

La photochimiothérapie extracorporelle : revue de son mode d'action et de ses indications

Extracorporeal photochemotherapy : review of its mechanisms of action and clinical applications

S. Vanheste¹, P. Vereecken^{1,2,3}, M. Lambermont⁴, M. Heenen¹ et D. Bron⁵

¹Service de Dermatologie, Hôpital Erasme, ²Service de Dermatologie, C.H.U. Brugmann, ³Clinique d'Oncologie médicale, Institut Jules Bordet, ⁴Centre de transfusion, Hôpital Erasme, ⁵Service d'Hématologie, Institut Jules Bordet

RESUME

La photochimiothérapie extracorporelle (PEC) est une nouvelle approche thérapeutique immunomodulatrice très bien tolérée qui se réalise en trois phases : une leucaphérèse, une puvathérapie ex vivo et enfin une auto-transfusion. Ses indications actuelles reconnues sont le lymphome cutané érythrodermique, la maladie du greffon contre l'hôte et le rejet de greffe cardiaque. Cette technique thérapeutique a cependant déjà été utilisée avec succès dans de nombreuses autres pathologies comme la sclérodermie, la sclérose en plaques, le diabète de type 1 et différentes pathologies dermatologiques auto-immunes. Des études contrôlées randomisées restent nécessaires pour confirmer l'efficacité de la PEC dans ces pathologies. Nous revoyons également dans cet article les différentes hypothèses relatives au mécanisme d'action de la PEC.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 445-51

ABSTRACT

Extracorporeal photochemotherapy is an immunomodulatory treatment which is carried out in three steps : first leukapheresis, then ex vivo PUVA treatment and finally autologous transfusion. Its current " evidence-based " indications are erythrodermic cutaneous lymphoma, graft versus host disease and cardiac graft rejection. However this treatment has already been used with success in many other diseases such as systemic sclerosis, multiple sclerosis, type 1 diabetes and various autoimmune dermatologic diseases. Randomised controlled studies are needed to confirm the efficacy of photopheresis in these diseases. We also review the different hypotheses explaining the mechanism of action of photopheresis.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 445-51

Key words : extracorporeal photochemotherapy, photopheresis, cutaneous T lymphoma, dermatology, graft versus host disease

INTRODUCTION

La photochimiothérapie extracorporelle (PEC, photophorèse) est une thérapie immunomodulatrice qui associe leucaphérèse, puvathérapie et auto-transfusion^{1,2}.

Cette technique fut développée en 1980 par Edelson pour le traitement de lymphomes cutanés T³. Cette indication de la PEC est d'ailleurs reconnue aux

USA par la FDA (*Food and drug administration*) depuis 1988. Depuis lors, la PEC a également été testée avec succès dans de multiples autres pathologies résistantes à leurs traitements classiques respectifs. Actuellement, la PEC s'utilise donc couramment dans des indications telles que la maladie du greffon contre l'hôte (GVH), les rejets de greffe et certaines maladies auto-immunes. Nous reverrons systématiquement dans cet article les aspects techniques et autres modalités pratiques, les hypothèses concernant le mécanisme d'action et les

indications cliniques de cette approche thérapeutique.

MATERIEL ET METHODE

Une revue de la littérature concernant la photochimiothérapie extracorporelle (mots clés : extracorporeal photochemotherapy, EPC, photopheresis) a été effectuée sur *Medline (National Library of Medicine)* de février 1987 à octobre 2006, en sélectionnant les articles en français, anglais et allemand.

REALISATION DE LA PEC

La photochimiothérapie extracorporelle est une technique qui se réalise en trois phases. Tout d'abord les cellules mononucléées du patient sont prélevées par leucaphérèse. Ensuite ces cellules subissent une puvathérapie *ex vivo* : traitement par psoralènes puis irradiation par des UVA. Dans un troisième temps, les cellules traitées sont ré-injectées au patient^{1,3}. L'ensemble de cette procédure dure environ 3 h 30 et nécessite la mise en place d'un double abord veineux^{2,4}.

Le psoralène utilisé actuellement est le 8-méthoxypsoralène (8-MOP)^{1,3,4}. Il peut être administré soit *per os* soit directement dans la poche de traitement. L'administration du psoralène directement dans la poche de traitement permet d'éviter les variations importantes intra- et interindividuelles de concentration plasmatique de 8-MOP dues à l'absorption digestive et au métabolisme hépatique du produit³. De plus dans ce mode d'administration, des doses plus faibles sont utilisées, rendant le 8-méthoxypsoralène indétectable dans le plasma après ré-injection et évitant ainsi les effets secondaires essentiellement systémiques^{1,3,4}.

