski J: Extracorporeal photopheresis: technique, established and novel indications. *J Clin Apheresis* 29:228–234, 2014

- 93.** Sanford KW, Balogun RA: Extracorporeal photopheresis: Clinical use so far. *J Clin Apheresis* 27:126–131, 2012
- 94.** Kuzmina Z, Stroncek D, Pavletic SZ: Extracorporeal photopheresis as a therapy for autoimmune diseases: ECP for Autoimmune Disease. *J Clin Apheresis* 30:224–237, 2015



---

## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



## RÉSUMÉ

**Contexte :** La Photochimiothérapie extra-corporelle (PCE) est une technique de thérapie cellulaire indiquée dans le traitement des lymphomes T cutanés, de la maladie greffon-vs-hôte (GVH), et du rejet de greffe d'organe solide. Elle n'est pas validée dans le traitement des maladies auto-immunes mais a fait l'objet d'études préliminaires. Son indication dans la sclérodermie, la sclérose en plaques, ou dans certaines pathologies dermatologiques est à l'étude.

**Objectif :** Réaliser une revue de la littérature de l'utilisation de la PCE dans les maladies auto-immunes afin de questionner sa place dans la stratégie thérapeutique.

**Méthode :** Nous avons identifié les publications répondant aux termes « Autoimmune Disease » AND « Photopheresis » et « Systemic Sclerosis » AND « Photopheresis » dans la base de données PubMed.

**Résultats :** La PCE montre des résultats intéressants dans les atteintes cutanées de la sclérodermie systémique en association aux traitements conventionnels, et serait bénéfique dans le traitement de la sclérose en plaques réfractaire aux traitements immunosuppresseurs actuels. Enfin, des observations ont été rapportées concernant l'efficacité de la PCE dans le LES, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, et certaines pathologies dermatologiques.

**Conclusion :** La PCE montre des résultats prometteurs dans la stratégie de prise en charge des maladies auto-immunes telles que la sclérodermie, la sclérose en plaques, et certaines pathologies dermatologiques. Son utilisation est bien tolérée et ne semble pas exposer le patient aux effets indésirables classiques des thérapies immunosuppressives actuelles, et notamment au risque infectieux. Des essais cliniques complémentaires sont nécessaires pour valider son efficacité et sa tolérance.

**MOTS CLÉS :** Photochimiothérapie extracorporelle, maladies auto-immunes, Graft-versus-Host disease, lymphome T cutané, rejet de greffe d'organe.