

## Photophérèse extracorporelle

<i>Co-responsables</i>	Léonardo Magro Yves Chalandon
<i>Participants</i>	Eva de Berranger Christine Giraud Gaelle Guillerm Suzanne Mathieu-Nafissi Mauricette Michallet Bilal Mohty Nathalie Parquet Cécile Pochon Reza Tabrizi Jean-Baptiste Thibert
<i>Expert</i>	Arnaud Lionet
<i>Lecteurs</i>	Bénédicte Bruno Francis Bauters Jérôme Cornillon Ibrahim Yakoub-Agha
<i>Questions posées</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Quelles sont les indications de la Photophérèse extracorporelle en allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques?</li><li>▪ Y-a-t-il une différence entre le système ouvert et le système fermé?</li><li>▪ Quel schéma de traitement à proposer?</li><li>▪ Les précautions à prendre:<ul style="list-style-type: none"><li>- pendant les séances?</li><li>- en dehors les séances?</li></ul></li><li>▪ Quel suivi à proposer?</li></ul>

## Etat actuel de la question

La Photophérèse Extra Corporelle (PEC) est un traitement immunomodulateur en 3 étapes [1]:

- prélèvement par aphérèse de cellules mononucléées (CMN) autologues circulantes au moyen d'un séparateur de cellules
- exposition des CMN aux UVA en présence d'un photosensibilisant (8MOP)
- réinjection des cellules traitées par ce procédé au patient.

Selon le type de séparateur disponible, ces 3 étapes sont réalisées en système ouvert ou fermé. Vingt-cinq centres ont répondu à l'enquête nationale menée. Soixante-dix pourcent utilisent la technique en circuit fermé.

L'exposition des CMN au 8-MOP suivie de leur photo-activation par les UVA déclenche leur entrée en apoptose. Les données de la littérature suggèrent que l'injection de cellules apoptotiques induirait un état de tolérance immunitaire dans des situations cliniques telles que celles de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) [2]. Les cellules apoptotiques injectées sont alors phagocytées par les cellules présentatrices d'antigènes du patient entraînant plusieurs changements fonctionnels :

- diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires (par ex : IL-2, IL-12 et TNF- $\alpha$ ),
- augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoires (particulièrement l'IL-10 et le TGF-beta),
- baisse de la capacité d'activation des réponses des cellules T,
- suppression des cellules effectrices T CD8,
- et stimulation des cellules T régulatrices.

Des articles très récents démontrent l'induction par la PEC de tolérance dans des modèles animaux et chez l'homme [3, 4].

Le choix de la PEC comme traitement de GVH ne prend pas en considération la prophylaxie de la GVH, le conditionnement et la source cellulaire. La PEC a la même place que les autres traitements immunosuppresseurs de seconde ligne [5]. Mais elle semblerait plus efficace en cas de GVH cutanée. Son avantage est une immunomodulation plutôt qu'une immunosuppression, limitant les risques infectieux. Ses limites en sont l'accès à la technique (séparateur, organisation de service ...), l'abord veineux, les risques de la prise en charge de patients fragiles (thrombopénie, leucopénie et l'allergie au 8-MOP [1]). Selon le volume extracorporel et les caractéristiques du patient, l'hématocrite minimal requis doit être de 25 à 28%.

La prise en charge par PEC est donc basée dans un premier temps sur la disponibilité par centre du système ouvert et/ou fermé. Elle peut être réalisée par des centres de transfusion sanguine (EFS) ou établissements de santé avec lesquels une convention devra être établie. Pour le système ouvert, la

législation française considère le 8-MOP comme un produit thérapeutique annexe. Cela impose une structure et un personnel avec autorisation de préparation de thérapie cellulaire par l'ANSM. Selon l'avis des experts, il n'y a pas d'infériorité d'efficacité clinique d'un système vis-à-vis d'un autre (ouvert/fermé) (Tableau I).