MECANISME D'ACTION

Le mécanisme exact par lequel la PEC agit n'est pas totalement élucidé. Il existe cependant différentes hypothèses.

Tout d'abord, la PEC a un effet anti-mitotique et pro-apoptotique sur les lymphocytes traités. Le 8-MOP pénètre dans les cellules lymphoïdes par diffusion passive et atteint l'équilibre en 2 minutes. Suite à son excitation par les UVA, le 8-MOP crée des liaisons covalentes entre deux bases pyrimidiques de l'ADN, entraînant un arrêt de la réplication de cet ADN, des mutations et des anomalies de transcription²⁻⁵. La PEC bloque ainsi la prolifération des lymphocytes essentiellement T et non celle des monocytes². Après ré-infusion, les lymphocytes traités subissent une apoptose endéans les 48 à 72 h^{3,4,6-9}. Les monocytes, quant à eux, ne subissent pas d'apoptose^{10,11} mais augmentent leur avidité pour la phagocytose des lymphocytes apoptotiques^{3,8}. De plus, la PEC entraîne l'augmentation de l'expression des molécules HLA de classe I et II à la surface des monocytes ce qui favorise les phénomènes de présentation antigénique après phagocytose des lymphocytes apoptotiques^{4,7}. Ce phénomène est bénéfique dans les lymphomes cutanés

T par induction d'une production de lymphocytes CD8+ cytotoxiques spécifiques des lymphocytes pathologiques³. Il permet d'expliquer l'obtention d'une réponse suppressive spécifique vis-à-vis des clones pathologiques, expliquant les rémissions obtenues alors que seuls 10 % du volume des lymphocytes pathologiques sont traités³.

D'autre part, la PEC entraîne une modification des cytokines secrétées par les lymphocytes et les monocytes, avec entre autre *down-regulation* de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , INF γ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12)^{7,9,11-13} ce qui explique l'effet bénéfique dans les maladies inflammatoires comme par exemple la GVH. La réponse clinique à la PEC chez les patients atteints de GVH est aussi associée à une augmentation du nombre de cellules NK et à un *shift* de la réponse immune d'une prédominance Th1 vers Th2¹³⁻¹⁵.

Il se produit également une augmentation de production d'IL10, par les cellules dendritiques dérivées des monocytes^{8,10,16-18}, qui entraîne une augmentation de la synthèse des molécules HLA-G exprimées par les cellules mononucléées CD14+^{6,18}. La molécule HLA-G est un antigène non classique HLA de classe I qui est le premier antigène du système HLA responsable de tolérance allogénique¹⁸. Elle inhibe la réponse cytotoxique des cellules NK et des cellules T ainsi que la réponse proliférative allogénique primaire des lymphocytes T^{6,8,17}. Ce dernier mécanisme explique l'effet bénéfique de la PEC dans la GVH et les transplantations¹⁸. D'ailleurs, dans la transplantation cardiaque, l'expression de la molécule HLA-G à la surface du muscle cardiaque biopsié chez le malade transplanté réduit significativement le nombre de rejets aigus et chroniques¹⁹.

ASPECTS TECHNIQUES

Les effets thérapeutiques de la PEC dépendent de deux paramètres techniques principaux : la concentration du psoralène dans la poche de leucaphérèse et la dose d'UVA délivrée aux cellules mononucléées. La concentration minimale du 8-MOP dans la poche de traitement doit être de 60 ng/ml^{1,4}. La dose optimale d'UVA, quant à elle, doit être comprise entre 1 à 2 J/cm² ; le calcul de cette dose doit tenir compte de l'hématocrite dans la poche de traitement car les globules rouges font écran et diminuent la dose d'UVA délivrée aux lymphocytes^{1,3}.

Il existe deux grandes techniques de PEC, l'une dite " américaine ", l'autre dite " française ", dont les produits cellulaires collectés puis ré-injectés au patient présentent des propriétés différentes.

