

La photophérèse extracorporelle

Principales indications et modalités d'implantation

Mai 2016

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Rapport rédigé par
Christian Jossart et Richard Le Blanc

Le contenu de la présente publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Le rapport et les annexes sont accessibles en ligne dans la section *Publications* du site Web de l'INESSS.

Équipe de projet

Auteurs

Christian Jossart, Ph. D.

Richard Le Blanc, M.D.

Coordination scientifique

Khalil Moqadem, Ph. D.

Conseiller scientifique

Gilles Pineau, M.D.

Recherche d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I

Soutien documentaire

Micheline Paquin, tech. doc.

Édition

Responsable

Renée Latulippe

Coordination

Véronique Baril

Révision linguistique

Avec la collaboration de Madeleine Fex

Traduction

Mark Wickens

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2016

Bibliothèque et Archives Canada, 2016

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-75698-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2016

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). La photophérèse extracorporelle. Rapport rédigé par Christian Jossart et Richard Le Blanc. INESSS 2016; 58 pages.

L'INESSS remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration de ce document.

Lecteurs externes

La lecture externe est l'un des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Les lecteurs externes du présent rapport sont

D^r Louis Gaboury, M.D., anatomo-pathologiste, CHUM

D^{re} Gizelle Popradi, M.D., hématologue, CUSM

D^r Henrique Bittencourt, M.D., hémato-oncologue, CHU Sainte-Justine

D^r Robert Delage, M.D., hématologue, Hôpital de l'Enfant-Jésus, CHU de Québec

D^{re} Silvy Lachance, M.D., hémato-oncologue, HMR

Autres contributions

L'INESSS tient aussi à remercier les personnes suivantes, qui ont contribué à l'élaboration et à la rédaction de ce rapport en fournissant du soutien, de l'information et des conseils clés :

Laurence Blanchard, Direction des affaires cliniques, médicales et universitaires de l'Agence de la santé et de services sociaux de Montréal

D^{re} Geneviève Gallagher, hématologue, Hôpital de l'Enfant-Jésus, CHU de Québec

Déclaration d'intérêts

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts à déclarer.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	i
SUMMARY.....	iii
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	v
GLOSSAIRE	vii
INTRODUCTION.....	1
1 LA PHOTOPHÉRÈSE ET SES PRINCIPALES INDICATIONS	2
1.1 La photophérèse extracorporelle.....	2
1.2 Les lymphomes T cutanés	3
1.3 La réaction du greffon contre l'hôte	4
1.4 Les rejets de greffe d'organe solide	7
1.5 Autres maladies.....	8
2 MÉTHODOLOGIE	9
2.1 Questions de recherche	9
2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	9
2.3 Recherche de la littérature.....	9
3 RÉSULTATS	11
3.1 Aperçu général de la littérature retenue	11
3.2 Lymphomes T cutanés.....	11
3.3 Réaction aiguë du greffon contre l'hôte	15
3.4 Réaction chronique du greffon contre l'hôte.....	19
3.5 Le rejet de greffe d'organe solide	24
3.6 L'innocuité de la PEC	27
3.7 Éléments organisationnels et de coûts relatifs à l'usage de la PEC	29
3.8 Éléments de coûts relatifs à la photophérèse extracorporelle	31
DISCUSSION	33
CONCLUSION.....	36
ANNEXE A STRATÉGIE DOCUMENTAIRE	38
ANNEXE B STADES DES MALADIES	42
ANNEXE C DESCRIPTION DES RAPPORTS INCLUS	46
RÉFÉRENCES.....	51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Taux de réponse de la PEC dans le traitement des LTC.....	12
Tableau 2	Recommandations portant sur l'utilisation de la PEC pour traiter les LTC.	13
Tableau 3	Taux de réponse obtenues avec la PEC dans le traitement d'une réaction GvH aiguë.....	16
Tableau 4	Recommandations sur l'utilisation de la PEC pour traiter la réaction GvH aiguë	17
Tableau 5	Taux de réponse globale de la PEC dans le traitement de la forme chronique du GvH.....	20
Tableau 6	Recommandations sur l'utilisation de la PEC pour traiter la réaction GvH chronique.....	21
Tableau 7	Recommandations portant sur l'utilisation de la PEC pour traiter les rejets de greffe d'organe solide.	25
Tableau 8	Description de la classification TNMB des LTC selon les critères révisés de Olsen et coll. (EORTC-ISCL) [2007] et [2011]	42
Tableau 9	Stades du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary selon Olsen et coll. (EORTC-ISCL) [2007] et [2011]	43
Tableau 10	Cotation et stadification de la maladie du GvH aiguë selon les critères révisés de Glucksberg et al. [1974] et Przepiorka et al. [2005].	44

