



HAL
open science

La photochimiothérapie extracorporelle ou l'immunothérapie par cellules modifiées par photochimie

Dalil Hannani, F. Gabert, L. Chaperot, M. J. J Richard, J. Plumas

► To cite this version:

Dalil Hannani, F. Gabert, L. Chaperot, M. J. J Richard, J. Plumas. La photochimiothérapie extracorporelle ou l'immunothérapie par cellules modifiées par photochimie. *La Revue de Médecine Interne*, 2010, 31 (4), pp.321-324. 10.1016/j.revmed.2009.09.031 . hal-02047433

HAL Id: hal-02047433

<https://hal.science/hal-02047433v1>

Submitted on 17 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

La photochimiothérapie extracorporelle ou l'immunothérapie par cellules modifiées par photochimie

Extracorporeal photochemotherapy or immunotherapy using cells modified by photochemistry

D. Hannani^{a,b,c}, F. Gabert^{a,b,c}, L. Chaperot^{a,b,c}, M.J. Richard^{a,b,d}, J. Plumas^{a,b,c,*}

^a Université Joseph-Fourier, 38041 Grenoble, France

^b Inserm, U823, immunobiologie et immunothérapie des cancers, 38706 La Tronche, France

^c EFS Rhône-Alpes, 29, avenue du Maquis-du-Grésivaudan, 38701 La Tronche, France

^d Hopital Michallon, cancérologie et biothérapie, 38043 Grenoble, France

*Auteur correspondant adresse e-mail : joel.plumas@wanadoo.fr (J. Plumas).

Résumé

La photochimiothérapie extracorporelle (PCE) est une technique de thérapie cellulaire autologue utilisée dans le traitement de pathologies impliquant des lymphocytes pathogènes : lymphomes cutanés à cellules T, rejet d'organe et maladie du greffon contre l'hôte. À chaque séance de PCE, les patients reçoivent un produit cellulaire composé de cellules mononucléées autologues, contenant les cellules pathogènes, traitées par un agent photosensibilisant et un rayonnement UV-A. L'objectif du traitement est d'entraîner une réaction spécifique du système immunitaire modulant l'activité des lymphocytes pathogènes non traités responsables de la pathologie et par conséquent une amélioration des signes cliniques. Les mécanismes d'action précis restent cependant à identifier chez l'homme. Son efficacité associée à l'absence d'effets secondaires peut conduire à diminuer le recours aux immunosuppresseurs. La PCE apparaît donc comme une immunothérapie par cellules modifiées par photochimie qui permet une immunomodulation spécifique de lymphocytes pathogènes.

© 2010 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Immunothérapie ; Photochimiothérapie ; Lymphome cutané ; Transplantation ; Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)

Abstract

Extracorporeal photochemotherapy (ECP) is an autologous cell therapy used for the treatment of diseases involving pathogenic cells: cutaneous T-cell lymphoma, organ rejection and graft versus host disease. During an ECP procedure, patients receive a cellular product consisting of autologous mononuclear cells, containing the pathogenic cells, treated with a photosensitising agent and an UV-A radiation. The aim of the treatment is to induce a specific immune reaction modulating the activity of untreated pathogenic lymphocytes responsible for the disease and therefore an improvement of clinical manifestations. The precise mechanisms of action remain to be defined in humans. Its

efficacy coupled with the absence of side effects could lead to decrease the use of immunosuppressive drugs. PCE appears as an immunotherapy using cells modified by photochemistry, which allows specific immune modulation of pathogenic lymphocytes.

© 2010 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Immunotherapy; Photochemotherapy; Cutaneous lymphoma; Transplantation; Graft versus host disease (GvHD)

Depuis la première utilisation de la photochimiothérapie extracorporelle ou PCE dans les années 1980 [1], plusieurs milliers de patients ont été traités dans le monde et plusieurs centaines de milliers de procédures de PCE ont été réalisées. En raison de l'intérêt croissant des cliniciens pour ce type de thérapie, ces chiffres ne cessent d'augmenter. Les indications majeures de cette thérapeutique sont les traitements :

- des lymphomes cutanés à cellules T (LCT) ;
- du rejet d'organe ;
- de la maladie du greffon contre l'hôte (*graft versus host disease* [GvHD]) [2,3].