La technique américaine

La technique américaine utilise l'appareil UVAR-XTS® commercialisé par la firme Thérakos qui réalise au sein du même appareil une centrifugation à flux discontinu et une irradiation par UVA^{1,2,4}. Dans ce procédé, la leucaphérèse permet de traiter 1 à 3 litres

de sang du patient et de recueillir 240 ml de surnageant riche en leucocytes auxquels sont ajoutés 300 ml de plasma du patient, 200 ml de sérum physiologique et le psoralène^{1,3}. Dans ce volume l'hématocrite est de $4,5 \pm 1,7 \%$ ¹. Il circule ensuite dans un serpent tubulaire irradié en continu par des UVA, jusqu'à exposition leucocytaire totale de 2 J/cm^2 ³. Ensuite le volume traité est ré-injecté au patient en environ 30 min¹.

La technique française

La technique française utilise un séparateur de cellules à flux continu (Cobe Spectra®) qui traite environ 6 à 10 litres de sang et permet l'extraction d'une plus grande quantité de cellules mononucléées avec un hématocrite très faible ($< 2 \%$)^{1,4}. Le concentré de cellules mononucléées (300 ml) est alors transféré dans une poche adaptée à l'irradiation UVA avec adjonction de 8-MOP¹. Cette poche est placée dans l'appareil d'irradiation UVA (Vilbert-Lourmat), qui calcule automatiquement le temps d'irradiation pour atteindre une dose de 2 J/cm^2 ³. Ensuite les cellules sont ré-injectées au patient en moins de 30 min^{1,4}.

Il n'y a pas d'étude prospective comparative des deux techniques^{3,4}. La technique française est plus complexe à réaliser car elle nécessite différents appareils, cependant elle permet d'obtenir un hématocrite plus faible, de traiter un plus grand nombre de cellules mononucléées, d'avoir une irradiation UVA plus homogène et un coût du système d'irradiation moindre^{1,2,4}.

Quel que soit le procédé technique utilisé, le rythme du traitement dépend de la pathologie traitée. Dans le cas des lymphomes cutanés, le rythme de traitement est habituellement de 2 séances consécutives sur 2 jours, une fois par mois^{1,3,4}. Cette fréquence est parfois augmentée en cas de réponse faible⁴. Après obtention d'une réponse optimale, les traitements peuvent être espacés toutes les 6 à 8 semaines voire interrompus en l'absence de maladie active³. Habituellement, le traitement est réalisé pendant environ 6 mois avant de conclure à une réponse ou à un échec thérapeutique³. Dans le cas de la GVH et du rejet de greffe, un schéma accéléré de traitement est donné de façon à contrôler rapidement la maladie : deux à trois séances toutes les 2 à 3 semaines³. Le but de ce schéma accéléré est d'obtenir une plus grande stimulation antigénique³. Dans ce cas, le traitement est généralement réduit après 4 mois à une fois par mois puis arrêté³. Cependant l'efficacité de ce schéma n'a pas été comparée aux autres schémas thérapeutiques³.

EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires les plus fréquents sont les nausées et vomissements en cas de prise orale de 8-MOP^{1,2,4}.

Il peut également survenir une hypotension lors de la leucaphérèse, principalement chez les patients

traités par antihypertenseurs et diurétiques^{1,3,4}.

Chez les patients atteints de lymphomes cutanés T, il survient parfois de la fièvre et une aggravation de l'érythrodermie dans les 4 à 12 h suivant la ré-injection des cellules traitées^{2,3}. Cet effet est probablement causé par la libération, par les monocytes, de $\text{TNF}\alpha$ et d'IL-6 (cytokines pyrogènes) suite à la PEC^{1,4}.

Quelle que soit la pathologie traitée, la PEC peut entraîner l'apparition d'une anémie progressive non régénérative due probablement à l'activation de cellules inhibitrices de l'érythropoïèse^{1,3}.

Il est important de noter que l'immunité humorale et cellulaire est conservée et aucune infection opportuniste ou néoplasie n'a jamais été rapportée^{1,2}. Cependant le recul actuel n'est pas encore suffisant pour exclure formellement la survenue de tels effets secondaires.

Dans l'ensemble, la PEC est donc une technique très bien tolérée et entraînant très peu d'effets secondaires^{1,3,4}.

APPLICATIONS CLINIQUES

Les lymphomes cutanés T épidermotropes

Les lymphomes cutanés épidermotropes sont des lymphoproliférations malignes rares monoclonales de lymphocytes T. On les divise en deux entités principales : le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary. L'évolution du mycosis fongoïde est très variable et lente. Typiquement il débute par des lésions eczématiformes puis des placards infiltrés et enfin des tumeurs. Parfois il y a érythrodermie. Dans le syndrome de Sézary, il y a en plus des cellules tumorales circulantes et les symptômes typiques sont une érythrodermie prurigineuse avec des adénopathies superficielles. La médiane de survie est globalement de 12 ans pour le mycosis fongoïde, et de 3 à 5 ans pour le syndrome de Sézary²⁰.