RÉSUMÉ

La photophérèse extracorporelle (PEC) est une technique de thérapie cellulaire qui consiste à prélever par aphérèse les cellules mononucléaires du sang du patient, à les exposer *ex vivo* à une lumière ultraviolette (UV) en présence d'un agent intercalant photoactivable pour ensuite les réinjecter au patient. L'intervention déclenche une réaction immunitaire modulant la numération et la fonction des lymphocytes T et d'autres cellules du système immunitaire. La PEC peut être considérée comme une méthode de traitement immunomodulateur, dont les effets bénéfiques pour les patients atteints de lymphomes T cutanés (LTC) ont été rapportés pour la première fois en 1987. Depuis, d'autres maladies reliées à des dysfonctions de lymphocytes T ont fait l'objet d'études cliniques portant sur la PEC. En 2015, les trois principales indications de cette technique étaient pour le traitement des LTC érythrodermiques, la réaction du greffon contre l'hôte (GvH, *graft versus host*) dans le contexte d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique et les rejets de greffe d'organe solide.

La PEC étant une intervention médicale hautement spécialisée, le Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a autorisé, en 2010, la mise sur pied d'un programme québécois de PEC. Dans un premier temps, ce programme a été établi de façon conjointe par l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) et le Centre universitaire de santé McGill (CUSM). À la suite de l'implantation de ce programme, d'autres centres hospitaliers du Québec ont exprimé au MSSS le désir d'offrir un service de PEC. Afin de pouvoir répondre à cette demande, la Direction générale de cancérologie (DGC) a formulé une requête à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin que ce dernier examine les preuves scientifiques portant sur l'efficacité, l'innocuité et les aspects organisationnels et économiques de la PEC en rapport avec les trois indications reconnues de ce traitement.

Une recherche documentaire a été réalisée dans des bases de données et sur des sites Web d'organismes d'évaluation de technologies de santé (ETS) afin de repérer les articles et les rapports pertinents, publiés jusqu'en mai 2015. Au final, 52 documents ont été retenus. Le niveau de preuve des études portant sur l'efficacité de la PEC dans le traitement des LTC, de la maladie du GvH et des rejets de greffe d'organe solide s'est avéré limité. La plupart des études sont non comparatives et rétrospectives bien que l'on retrouve quelques études randomisées.

La PEC est indiquée dans le traitement de deux LTC, le mycosis fongoïde (MF) et le syndrome de Sézary (SS), en première ou en deuxième intention, selon le stade de la maladie. La PEC est également indiquée dans le traitement en deuxième intention de la forme chronique ou aiguë de la maladie du GvH, réfractaire aux traitements immunosuppresseurs de première intention ou en présence d'intolérance aux traitements immunosuppresseurs. Dans les cas de rejet de greffe cardiaque, récurrent ou réfractaire, la PEC est indiquée en deuxième intention, en complément des traitements immunosuppresseurs habituels. Par ailleurs, les guides de pratique récents soutiennent que la PEC est indiquée en deuxième intention pour traiter la dysfonction chronique du greffon pulmonaire (syndrome de bronchiolite oblitérante ou BO).

Le caractère sécuritaire de la PEC a été reconnu dans toutes les études et les guides examinés. Les effets secondaires rapportés sont habituellement limités, étant le plus souvent associés à l'usage d'un cathéter veineux (infection, thrombose), à la volémie (hypotension, tachycardie), aux cytopénies (anémie, thrombopénie) ou aux troubles électrolytiques (hypocalcémie). Les complications graves ou à long terme sont rares. La PEC devrait être réalisée par une équipe spécialisée en aphérèse et ayant reçu une formation relative à cette technique.