Tableau I : Avantages / Inconvénients (références de l'HAS actualisées avec Cellex)

Procédure	Avantages	Inconvénients
Système fermé (UVAR <sup>TM</sup> , XTS <sup>TM</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simplicité de mise en œuvre et de réalisation</li> <li>• Système « tout en une pour le prélèvement du sang, l'extraction, le traitement et la réinjection des CMN</li> <li>• Utilisation d'un 8-MOP de qualité pharmaceutique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volume extracorporel important (risque hémodynamique)</li> <li>• Volume traité plus faible pour le système ouvert</li> <li>• Contamination en globules rouges plus importante (Hématocrite <math>\geq 4\%</math>)</li> <li>• Aucun contrôle après l'irradiation</li> <li>• Coût plus important</li> </ul>
Système dissocié (multi support)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contamination minimale en globules rouges (Hématocrite <math>&lt;2\%</math>)</li> <li>• Volume de sang traité plus important que dans le système fermé</li> <li>• Extraction d'une quantité plus importante de CMN</li> <li>• Contrôle de qualité avant et après l'irradiation possible</li> <li>• Produit final standardisé en volume et en concentration de 8-MOP</li> <li>• Technique adaptée aux petits volumes et à la pédiatrie</li> <li>• Utilisation d'appareils non dédiés</li> <li>• Coût réduit par rapport au système fermé</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque de contamination bactérienne des poches (en absence de contamination stérile)</li> <li>• Possibilité d'erreur attribution</li> <li>• Autorisation de réalisation de thérapie cellulaire nécessaire (8-MOP au statut PTA)</li> </ul>

Abréviations - CMN : cellules mononucléées ; 8-MOP : 8-méthoxy-psoralène ; PTA : liste des produits thérapeutiques annexes ; Ht : hématocrite

Actuellement il n'y a selon l'avis des experts et les données de la littérature aucun élément qui justifie de réaliser les séances de PEC sur 2 jours consécutifs. De même nous manquons de critères cliniques ou biologiques pour guider la fréquence et la durée du traitement. Sur ces 2 points, nous proposerons des recommandations. Des études protocolaires prospectives et une harmonisation des pratiques seraient nécessaires afin de répondre formellement à cette question.

Les indications en prévention sont basées sur des études scientifiques prometteuses mais qui ne peuvent être appliquées que dans le cadre d'études protocolaires prospectives [3, 6, 7]. Les bénéfices de la PEC chez les répondeurs, essentiellement démontrés dans le domaine de la maladie du greffon contre l'hôte chronique (GVHc) sont [8, 9] :

- la réduction des traitements immunosuppresseurs avec épargne cortisonique
- la réduction potentielle de la mortalité non liée à la rechute et l'augmentation de la survie globale

- l'absence d'augmentation du risque de rechute
- l'amélioration de la qualité de vie

De plus il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité entre adultes et enfants.[10]

### **Méthodologie**

Une revue de la littérature et une enquête nationale sur les habitudes de chaque centre français sur la place de la PEC dans la prise en charge de la GVH ont été réalisées. Ces données ont été associées aux avis d'experts.

### **Recommandations**

#### **Généralités**

Nous proposons d'utiliser le terme de photophérèse et non plus photochimiothérapie afin de ne pas induire d'ambiguïté dans la compréhension des patients.

Une information et des explications sur la procédure de PEC seront données au patient par l'équipe en charge de la technique, au cours d'un entretien. Le capital veineux du patient sera également évalué.

#### **Abords veineux**

L'abord veineux périphérique doit être privilégié. En cas d'impossibilité d'abord périphérique, la pose d'un cathéter tunnelisé de dialyse ou d'aphérèse doit être discutée avec l'équipe de greffe. Les caractéristiques du cathéter seront données par l'équipe en charge de la PEC.

#### **Utilisation de la PEC en prophylaxie**

La PEC en prophylaxie ne peut être réalisée en dehors de protocoles thérapeutiques. Une étude pilote a inclus 20 patients, elle est actuellement clôturée et en cours d'analyse.

#### **Utilisation curative de la PEC**

PEC est généralement recommandée dans le traitement curatif de la GVH notamment chronique, en seconde ligne

Il semblerait selon les études publiées que la précocité de la mise en place influence sur l'efficacité de la PEC, que ce soit pour la GVHa ou GVHc [9, 11-13].

#### **GVHa**

Les GVHa cortico-résistants ou cortico-dépendants de grade 2 répondent mieux que les grades 3-4. Le taux de réponse est différent en fonction de la localisation.

A ce jour, aucune étude randomisée prospective n'est publiée. Par ailleurs, la littérature n'établit de différence d'efficacité entre 2 et 3 séances par semaine en phase d'initiation.

*Rythme de prise en charge initial:*

Selon l'avis des experts, on peut proposer par sécurité 3 séances/semaine pendant les 4 premières semaines de prise en charge puis 2 séances/semaine pendant les 4 semaines suivantes. Une évaluation clinique sera réalisée après au moins 6 semaines. Le traitement immunosuppresseur initial sera maintenu.