Le syndrome de Sézary représente la seule indication de PEC reconnue par la FDA depuis 1988^{1,4}.

Dans la première étude publiée en 1987 par Edelson, 37 patients atteints de mycosis fongoïde et de syndrome de Sézary résistant à d'autres traitements ont été traités par cette méthode pendant 9 mois²¹. Dans cette étude, 73 % des patients ont amélioré leur score cutané surtout en cas d'érythrodermie²¹. La médiane de survie était également améliorée, passant de 2,5 ans à 5 ans²¹.

Ensuite d'autres études rétrospectives ont confirmé l'effet bénéfique de la PEC en monothérapie dans les lymphomes cutanés T érythrodermiques (mycosis fongoïde ou Sézary) avec diminution de l'atteinte sanguine et parfois disparition du clone T circulant^{2,22}.

L'étude rétrospective de Fraser-Andrews n'a, par contre, pas pu mettre en évidence une prolongation significative de la survie des patients traités par PEC²³.

Plusieurs études semblent montrer un effet bénéfique de l'association PEC et interféron^{15,22,24,25} mais il est difficile de savoir si l'effet observé est dû à l'interféron ou à la PEC car aucune de ces études n'était contrôlée et randomisée.

La PEC associée à l'électronthérapie corporelle totale allongerait la survie globale ainsi que la survie sans rechute du lymphome^{2,3,22}.

Plusieurs études ont tenté de trouver des facteurs prédictifs de la réponse à la PEC. Dans l'étude de Edelson, la réponse semblait être meilleure en cas d'instauration précoce de la PEC et en cas de rapport sanguin CD4+/CD8+ proche de la normale²¹. Par contre, ni la nature des traitements antérieurs ni l'atteinte ganglionnaire n'était un facteur prédictif²¹. L'envahissement histopathologique de la moelle quant à lui prédirait une moins bonne réponse à la PEC²⁶. Une étude récente de Rao *et al.*²⁷ n'a pas pu mettre en évidence de marqueur sérique pré-traitement corrélé avec la réponse à la PEC.

En conclusion, les lymphomes cutanés T à un stade avancé (stade III et IV) sont une bonne indication de PEC, principalement les formes érythrodermiques où celle-ci devrait être prescrite en première ligne quand le système immunitaire n'est pas encore modifié par les immunosuppresseurs^{2,3,22}. Par contre dans les stades précoces (plaques), la PEC ne montre aucun avantage significatif par rapport aux traitements classiques². La PEC ne devrait donc pas être utilisée dans les lymphomes cutanés non érythrodermiques³. L'intérêt de l'association avec l'électronthérapie corporelle totale et avec l'interféron doit encore être confirmé par des études prospectives randomisées.

Sclérodémie

La sclérodémie systémique est une fibrose tissulaire atteignant la peau mais aussi d'autres organes : poumon, rein, cœur et tube digestif. C'est l'atteinte viscérale qui met en jeu le pronostic vital. Les traitements classiques sont la colchicine et la D-pénicillamine²⁸.

Une première étude très controversée semblait montrer la supériorité de la PEC par rapport à la D-pénicillamine au niveau cutané mais non au niveau de l'atteinte systémique ni au niveau des signes biologiques²⁹.

Ensuite, de petites études ouvertes ont montré l'absence de bénéfice à court terme mais par contre une amélioration à long terme des atteintes cutanées, viscérales et de l'asthénie².

Enfin, une étude contrôlée randomisée sur 19 patients a testé l'effet de la PEC *versus* pas de

traitement dans un schéma en *cross-over* et ne montre pas d'effet de la PEC ni sur la sclérose cutanée ni sur l'atteinte viscérale³⁰.

Récemment, une étude randomisée multicentrique en double aveugle a montré un intérêt de la photochimiothérapie extracorporelle sur l'atteinte cutanée et articulaire des patients atteints de sclérodémie à un stade précoce³¹.

L'hétérogénéité de la maladie et de son évolution, ainsi que l'absence de critères objectifs d'évolutivité rendent difficile l'interprétation de ces essais. Les résultats discordants peuvent peut-être aussi être expliqués par la description d'une corrélation entre la réponse clinique à la PEC et la présence d'un clone T circulant chez les malades traités pour sclérodémie³².