La PEC est une méthode thérapeutique coûteuse. Dans la plupart des pays, l'implantation de la PEC est restreinte à des centres ultraspécialisés, où cette technique est bien maîtrisée.

L'implantation d'un service de PEC doit être précédée d'une réflexion tenant compte du volume de patients à desservir, des coûts élevés de fonctionnement, de la maîtrise de la technique, du degré de spécialisation des centres désignés et de la distance que le patient doit parcourir pour avoir accès à ces ressources.

SUMMARY

Extracorporeal photopheresis: Main indications and implementation parameters

Extracorporeal photopheresis (ECP) is a cell therapy technique consisting in removing mononuclear cells from the patient's blood by apheresis, exposing them *ex vivo* to ultraviolet light in the presence of a photoactivatable substrate and then reinjecting them into the patient. This procedure triggers an immune reaction that modulates the number and function of T lymphocytes and other immune system cells, hence the clinical effect. ECP can be considered a form of immunomodulatory therapy, whose beneficial effects in patients with cutaneous T-cell lymphomas (CTCLs) have been reported since 1987. Since then, other diseases associated with T lymphocyte dysfunctions have been the subject of clinical studies of ECP. In 2015, the three main indications were CTCLs, graft-versus-host disease (GVHD) in the context of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and solid-organ transplant rejection.

Since ECP is a highly specialized medical procedure, the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) authorized, in 2010, the creation of a Québec ECP program. The program was set up jointly by Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) and the McGill University Health Centre (MUHC). Subsequently, other Quebec hospitals informed the MSSS of their desire to offer ECP as well. In order to reply to these requests objectively, the Direction générale de cancérologie (DGC) asked, in January 2014, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to examine the scientific evidence regarding the efficacy, safety, and organizational and economic aspects of ECP as it pertains to the three main indications for this treatment modality.

A literature search was therefore conducted in databases and on health technology assessment (HTA) agency websites for relevant articles and reports published up to May 2015. In the end, of the total of 947 documents identified, 52 were selected. The level of evidence of the studies on the efficacy of ECP in the treatment of CTCLs, GVHD and solid-organ transplant rejection was limited. In effect, there were a few modestly sized randomized clinical trials, but most of the selected studies were uncontrolled and retrospective. As a result, the indications for ECP are presently recognized by consensus.

ECP is indicated in the treatment of two CTCLs, namely, mycosis fungoides (MF) and Sezary syndrome (SS), as first- or second-line therapy, depending on the stage of the disease. ECP is also indicated in the second-line treatment of the chronic or acute form of GVHD that is refractory to first-line immunosuppressive therapies and in cases of intolerance to immunosuppressive therapies. In the case of recurrent or refractory cardiac transplant rejection, ECP is indicated as second-line therapy, as an adjunct to the standard immunosuppressive therapies. However, there is no consensus regarding this indication. As well, recent practice guidelines support the view that ECP is indicated as second-line therapy for treating chronic lung transplant dysfunction (bronchiolitis obliterans [BO] syndrome).

All the studies and guidelines examined are unanimous that ECP is safe, both in the pediatric and adult population. The reported adverse effects are usually limited. Most often, they are associated with the use of a venous catheter (infection, thrombosis), blood volume (hypotension, tachycardia), cytopenias (anemia, thrombocytopenia) or electrolyte disturbances (hypocalcemia). Serious or long-term complications are rare. ECP should be performed by a specialized apheresis team trained in this technique, and ECP sessions involving pediatric

patients should be performed by an experienced team at a specialized facility with a pediatrics unit.