Contrairement à ce que son nom laisse supposer, la photochimiothérapie extracorporelle n'est pas une chimiothérapie mais une technique de thérapie cellulaire autologue au sens de l'article L1241-1 du Code de la santé publique. Le traitement implique bien une modification *ex-vivo* des cellules par irradiation UV-A en présence d'un psoralène mais ce sont les cellules ainsi modifiées qui constituent le principe actif de la thérapie et non le psoralène (Fig. 1). Quelles que soient les indications, le but de cette thérapie cellulaire est de moduler l'activité du système immunitaire. Il serait en fait plus approprié d'utiliser les termes « d'immunothérapie par cellules modifiées par photochimie » que « photochimiothérapie extracorporelle » car ils reflètent mieux la finalité thérapeutique sans être source d'inquiétude chez les patients quant aux effets secondaires. En effet, dans l'imaginaire des patients le terme de chimiothérapie est associé à un certain nombre de complications (anémie, nausées, vomissements, perte de cheveux, fatigue. . .) alors que la PCE est très bien tolérée depuis que le psoralène n'est plus administré *per os*.

Le traitement par PCE reste plus compliqué qu'une simple perfusion médicamenteuse. En effet, une séance de PCE consiste

à obtenir une suspension cellulaire enrichie en cellules mononucléées (prélèvement par aphaérèse ou constitution d'un *buffy-coat* en ligne), à lui ajouter du 8-méthoxy-psoralène, qui est un agent photosensibilisant, puis à exposer la suspension à un rayonnement UV-A (ultra violet-A, 365 nm) d'énergie contrôlée. Les cellules ainsi modifiées par photochimie sont réinjectées au patient à la fin de la séance (Fig. 1). Une séance de PCE dure entre deux à trois heures et peut être réalisée en ambulatoire.

Il existe à l'heure actuelle deux techniques permettant de réaliser cet acte thérapeutique : le système en ligne et le système dissocié [4]. Dans le système en ligne, le circuit de prélèvement des cellules est couplé directement au circuit d'ajout du psoralène et d'irradiation par les UV. Un même dispositif médical associe les deux fonctions : séparer les cellules et les traiter par UV-A. Dans le système dissocié, ces deux fonctions sont réalisées par des dispositifs différents. Chaque

technique possède des avantages et des inconvénients en termes de mise en œuvre et de réalisation, du volume sanguin extracorporel, de la composition qualitative et quantitative de la suspension cellulaire, des contrôles qualités réalisables, de la sécurité et du coût. Malgré les différences entre les deux techniques, l'efficacité thérapeutique est similaire. Le choix de la technique par les praticiens est généralement fait sur des critères organisationnels dépendant de l'environnement de la structure de soins. En France en 2007, 15 centres (établissements de soins et établissement de transfusion sanguine) ont réalisé plus de 3200 procédures dont 53 % ont été réalisées avec le système dissocié (enquête de la société française de photochimiothérapie extracorporelle).

La première indication de la PCE a été le lymphome T cutané (LCT) érythrodermique à un stade avancé présentant des cellules malignes circulantes. Les travaux pionniers de Richard Edelson ont montré la faisabilité et l'intérêt du traitement des LCT par PCE et ont apporté les premiers résultats cliniques [1]. Actuellement, la PCE est la seule alternative thérapeutique pour traiter les LCT à un stade avancé [5], reconnu depuis 1988 aux États-Unis.

La PCE est régulièrement utilisée chez les sujets transplantés (cœur, poumons, reins) pour le traitement et la prévention du rejet aigu ou chronique du greffon, pour diminuer les doses d'immunosuppresseurs usuels ou pour traiter le syndrome de bronchiolite oblitérante dans la greffe pulmonaire [3,6].

C'est dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) que la PCE est actuellement la plus utilisée (60 % des indications de PCE) et que par conséquent les études sont les plus nombreuses [3,7,8]. La GvHD est une pathologie qui survient après une greffe allogénique de cellules souches héma-topoïétiques. Les lymphocytes T allogéniques issus du donneur présents dans le greffon détruisent les organes du receveur, reconnus comme étrangers. Le premier tissu touché est la peau. La GvHD entraîne une forte morbidité et une forte mortalité. Les traitements immunosuppresseurs utilisés pour la traiter ont des effets secondaires importants, ce qui augmente encore le taux de mortalité. Depuis quelques années, de nombreux patients atteints de GvHD chronique et plus récemment de GvHD aiguë ont été traités par PCE. Les études cliniques [9–11] révèlent que plus la PCE est utilisée tôt après l'apparition des signes cliniques de la GvHD, plus elle est efficace. Le grade clinique de la maladie est également un paramètre important car plus le grade est faible, plus le taux de réponse objective augmente. Enfin, ce sont les manifestations cutanées de la maladie qui répondent le mieux au traitement suivi de celles du foie et du tube digestif. L'utilisation de la PCE a pour conséquence de réduire la quantité d'immunosuppresseurs reçue par le patient. La PCE constitue une alternative thérapeutique dans les formes graves de GvHD résistantes aux thérapeutiques classiques.