Rejet de greffe d'organes solides

Les traitements immunosuppresseurs actuels ont nettement amélioré la survie des patients greffés, mais ils induisent néanmoins de nombreux effets secondaires⁴.

La PEC est une méthode non toxique permettant d'induire un état de tolérance spécifique vis-à-vis du greffon sans aggraver le déficit immunitaire causé par l'utilisation des immunosuppresseurs⁴. Elle peut donc contribuer à réduire la dose des traitements immunosuppresseurs associés.

Elle est utilisée en association avec les immunosuppresseurs soit en prévention d'un rejet, soit dans le traitement d'un rejet avéré de greffe cardiaque, pulmonaire ou rénale⁴.

C'est dans l'étude de Barr *et al.* concernant des greffés cardiaques que les résultats ont été les plus convaincants avec une nette diminution du nombre d'épisodes de rejet mais sans augmentation de la survie à 6 mois et 12 mois^{3,4,33}.

Ensuite, d'autres études ont confirmé l'intérêt de la photochimiothérapie extracorporelle dans les rejets de greffe cardiaque aiguë, aiguë récurrente, chronique et en prophylaxie^{3,34}.

Dans le traitement du rejet de greffe rénale et pulmonaire, les résultats sont moins convaincants et des études complémentaires randomisées seraient nécessaires³.

Maladie du greffon contre l'hôte

La maladie du greffon contre l'hôte est une cause majeure de mortalité après transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Cette pathologie est la limitation majeure au succès de ces transplantations.

La PEC a été évaluée chez des patients présentant une GVH aiguë ou chronique.

Le mécanisme impliqué dans l'effet thérapeutique semble être lié au *switch* Th1-Th2 dans l'équilibre des lymphocytes CD4, à une modification de la maturation des cellules dendritiques et à une production accrue d'IL-10^{8,17}.

Dans les GVH aiguës résistantes aux corticoïdes atteignant la peau et le foie, le taux de réponse est de plus de 60 % surtout dans les formes moins sévères³⁵⁻³⁹.

Dans le traitement de la GVH chronique, le taux de réponse est de plus de 50 % en cas d'atteinte cutanée, orale, oculaire, hépatique, gastro-intestinale et pulmonaire^{4,39}. Deux études prospectives récentes ont montré une amélioration de la GVH chronique cutanée et viscérale chez 71 % des patients traités par PEC^{36,40}. Le taux de réponse favorable semble meilleur en cas d'installation progressive de la GVH⁴⁰.

La PEC est donc recommandée aujourd'hui dans les GVH aiguës et chroniques résistantes aux traitements classiques^{2,36,39}. Cette utilisation est également indiquée chez les enfants⁴¹. Cependant, des études contrôlées randomisées devraient encore être réalisées³.

Pathologies auto-immunes et inflammatoires

La PEC a également été utilisée avec succès dans différentes pathologies dermatologiques et auto-immunes : le pemphigus²⁻⁴, la pemphigoïde bulleuse²⁻⁴, l'épidermolyse bulleuse acquise²⁻⁴, le lichen plan érosif^{2,4,42}, la dermatite atopique²⁻⁴, le psoriasis^{3,4}, la dermatopolymyosite⁴, la polyarthrite rhumatoïde^{3,4}, le pytriasis rubra pilaire⁴³, le lupus discoïde³ et le lupus érythémateux disséminé¹⁻⁴.

Dans le cas de la dermatite atopique, une étude ouverte sur 35 patients atteints de formes sévères a montré une amélioration significative des lésions chez 70 % des patients après 6 à 10 cycles de traitement⁴⁴.

Dans le cas des pathologies bulleuses auto-immunes, plusieurs rémissions à long terme ont été décrites. De plus, la PEC permet de réduire les doses de traitements immunosuppresseurs administrés pour ces pathologies⁴⁵.

Cependant, dans toutes ces indications, la PEC a toujours été utilisée dans des cas résistant aux autres traitements et donc très peu de cas ont été publiés.

Ces observations nécessiteraient d'être confirmées sur des plus grandes séries, cependant elles confirment tout de même l'idée que la PEC a une place potentielle dans le traitement des maladies auto-immunes⁴.

Sclérose en plaques

Après la publication de deux cas d'amélioration de sclérose en plaques sous PEC⁴⁶, une étude contrôlée randomisée en double aveugle n'a pas

montré de bénéfice de l'utilisation de la PEC dans cette pathologie⁴⁷.