ECP is an expensive therapeutic modality. In most countries, its implementation is limited to highly specialized centres, where there is good expertise in this technique, and the requirement for patients to travel to such facilities is a factor limiting their access to care. Consequently, before setting up an ECP unit, consideration should first be given to the number of patients that would be served, the high operating costs, expertise in the technique, the level of specialization of designated centres, and the distance patients would have to travel to access these highly specialized resources.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ASFA	American Society for Apheresis
ASBMT	American Society for Blood and Marrow Transplantation
ASSS	Agence de la santé et des services sociaux ¹
AVAQ	Année de vie ajustée en fonction de la qualité
BCBSA	Blue Cross Blue Shield Association (États-Unis)
BCSH	British Committee for Standards in Haematology
BSBMT	British Society for Bone Marrow Transplant
CCO	Cancer Care Ontario
CD4+	lymphocytes T CD4
CD8+	lymphocytes T CD8
CUSM	Centre universitaire de santé McGill (Montréal)
DEF	Débit expiratoire forcé
DGC	Direction générale de cancérologie
EADV	European Academy of Dermatology and Venereology
ECA	Essai clinique aléatoire
EDF	European Dermatology Forum
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
DAG-KBT	Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark – und Blutstammzelltransplantation (Allemagne)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (Allemagne)
GFELC	Groupe français d'étude des lymphomes cutanés
GITMO	Groupe italien pour la transplantation de moelle osseuse
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
GCSH	Greffe de cellules souches hématopoïétiques
GvH	Abréviation de l'anglais <i>graft versus host</i>
GVL	<i>Graft versus leukemia</i>
HAS	Haute Autorité de Santé (France)
Health PACT	Health Policy Advisory Committee on Technology (Australie et Nouvelle-Zélande)

¹ Les agences de la santé et des services sociaux ont été abolies à la fin du mois de mai 2015 lors d'une réorganisation du système de santé québécois. Ces organismes avaient pour mission, entre autres, de définir les orientations et les priorités à l'échelle régionale et de coordonner la mise en place des services sur leur territoire respectif.

HMR	Hôpital Maisonneuve-Rosemont (Montréal)
IC	Intervalle de confiance
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec)
ISCL	International Society for Cutaneous Lymphomas
ISHLT	International Society of Heart and Lung Transplantation
JSCS	Japanese Skin Cancer Society (Japon)
LBC	Lymphomes B cutanés
LTC	Lymphomes T cutanés
8-MOP	8-méthoxypsoralène
MF	Mycosis fongoïde
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (États-Unis)
NETAG	North East Treatment Advisory Group (Royaume-Uni)
NHS	National Health Service (Royaume-Uni)
NIH	National Institutes of Health (États-Unis)
p	Valeur de p
PEC	Photophérèse extracorporelle
PUVA	Psoralène + ultraviolet A
BO	Bronchiolite oblitérante
SBO	Syndrome de BO
SBST	Swiss Blood Stem Cell Transplantation Group (Suisse)
SIdEM	Société italienne d'hémaphérèse et de manipulation cellulaire
SS	Syndrome de Sézary
USCLC	United-States Cutaneous Lymphoma Consortium (États-Unis)
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde

GLOSSAIRE

Agent intercallant

Molécule capable de s'insérer entre les plateaux formés par les bases appariées d'un acide nucléique.

Aphérèse

Opération qui consiste à prélever le sang d'une personne, à en soustraire soit du plasma ou des cellules sanguines au moyen d'un séparateur de cellules, et à restituer à cette personne les composants sanguins non retenus, ceux-ci ayant préalablement reçu un traitement reconstituant approprié [OQLF, 2000].

Érythrodermie

Affection caractérisée par une éruption cutanée rouge (érythème) généralisée.

Greffe allogénique ou allogreffe

Se dit d'une greffe cellulaire ou d'organe, pratiquée entre deux individus d'une même espèce mais génétiquement différents.

Puvathérapie

Méthode de traitement de certaines maladies cutanées associant l'administration orale de psoralènes – substances exerçant une action photosensibilisante – suivie d'une exposition cutanée au rayonnement ultraviolet A.

Bronchiolite oblitérante (BO)

Maladie obstructive irréversible des poumons dans laquelle les bronchioles sont restreintes par la fibrose et l'inflammation.