*Evaluation de la réponse et adaptation du rythme de prise en charge :*

En cas de réponse complète à la PEC, la corticothérapie sera diminuée progressivement selon les habitudes de centre jusqu'à arrêt. Le rythme de la PEC sera pas diminué tant que la corticothérapie est > 20mg/jour pour l'adulte et > 0,5 mg/kg/jour chez l'enfant.

En cas de réponse partielle et/ou avec des doses de corticoïdes > 20mg/jour ou > 0,5 mg/kg/jour chez l'enfant, un autre traitement immunosuppresseur pourra être associé et la PEC sera maintenue à 2 séances /semaine. La durée totale sera déterminée sur l'évolution clinique.

Après une stabilité d'une réponse maximale, le traitement d'entretien n'ayant pas fait preuve de son intérêt, un arrêt sera envisageable [14, 15].

En cas de progression, la PEC sera arrêtée, sans décroissance du nombre de séances.

## **GVHc**

La PEC est indiquée en seconde ligne au même titre que le Mycophenolate Mofetil, les inhibiteurs de mTOR et les inhibiteurs de calcineurine [16, 17].

La PEC pourra être proposée chez les patients atteints de GVHc :

- réfractaires, en progression sous corticothérapie à 1 mg/kg/jour pendant 2 semaines,
- stables sous corticothérapie à 0,5 mg/kg/jour pendant 4 à 8 semaines,
- cortico-dépendants (impossibilité de descendre en dessous de 0,5 mg/kg/jour ou 10mg/jour)
- ou avec complications liées à la corticothérapie.

La PEC a montré une efficacité certaine sur la peau et les muqueuses. Concernant les autres atteintes d'organes, les résultats semblent très prometteurs mais variables [10]. La précocité de la mise en place pourrait être un élément d'amélioration de la réponse. Ces résultats sont à relativiser du fait d'une très grande hétérogénéité des études et d'une variabilité de prise en charge.

### Rythme de prise en charge initial:

Les recommandations de rythme de PEC, seront à adapter en fonction de la faisabilité de chaque centre (Figure 1) [9, 18] .

En phase d'induction, nous proposons 2 séances/semaine pendant 6 semaines. Au bout de 6 semaines, la réponse à la PEC doit être évaluée. La réponse au traitement sera basée sur l'évaluation clinique réalisée par le médecin à l'aide de la classification de NIH et le questionnaire de qualité de vie de LEE rempli par les patients.

### Evaluation et adaptation du rythme de prise en charge :

Si réponse clinique à la PEC, les traitements immunosuppresseurs pourront être diminués et la PEC sera poursuivie à un rythme de 2 séances par semaine pendant encore 6 semaines.

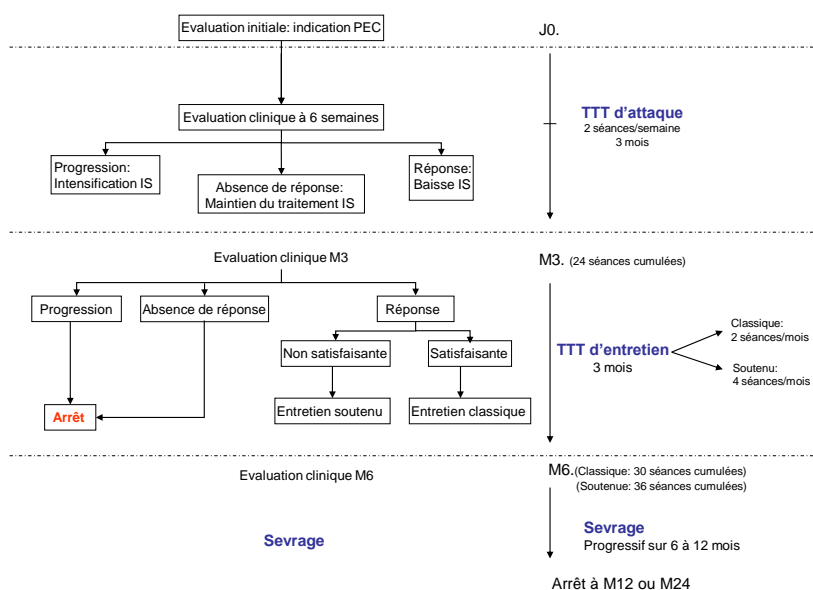
Si maintien de la réponse, le rythme sera ajusté à raison de 2 à 4 séances dans le mois qui suit en fonction de la gravité initiale de la GVHc, pour une durée de 3 mois.

Si maintien de la réponse, il convient de diminuer progressivement le nombre de séance sur une période de 6 mois ou sur une période plus longue pour les formes initialement graves.