La PEC n'est donc actuellement pas indiquée dans la sclérose en plaques³.

Diabète de type 1

Une étude randomisée contrôlée en double aveugle a été réalisée chez 40 enfants ayant un diabète de type 1 récent. Cette étude a démontré un effet significatif sans toutefois pouvoir parler de bénéfice clinique majeur⁴⁸.

Actuellement, la PEC n'est donc pas recommandée dans cette indication et d'autres études devraient être réalisées³.

Tableau : Grade de recommandation de la photochimiothérapie extracorporelle dans diverses indications (D'après Mc Kenna KE *et al.*³). A : Preuve favorable à l'utilisation de la procédure venant d'une étude de niveau de preuve I ; B : Preuve favorable à l'utilisation de la procédure venant d'une étude de niveau de preuve II-i ou II-ii ; C : Preuve favorable à l'utilisation de la procédure venant d'une étude de niveau de preuve de II-iii, III ou IV ; D : Preuve défavorable à l'utilisation de la procédure venant d'une étude de niveau de preuve II-i, II-ii, II-iii ou III ; E : Preuves défavorables à l'utilisation de la procédure venant d'une étude de niveau de preuve I.
Niveaux de preuve : I : Preuve obtenue par au moins une étude contrôlée randomisée ; II-i : Preuve obtenue par une étude contrôlée non-randomisée ; II-ii : Preuve obtenue par une étude de cohortes ou cas-contrôle, souvent multicentrique ; II-iii : Preuve obtenue par une étude de séries différentes avec ou sans utilisation de la procédure ; III : Opinion d'experts basée sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comité d'experts.

Pathologie	Grade de recommandation
<i>Lymphome cutané T</i>	
• Non-érythrodermique	E
• Erythrodermique	B
<i>Maladie du greffon contre l'hôte chronique</i>	
• Cutané, muqueux	B
• Hépatique	C
• Gastro-intestinal / pulmonaire	D
<i>Maladie du greffon contre l'hôte aiguë</i>	
• Cutané	C
• Hépatique	C
<i>Rejet de greffe</i>	
• Cardiaque	A
• Rénale	C
• Pulmonaire	C
<i>Autres pathologies</i>	
• Sclérodermie	D
• Sclérose en plaques	D
• Diabète type 1	C
• Polyarthrite rhumatoïde	C
• Psoriasis	C
• Athrite psoriasique	C
• Eczéma atopique	C
• Maladies bulleuses	C
• Lupus érythémateux systémique	C
• Lichen plan	C
• HIV	C
• Hépatite C chronique	D
• Leucémie lymphoïde chronique	D

HIV – Herpès

L'exposition *in vitro* de l'herpès virus et du HIV à des psoralènes et UVA entraîne la perte de l'infectivité de ces virus. Cette observation est à la base des études cliniques de la PEC chez les patients HIV³.

CONCLUSION (TABLEAU)