INTRODUCTION

La photophérèse extracorporelle (PEC) est une technique de thérapie cellulaire qui consiste à prélever par aphérèse les cellules mononucléaires du sang du patient, à les exposer *ex vivo* à une lumière ultraviolette (UV) en présence d'un agent intercalant photoactivable pour ensuite les réinjecter au patient. L'intervention déclenche une réaction immunitaire qui module la numération et la fonction des lymphocytes T et d'autres composantes du système immunitaire adaptatif. La PEC est considérée comme une méthode ultraspécialisée de traitement immunomodulateur, utilisée pour traiter des patients atteints de maladies graves impliquant le système immunitaire adaptatif. Ces maladies regroupent principalement les lymphomes T cutanés (LTC) érythrodermiques, la réaction du greffon contre l'hôte (GvH), une complication morbide de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique, et les rejets de greffe d'organe solide.

Au Québec, à la suite de l'approbation du ministère de la Santé et des services sociaux (MSSS) en 2010, la PEC est offerte par un programme conjoint instauré à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) et au Centre universitaire de santé McGill (CUSM). Un comité de gestion formé de membres de ces deux centres y assure la gestion conjointe du programme. L'admissibilité au programme de la PEC est bien définie; les indications et les critères d'admissibilité des patients sont les mêmes dans les deux centres. Parmi les patients admissibles, la priorité est donnée à ceux chez qui on estime que les avantages seront les plus significatifs et à ceux qui n'ont pas d'autre option thérapeutique dont l'efficacité serait équivalente. Les indications sont susceptibles d'être réévaluées par le comité de gestion en fonction des données probantes. De 2010 à 2012, le programme offrait la PEC dans trois indications regroupant les LTC érythrodermiques, la maladie du GvH et les rejets de greffe d'organe solide. Depuis 2012, cette dernière indication n'est plus traitée.

Depuis l'implantation de ce programme, d'autres centres hospitaliers du Québec ont formulé le souhait d'offrir la PEC. La Direction générale de cancérologie (DGC) a soumis une requête à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) afin que celui-ci examine les preuves scientifiques concernant l'efficacité et l'innocuité de la PEC relativement aux trois principales indications reconnues tout en portant un regard sur ses aspects organisationnels et économiques.

1 LA PHOTOPHÉRÈSE ET SES PRINCIPALES INDICATIONS

1.1 La photophérèse extracorporelle

L'objectif de la PEC est de moduler le système immunitaire des patients. Cette modulation apparaît bénéfique lors de dysfonctions du système immunitaire autologue, par exemple dans les cas de LTC ainsi que dans les cas de réactions allogéniques non désirées, dont la maladie du GvH ou le rejet de greffe d'organe solide [Marshall, 2006]. Aux États-Unis, la PEC a été approuvée par la Food and Drug Association (FDA) pour le traitement des LTC en 1987.

La PEC est une intervention de thérapie cellulaire qui peut être réalisée en utilisant soit un système fermé (système en ligne) ou un système ouvert (système dissocié, multisupports ou technique de Vilbert-Lourmat).

Dans un **système fermé**, le traitement se déroule comme suit : 1) le sang du patient est prélevé par aphérèse pour en séparer la couche leucocytaire (*buffy coat*); 2) le plasma et les globules rouges sont immédiatement réinjectés au patient; 3) un agent intercalant photoactivable, le 8-méthoxypsoralène (8-MOP), est ajouté à la couche leucocytaire retenue; 4) la couche leucocytaire est exposée aux rayons UVA; 5) la couche leucocytaire traitée est réinjectée au patient [Lorillon, 2008]. Le système fermé est celui qui est utilisé au Québec [ASSS de Montréal, 2012] et dans la plupart des centres de PEC dans le monde [Marshall, 2006]. L'appareil de troisième génération de la compagnie Therakos^{MC}, le CELLEX^{MC}, est présentement utilisé par le programme québécois de PEC [ASSS de Montréal, 2012]².