Le schéma thérapeutique est variable selon les pathologies. Le nombre et la fréquence des séances dépendent de l'évolutivité de la maladie et de la réponse du patient au traitement. Le nombre de séances peut varier de deux à 12 par mois avec une évaluation d'efficacité à un ou trois mois suivie d'une phase d'entretien, où la fréquence des séances est diminuée, selon que la pathologie est évolutive ou non.

Même si l'on peut regretter le manque d'essais cliniques randomisés, la pratique courante et de nombreuses données de la littérature montrent que la PCE a une réelle efficacité dans le traitement des pathologies évoquées précédemment et qu'elle pourrait représenter une alternative à l'utilisation d'immunosuppresseurs conventionnels [6,11]. Contrairement aux traitements classiques, l'immunosuppression observée après PCE est spécifique et le traitement est bien toléré. Cependant, les mécanismes d'action responsables des effets cliniques bénéfiques sont encore trop peu connus ce qui est un frein au développement de la PCE [2,7]. En effet, les cliniciens manquent de données

pour déterminer les patients potentiellement répondeurs ou décider l'arrêt du traitement sur des critères biologiques.

Les observations cliniques, les études réalisées *in vitro* ou *in vivo* dans des modèles animaux et les connaissances actuelles en immunologie permettent d'avancer que la PCE est bien une immunothérapie dans le sens où elle agit sur le système immunitaire des patients pour diminuer l'activité des lymphocytes pathogènes responsables des manifestations cliniques. En effet, si les trois indications majeures de la PCE peuvent paraître hétérogènes dans leur présentation clinique, elles ont en commun le fait qu'elles impliquent toutes l'existence de lymphocytes pathogènes, qu'ils soient tumoraux ou allogéniques [2]. La présence de ces lymphocytes pathogènes dans la suspension cellulaire traitée est nécessaire pour l'efficacité du traitement.

Le psoralène est une molécule chimique qui s'intercale dans l'ADN et qui après photo-activation forme des liaisons covalentes avec les acides nucléiques entraînant la mort par apoptose des cellules traitées selon une cinétique plus ou moins rapide. Le principe actif de la PCE est donc un produit cellulaire constitué de cellules mononucléées autologues pré-apoptotiques contenant des lymphocytes pathogènes. Le pourcentage de lymphocytes pathogènes peut être très élevé dans le produit final. En effet, les lymphocytes pathogènes peuvent représenter 1 à 2 % des lymphocytes T alors que la fréquence d'un lymphocyte spécifique d'un antigène commun est inférieure à un pour 10 000.

À chaque séance de PCE, un nouveau produit est fabriqué et injecté au patient. Il est clair que la déplétion en cellules pathogènes due directement à la procédure n'est pas responsable de l'efficacité de la PCE car le contingent circulant de lymphocytes pathogènes représente moins de 10 % de l'ensemble de cette population qui est majoritairement localisée dans les tissus. L'hypothèse actuelle est que la transfusion de cellules contenant une quantité élevée de lymphocytes T pathogènes modifiés photochimiquement va entraîner une réaction spécifique du système immunitaire. Cette réaction permet de diminuer l'activité des lymphocytes pathogènes non traités responsables de la pathologie, ce qui a pour conséquence l'amélioration des signes cliniques. La réponse immunitaire pourrait dans un premier temps être non spécifique impliquant des facteurs solubles, par exemple et expliquant les effets cliniques rapides observés dans certaines situations. Dans un deuxième temps, se mettrait en place une réponse spécifique vis-à-vis des lymphocytes pathogènes expliquant les effets cliniques à long terme et l'absence d'immunosuppression globale. Le système immunitaire a développé différentes stratégies pour contrôler le développement de lymphocytes potentiellement pathogènes. Parmi elles, le développement de lymphocytes régulateurs ou cytotoxiques est avancé le plus couramment comme hypothèse, mais d'autres mécanismes sont aussi envisageables. Les efforts dans la compréhension des mécanismes d'actions doivent être poursuivis afin d'augmenter les connaissances des réponses immunitaires induites par la PCE. La littérature sur le sujet doit être examinée avec attention car le besoin de connaissance entraîne parfois des interprétations ou des extrapolations trop rapides [7]. De plus, il faut se garder de vouloir transposer directement les résultats obtenus dans des modèles animaux à l'homme car les cellules traitées, les procédures de traitement, le contexte thérapeutique, les réponses immunitaires ne sont pas les mêmes.