Pour les non répondeurs à 6 semaines d'induction, il convient de maintenir le rythme d'induction pendant encore 6 semaines. Si échec après 12 semaines, la PEC sera arrêtée.

Pour les patients en progression sous PEC au cours des 6 premières semaines de traitement, il convient de maintenir la PEC et d'ajouter un nouvel immunosuppresseur supplémentaire.

Figure 1 : Schéma de prise en charge de la GVHc en PEC



Abréviations- IS: in situ; PEC: Photophérese Extra Corporelle; TTT: traitement

### **Informations pratiques pour les cliniciens et les patients**

- Protection solaire (écran total, lunettes) dans les 24 heures qui suivent une séance.
- Etre attentif en cas d'association avec d'autres traitements photo-sensibilisants (Voriconazole, etc...)
- Limiter l'alimentation grasse avant les séances (orale ou parentérale)
- Etre attentif au bilan martial
- Il est possible d'observer une apparition ou une majoration d'une lymphopénie.
- Penser à décaler une séance en cas de thrombopénie  $< 30000/\text{mm}^3$
- Penser à prévoir les soins de cathéter à domicile si voie centrale utilisée

### **Questions résiduelles**

- o Les études prospectives étant difficiles de réalisation, nous proposons dans le cadre de la SFGM-TC de mettre en place un registre des patients traités.
- o Intérêt de la PCE en première ligne?
- o Poursuite des études en prophylaxie.
- o Corrélation entre le nombre de cellules traitées et la réponse à la PEC ?
- o Influence de la PEC sur les autres lignées cellulaires que les CMN ?
- o Marqueurs biologiques prédictifs de la GVH et spécifiques de la réponse à la PEC [3, 4] ?



## **Bibliographie**

1. HAS. 2010 .[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/photochimiotherapie\\_extracorporelle-rapport.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-05/photochimiotherapie_extracorporelle-rapport.pdf)
2. Peritt, D., *Potential mechanisms of photopheresis in hematopoietic stem cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2006. **12**(1 Suppl 2): p. 7-12.
3. Florek, M., et al., *Autologous apoptotic cells preceding transplantation enhance survival in lethal murine graft-versus-host models*. Blood. **124**(11): p. 1832-42.
4. Rieber, N., et al., *Extracorporeal photopheresis increases neutrophilic myeloid-derived suppressor cells in patients with GvHD*. Bone Marrow Transplant. **49**(4): p. 545-52.
5. Jagasia, M., et al., *Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis*. Biol Blood Marrow Transplant. **19**(7): p. 1129-33.
6. Foss, F.M., et al., *Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors*. Bone Marrow Transplant, 2005. **35**(12): p. 1187-93.
7. Ferrara, J., *Cellular therapy of the host to prevent GVHD*. Blood. **124**(11): p. 1703-4.
8. Flowers, M.E., et al., *A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease*. Blood, 2008. **112**(7): p. 2667-74.
9. Greinix, H.T., et al., *Progressive improvement in cutaneous and extracutaneous chronic graft-versus-host disease after a 24-week course of extracorporeal photopheresis--results of a crossover randomized study*. Biol Blood Marrow Transplant. **17**(12): p. 1775-82.
10. Malik, M.I., et al., *Extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis*. Blood Res. **49**(2): p. 100-6.
11. Messina, C., et al., *Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation*. Br J Haematol, 2003. **122**(1): p. 118-27.
12. Child, F.J., et al., *Extracorporeal photopheresis (ECP) in the treatment of chronic graft-versus-host disease (GVHD)*. Bone Marrow Transplant, 1999. **23**(9): p. 881-7.
13. Das-Gupta, E., et al., *Extracorporeal photopheresis as second-line treatment for acute graft-versus-host disease: impact on six-month freedom from treatment failure*. Haematologica. **99**(11): p. 1746-52.
14. Knobler, R., et al., *Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis*. J Eur Acad Dermatol Venereol. **28 Suppl 1**: p. 1-37.
15. Das-Gupta, E., et al., *Extracorporeal photopheresis for treatment of adults and children with acute GVHD: UK consensus statement and review of published literature*. Bone Marrow Transplant. **49**(10): p. 1251-8.
16. Filipovich, A.H., et al., *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. **11**(12): p. 945-56.
17. Wolff, D., et al., *Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease*. Biol Blood Marrow Transplant. **17**(1): p. 1-17.
18. Pierelli, L., et al., *Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SidEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process*. Transfusion. **53**(10): p. 2340-52.