Le **système ouvert**, principalement utilisé en France, consiste en la succession de plusieurs opérations réalisées à l'aide de différents appareils par du personnel de laboratoire. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), cette technique permet une meilleure séparation de la couche leucocytaire, une irradiation UVA plus homogène et requiert un volume sanguin extracorporel moindre pour le volume traité. La technique ouverte ne nécessite aucun appareil spécialisé de PEC, mais elle exige l'utilisation d'un laboratoire de thérapie cellulaire et des contrôles de qualité plus élaborés que la technique en système fermé [HAS, 2010]. L'European Dermatology Forum (EDF) a rapporté des risques accrus de contamination et d'infection associés à la manipulation des produits cellulaires dans l'utilisation des systèmes ouverts. Seuls les centres accrédités pour la manipulation des produits sanguins sont en mesure d'offrir la PEC en système ouvert, une condition qui ne s'applique pas aux systèmes fermés [Knobler *et al.*, 2014].

Une prolifération dérégulée de lymphocytes échappant à ces mécanismes de régulation peut causer l'apparition d'un syndrome lymphoprolifératif ou lymphome. L'ajout du 8-MOP à la couche leucocytaire entraîne une liaison covalente du produit aux brins d'ADN des cellules mononucléaires, ce qui induit l'apoptose de ces dernières lorsqu'exposé aux rayons UVA [Trautinger *et al.*, 2013].

Puisque seulement une faible proportion (environ 10 %) des lymphocytes T circulants sera exposée aux UVA pendant l'intervention, l'apoptose n'expliquerait pas à elle seule l'efficacité de la PEC; d'autres mécanismes d'action seraient concernés, selon diverses hypothèses [Heshmati,

² Information accessible sur le site Web de Therakos par le [lien suivant](#).

2014; Fimiani *et al.*, 2004; Heshmati, 2003]. Les cellules apoptotiques éliminées par phagocytose par des cellules présentatrices d'antigène induiraient une immunité spécifique contre certains déterminants antigéniques ainsi présentés, un effet appelé immunité anticlonotypique (anti-idiotypique). Dans le contexte alloréactif de la maladie du GvH ou du rejet de greffe d'organe, les mécanismes de la PEC demeurent mal compris, notamment la diminution de la stimulation des cellules effectrices responsables du rejet, la délétion de ces cellules effectrices, l'induction de lymphocytes T régulateurs (*Tregs*), la diminution de production de cytokines inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α) et l'augmentation de production de cytokines anti-inflammatoires (TNF- β , IL-10) [Capuano *et al.*, 2014; Weitz *et al.*, 2014]. Les lymphocytes T activés (cellules effectrices) sont très sensibles au traitement [Bruserud *et al.*, 2014; Heshmati, 2014]. Une augmentation de la production d'interleukine 10 favorise l'expression de la molécule HLA-G, connue pour favoriser la tolérance allogénique. Fait à noter, une sous-classe de lymphocytes T régulateurs CD4⁺ HLA-G⁺ sécrétant l'IL-10 et l'HLA-G5 a montré un rôle bénéfique dans un modèle murin de la forme aiguë de la maladie du GvH [Pankratz *et al.*, 2014]. La PEC favorise la restauration de l'équilibre Th1/Th2, la normalisation du ratio lymphocytaire CD4⁺/CD8⁺ et la diminution du nombre de cellules dendritiques circulantes [Abu-Dalle *et al.*, 2014; Knobler *et al.*, 2014; Trautinger *et al.*, 2013].

1.2 Les lymphomes T cutanés

Les LTC sont des lymphomes non hodgkiniens (LNH) caractérisés par l'accumulation de lymphocytes T malins dans la peau. Ils représentent environ 3 % à 4 % des cas de LNH [Société canadienne du Cancer, 2014; Criscione et Weinstock, 2007] et environ 53 % des cas de lymphomes cutanés qui regroupent également les lymphomes cutanés CD30⁺ et les lymphomes B cutanés (LBC) [Jawed *et al.*, 2014b]. Le mycosis fongoïde (MF) et le syndrome de Sézary (SS), une forme avancée de MF, sont parmi les formes de LTC les plus fréquentes (60 % et 5 %, respectivement) [Siegel *et al.*, 2000]. L'incidence des LTC a connu une croissance au cours des dernières décennies pour atteindre 9,6 cas pour 10⁶ personnes/année aux États-Unis entre 1998 et 2002 [Criscione et Weinstock, 2007]. Les LTC atteignent en général les personnes âgées de 40 à 60 ans (âge médian de 55 ans lors du diagnostic) et ils affectent 2 fois plus d'hommes que de femmes [Jawed *et al.*, 2014b].