En conclusion, la PCE est bien une immunothérapie par cellules modifiées par photochimie. Cette technique de thérapie cellulaire autologue est prometteuse dans le traitement de pathologies impliquant des lymphocytes pathogènes car elle permet leur immunomodulation. De plus, la PCE permet de diminuer les doses usuelles d'immunosuppresseurs. Son efficacité associée à l'absence d'effets secondaires conduit à une utilisation croissante de la PCE avec un élargissement des

domaines d'applications vers les maladies auto-immunes par exemple [12,13]. Cependant, la méconnaissance des mécanismes d'action est une limite à son utilisation et à sa reconnaissance par les autorités de tutelle. Les recherches en cours devraient permettre de préciser ces mécanismes de façon

à optimiser la thérapeutique pour une meilleure efficacité, à standardiser les procédures et peut-être permettre une réduction du nombre de séances nécessaires pour obtenir l'effet immunologique recherché.

Conflit d'intérêt

Les auteurs n'ont pas transmis de conflit d'intérêt.

Remerciements

Les auteurs remercient l'Association recherche et transfusion ainsi que l'établissement français du sang pour leur soutien. Leurs auteurs adressent leurs remerciements au personnel du Centre de soins et de l'unité mixte de thérapie cellulaire de Grenoble. Les auteurs remercient Julie Charles pour ses conseils.

Références

- [1] Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemo-therapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987;316:297–303.
- [2] Plumas J, Drillat P, Jacob MC, Richard MJ, Favrot MC. Extracorporeal photochemotherapy for treatment of clonal T cell proliferations. *Bull Cancer* 2003;90:763–70.
- [3] McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE, Taylor P, Lloyd J, Ibbotson S, et al. Evidence-based practice of photopheresis 1987–2001: A report of a work-shop of the British photodermatology group and the U.K. skin lymphoma group. *Br J Dermatol* 2006;154:7–20.
- [4] Schooneman F. Extracorporeal photopheresis technical aspects. *Transfus Apher Sci* 2003;28:51–61.
- [5] Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther* 2003;16:337–46.
- [6] Barr ML, Meiser BM, Eisen HJ, Roberts RF, Livi U, Dall'Amico R, et al. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac trans-plantation. Photopheresis transplantation study group. *N Engl J Med* 1998;339:1744–51.
- [7] Plumas J, Manches O, Chaperot L. Mechanisms of action of extracorporeal photochemotherapy in the control of GVHD: Involvement of dendritic cells. *Leukemia* 2003;17:2061–2.
- [8] Marshall SR. Technology insight: ECP for the treatment of GvHD—can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:302–14.
- [9] Dall'Amico R, Messina C. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. *Ther Apher* 2002;6:296–304.
- [10] Couriel D, Hosing C, Saliba R, Shpall EJ, Andelini P, Popat U, et al. Extracorporeal photopheresis for acute and chronic graft-versus-host disease: Does it work? *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:

37–40.

[11] Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V, et al. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2008;112:2667–74.

[12] Heshmati F. Extracorporeal photochemotherapy and transfusion medicine. *Help Medical*. Neuilly-sur-Seine 2008.

[13] Knobler R, Barr ML, Couriel DR, Ferrara JL, French LE, Jaksch P, et al. Extracorporeal photopheresis: Past, present, and future. *J Am Acad Dermatol* 2009.

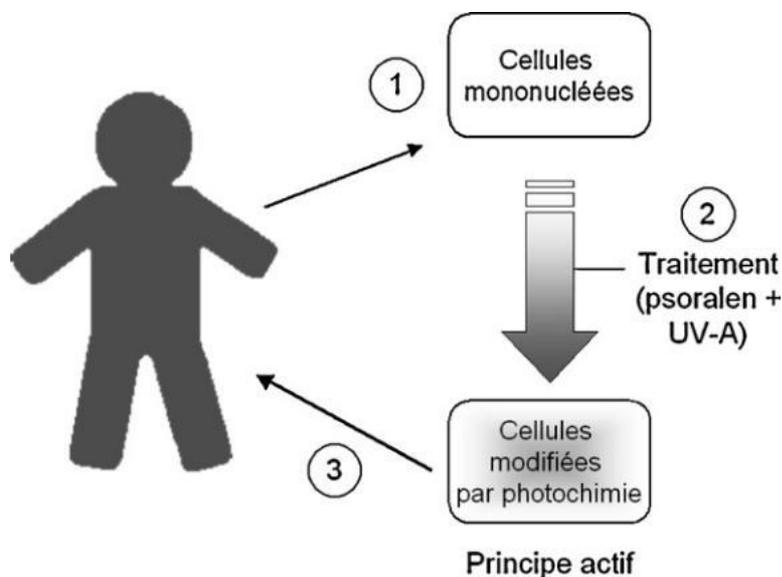


Fig. 1. Principe d'une séance de photochimiothérapie extracorporelle ou d'immunothérapie par cellules modifiées par photochimie : une suspension cel-lulaire enrichie en cellules mononucléées est obtenue (1), puis traitée par un psoralène et soumise à un rayonnement UV-A (2). Les cellules traitées consti-tuent le principe actif qui est réinjecté au patient (3).