La PEC est donc un traitement immuno-modulateur combinant leucaphérèse et PUVA-thérapie *ex vivo*. Son mécanisme d'action n'est pas encore entièrement élucidé mais fait appel à un effet pro-apoptotique de la PEC, à la *down-regulation* de cytokines pro-inflammatoires et à la stimulation d'une réponse cytotoxique spécifique des lymphocytes pathologiques dans le cas des lymphomes cutanés T. Il s'agit d'une technique thérapeutique, actuellement non remboursée en Belgique, sans effets secondaires majeurs, qui est indiquée dans les lymphomes cutanés T érythrodermiques, la maladie du greffon contre l'hôte et le rejet de greffe. Des études pharmaco-économiques complémentaires sont néanmoins attendues afin de pouvoir argumenter en faveur du remboursement de la PEC dans ces pathologies. Dans le cas de pathologies moins fréquentes, les cas rapportés actuellement sont isolés et ne permettent pas de tirer des conclusions ; des études multicentriques seront aussi nécessaires. Enfin, l'utilisation de la PEC est limitée par la dépendance vis-à-vis d'un centre disposant de l'infrastructure nécessaire et par son prix élevé. Actuellement, seuls quatre centres réalisent cette technique en Belgique : Bruxelles (Erasmus), Gand, Liège et Louvain.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aubin F, Salard D, Pouthier F, Hervé P, Humbert P : La photochimiothérapie extracorporelle. *Médecine/Sciences* 1999 ; 15 : 983-9
2. Laroche L : Photochimiothérapie extracorporelle. In : Dubertret L, Aractingi S, Bachelez H *et al.*, eds. *Thérapeutique Dermatologique*. Paris, Edition Flammarion-Médecine, 2001
3. McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE *et al.* : Evidence-based practice of photopheresis 1987-2001 a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Br J Dermatol* 2006 ; 154 : 7-20
4. 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
5. Heshmati F : Mechanisms of action of extracorporeal photochemotherapy. *Transfus Apher Sci* 2003 ; 29 : 61-70
6. Bladon J, Taylor PC : Extracorporeal photopheresis : A focus on apoptosis and cytokines. *J Dermatol Sci* 2006 ; 43 : 85-94
7. Peritt D : Potential mechanisms of photopheresis in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006 ; 12 : 7-12
8. Spisek R, Gasova Z, Bartunkova J : Maturation state of dendritic cells during the extracorporeal photopheresis and its relevance for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Transfusion* 2006 ; 46 : 55-65
9. Blaydon J, Taylor P : Extracorporeal photopheresis differentially regulates the expression of phosphorylated STAT-1 and STAT-5 in treated monocytes and T-cells, respectively. *J Cutan Med Surg* 2004 ; 8 : 148-56
10. Di Renzo M, Rubegni P, Pasqui AL *et al.* : Extracorporeal photopheresis affects interleukin (IL)-10 and IL-12 production by monocytes in patients with chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2005 ; 153 : 59-65
11. Bladon J, Taylor PC : The down-regulation of IL1 alpha and IL6, in monocytes exposed to extracorporeal photopheresis (ECP)-treated lymphocytes, is not dependent on lymphocyte phosphatidylserine externalization. *Transpl Int* 2006 ; 19 : 319-24
12. Bladon J, Taylor PC : Lymphocytes treated by extracorporeal photopheresis can down-regulate cytokine production in untreated monocytes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005 ; 21 : 293-302
13. Cavaletti G, Perseghin P, Dassi M *et al.* : Extracorporeal photochemotherapy reduces the severity of Lewis rat experimental allergic encephalomyelitis through a modulation of function of peripheral blood mononuclear cells. *J Biol Regul Homeost Agents* 2004 ; 18 : 9-17
14. Gorgun G, Miller KB, Foss FM : Immunologic mechanisms of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2002 ; 100 : 941-7
15. Foss FM, Gorgun G, Miller KB : Extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2002 ; 29 : 719-25
16. Di Renzo M, Rubegni P, Pasqui AL *et al.* : Extracorporeal photopheresis affects interleukin (IL)-10 and IL-12 production by monocytes in patients with chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2005 ; 153 : 59-65
17. Spisek R, Gasova Z, Bartunkova J : Maturation state of dendritic cells during the extracorporeal photopheresis and its relevance for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Transfusion* 2006 ; 46 : 55-65
18. Rizzo R, Melchiorri L, Tazzari PL *et al.* : Increased production of soluble HLA-G molecules in stimulated peripheral blood mononuclear cells following extracorporeal photopheresis : is it a mechanism involved in the therapeutic effect of the procedure ? *J Clin Apher* 2005 ; 20 : 222-4
19. Lila N, Amrein C, Guillemain R *et al.* : Human leukocyte antigen-G expression after heart transplantation is associated with a reduced incidence of rejection. *Circulation* 2002 ; 105 : 1949-54
20. Bachelez H : Mycosis fongoïde (et syndrome de Sézary). In : Dubertret L, Aractingi S, Bachelez H *et al.*, eds. *Thérapeutique Dermatologique*. Paris, Edition Flammarion-Médecine, 2001
21. Edelson R, Berger C, Gasparro F *et al.* : Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 297-303
22. Knobler R, Jantschitsch C : Extracorporeal photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Transfus Apher Sci* 2003 ; 28 : 81-9
23. Fraser-Andrews E, Seed P, Whittaker S, Russell-Jones R : Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome. No significant effect in the survival of 44 patients with a peripheral blood T-cell clone. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 1001-5
24. Wollina U, Looks A, Meyer J *et al.* : Treatment of cutaneous T cell lymphoma stage II with interferon-alpha-2a and extracorporeal photochemotherapy : a prospective controlled trial. *Ann N Y Acad Sci* 2001 ; 941 : 210-3