Le MF est un lymphome généralement indolent. Il survient sur les régions du corps qui ne sont habituellement pas exposées au soleil. Il peut se présenter comme une éruption cutanée souvent prurigineuse évoquant un eczéma ou un psoriasis [Duhovic *et al.*, 2012]. Dans le cas de MF pilotropes, les lésions se manifestent sous forme de plaques dépilées, de comédons de siège inhabituel ou d'une hyperkératose folliculaire [Beylot-Barry *et al.*, 2010]. Ces lésions peuvent être accompagnées de démangeaisons et de desquamations. Lorsque la maladie évolue, les patients peuvent présenter une érythrodermie, des lésions nodulaires ou des tuméfactions qui peuvent s'ulcérer et s'infecter [Zic, 2012].

Le SS est un LTC agressif caractérisé par la circulation dans le sang périphérique de lymphocytes T anormaux et atypiques ayant des noyaux cérébriformes appelés « cellules de Sézary ». Ces cellules circulantes peuvent infiltrer les organes lymphoïdes et viscéraux. Le SS atteint généralement de grandes surfaces corporelles. L'érythrodermie résultante peut être accompagnée de démangeaisons et de desquamations; elle peut se compliquer d'ulcérations et d'infections [Wollina, 2012]. Les LTC qui présentent les critères diagnostiques du SS mais qui sont précédés par un MF devraient être désignés « syndrome de Sézary précédé d'un mycosis

fongoïde » ou « syndrome de Sézary secondaire ». La stadification (stades de gravité) des LTC est présentée dans l'[Annexe B](#).

Exception faite de la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique, les thérapies actuellement offertes pour traiter les LTC ne sont généralement pas curatives. Elles tentent d'induire une régression plus ou moins complète des lésions cutanées avec une diminution du prurit et de prolonger la survie du patient, tout en améliorant sa qualité de vie et en évitant les effets toxiques de la thérapie. L'obtention d'une réponse clinique ou histologique complète n'est généralement pas visée en raison d'un risque significatif d'effets toxiques et parce que l'obtention d'une réponse complète n'a pas démontré d'effet pronostic significatif sur la survie [Beylot-Barry *et al.*, 2010].

Dans les stades précoces du MF, des méthodes thérapeutiques non systémiques sont généralement utilisées. Le traitement de première intention inclut l'utilisation de corticostéroïdes, de rétinoïdes, de la carmustine ou de la méchloréthamine topiques, la photothérapie à UVA ou UVB après absorption orale de psoralène (PUVA ou PUVB) ou de la radiothérapie locale par faisceaux d'électrons ou l'électronthérapie pancorporelle. Les thérapies systémiques sont indiquées dans les cas de MF de stades précoces, réfractaires aux traitements de première intention ainsi que dans les cas de MF de stades plus avancés et dans le cas de SS. Ces thérapies sont l'utilisation d'immunomodulateurs qui comprennent les rétinoïdes, tels que le bexarotène et les interférons, les inhibiteurs d'histone déacétylases (HDACi), tels que le vorinostat ou les anticorps monoclonaux, tels que l'alemtuzumab. [Duvic *et al.*, 2015; Wilcox, 2015], les analogues des nucléosides, tels que la pentostatine et la cladribine (2-CdA), et, finalement, les traitements de chimiothérapie usuels (monothérapie ou polychimiothérapie) reconnus comme ayant peu d'efficacité [Hughes *et al.*, 2015]. Ces thérapies systémiques peuvent être utilisées en combinaison ou encore en complément des agents topiques [Jawed *et al.*, 2014a].