25. Ferenczi K, Yawalkar N, Jones D, Kupper TS : Monitoring the decrease of circulating malignant T cells in cutaneous T-cell lymphoma during photopheresis and interferon therapy. *Arch Dermatol* 2003 ; 139 : 909-13
26. de Misa RF, Harto A, Azana JM, Belmar P, Diez E, Ledo A : Photopheresis does not improve survival in Sezary syndrome patients with bone marrow involvement. *J Am Acad Dermatol* 2005 ; 53 : 171-2
27. Rao V, Ryggen K, Aarhaug M, Dai H, Jorstad S, Moen T : Extracorporeal photochemotherapy in patients with cutaneous T-cell lymphoma : is clinical response predictable ? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006 ; 20 : 1100-7
28. Doutre MS : Sclérodémie systémique. In : Dubertret L, Aractingi S, Bachelez H *et al.*, eds. *Thérapeutique Dermatologique*. Paris, Edition Flammarion-Médecine, 2001
29. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV *et al.* : Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial. *Arch Dermatol* 1992 ; 128 : 337-46
30. Enomoto DN, Mekkes JR, Bossuyt PM *et al.* : Treatment of patients with systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *J Am Acad Dermatol* 1999 ; 41 : 915-22
31. Knobler RM, French LE, Kim Y *et al.* : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2006 ; 54 : 793-9
32. French LE, Lessin SR, Addya K *et al.* : Identification of clonal T cells in the blood of patients with systemic sclerosis : positive correlation with response to photopheresis. *Arch Dermatol* 2001 ; 137 : 1309-13
33. Barr ML, Meiser BM, Eisen HJ *et al.* : Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. Photopheresis Transplantation Study Group. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1744-51
34. Kirklin JK, Brown RN, Huang ST *et al.* : Rejection with hemodynamic compromise : objective evidence for efficacy of photopheresis. *J Heart Lung Transplant* 2006 ; 25 : 283-8
35. Bolanos-Meade J, Vogelsang GB : Novel strategies for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol* 2005 ; 12 : 40-4
36. Couriel D, Hosing C, Saliba R *et al.* : Extracorporeal photopheresis for acute and chronic graft-versus-host disease : does it work ? *Biol Blood Marrow Transplant* 2006 ; 12 : 37-40
37. Greinix HT, Volc-Platzer B, Kalhs P *et al.* Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease : a pilot study. *Blood* 2000 ; 96 : 2426-31
38. Greinix HT, Knobler RM, Worel N *et al.* : The effect of intensified extracorporeal photochemotherapy on long-term survival in patients with severe acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2006 ; 91 : 405-8
39. Dall'Amico R, Messina C : Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. *Ther Apher* 2002 ; 6 : 296-304
40. Foss FM, DiVenuti GM, Chin K *et al.* : Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease : analysis of response and survival incorporating prognostic factors. *Bone Marrow Transplant* 2005 ; 35 : 1187-93
41. Kanold J, Messina C, Halle P *et al.* : Update on extracorporeal photochemotherapy for graft-versus-host disease treatment. *Bone Marrow Transplant* 2005 ; 35 : S69-71
42. Kunte C, Erlenkeuser-Uebelhoer I, Michelsen S, Scheerer-Dhungel K, Plewig G : Treatment of therapy-resistant erosive oral lichen planus with extracorporeal photopheresis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005 ; 3 : 889-94
43. Haenssle HA, Bertsch HP, Emmert S, Wolf C, Zutt M : Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of exanthematic pityriasis rubra pilaris. *Clin Exp Dermatol* 2004 ; 29 : 244-6
44. Radenhausen M, Michelsen S, Plewig G, Bechara FG, Altmeyer P, Hoffmann K : Bicentre experience in the treatment of severe generalised atopic dermatitis with extracorporeal photochemotherapy. *J Dermatol* 2004 ; 31 : 961-70
45. Wollina U, Lange D, Looks A : Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology* 1999 ; 198 : 140-4
46. Poehlau D, Rieks M, Postert T *et al.* : Photopheresis : a possible treatment of multiple sclerosis ? : report of two cases. *J Clin Apher* 1997 ; 12 : 154-5
47. Rostami AM, Sater BA, Bird SJ *et al.* : A double-blind, placebo-controlled trial of extracorporeal photopheresis in chronic progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999 ; 5 : 198-203
48. 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* 2001 ; 85 : 149-54

Correspondance et tirés à part :

S. VANHESTE
 Hôpital Erasme
 Service de Dermatologie
 Route de Lennik 808
 1070 Bruxelles
 E-mail : sophie.vanheste@ulb.ac.be

Travail reçu le 15 décembre 2006 ; accepté dans sa version définitive le 8 mai 2007.