Le pronostic d'un LTC varie grandement selon le sous-type, le stade de la maladie et la présence de facteurs de risque. Le pronostic de MF de stade précoce est généralement bon, soit une survie à 5 ans de l'ordre de 90 % [Willemze *et al.*, 2005]. Le pronostic est réduit en présence d'adénopathies malignes ou lorsque le clone malin est présent dans la circulation. Ces facteurs sont généralement en corrélation avec l'étendue cutanée de la maladie [Zic, 2012]. Concernant le SS, le taux de survie à 5 ans serait approximativement de 25 % [Willemze *et al.*, 2005].

1.3 La réaction du greffon contre l'hôte

La réaction du greffon contre l'hôte (GvH *graft versus host*) est une réaction immune des cellules du donneur dirigée contre des déterminants antigéniques du receveur à la suite d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique. Cette dernière est indiquée dans le traitement à visée curative d'hémopathies malignes, mais elle est aussi indiquée dans le traitement de l'aplasie médullaire, d'immunodéficiences congénitales, de certaines hémoglobinopathies et de la maladie de Gaucher, une maladie lysosomale [Gratwohl *et al.*, 2007]. Dans la première indication, le système immunitaire du donneur est utilisé pour sa capacité de réagir contre les cellules hématopoïétiques malignes du receveur. Ce phénomène désiré est appelé réaction du greffon contre la tumeur ou effet antitumoral du greffon.

Les cellules immunitaires du donneur peuvent cependant reconnaître les tissus non hématopoïétiques sains du receveur comme étant non-soi et les attaquer (maladie du GvH) [Greinix *et al.*, 2014; Sung et Chao, 2013]. Ce type de réaction nécessite que les cellules

immunocompétentes du donneur reconnaissent l'hôte comme étant non-soi et que le système immunitaire de l'hôte soit incapable de rejeter ou d'éliminer ces cellules [Billingham, 1966]. L'immunosuppression initiale du receveur résulte de l'administration d'un régime de conditionnement qui consiste généralement en une chimiothérapie associée ou non à une irradiation pancorporelle. Selon l'intensité, le régime de conditionnement entraîne une destruction plus ou moins complète des cellules hématopoïétiques du receveur, tout en éradiquant l'hémopathie pour laquelle le receveur est greffé. Il induit une immunosuppression suffisante pour éviter le rejet du greffon par le receveur.

Malgré l'administration suivant le conditionnement d'une immunosuppression complémentaire (par exemple un inhibiteur de la calcineurine, cyclosporine ou tacrolimus, en association avec un antimétabolite, méthotrexate ou mycophénolate mofétil) visant à diminuer les risques de maladie du GvH, celle-ci survient chez 40 % à 60 % des patients qui ont reçu une greffe allogénique. La maladie du GvH est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité des GCSH allogéniques et s'avère mortelle chez approximativement 15 % à 20 % des patients, selon le type de greffe [Sung et Chao, 2013]. Les mécanismes physiopathologiques de la maladie du GvH ne sont pas entièrement connus, mais ils impliquent des mécanismes inflammatoires ainsi que des mécanismes immunitaires cellulaires et humoraux [Sung et Chao, 2013]. Cliniquement, la maladie du GvH peut se présenter sous une forme aiguë ou chronique. Historiquement, la distinction entre les deux formes se faisait selon le moment de la survenue de la maladie, soit avant ou après le 100^e jour de la greffe. Cependant, d'autres critères cliniques et histopathologiques permettent d'établir cette distinction. Il est maintenant reconnu que des manifestations cliniques des formes aiguë et chronique de la maladie du GvH peuvent se développer en concomitance (syndrome de chevauchement, *overlap syndrome*) [Sung et Chao, 2013].

1.3.1 La réaction aiguë du greffon contre l'hôte

La réaction GvH aiguë (classique) se déclare avant le jour 100 d'une allogreffe. Elle survient chez 20 % à 40 % des receveurs de cellules souches hématopoïétiques dont les donneurs sont apparentés et chez jusqu'à 50 % à 80 % des receveurs dont les donneurs ne sont pas apparentés [Das-Gupta *et al.*, 2014]. La réaction GvH aiguë résulterait de l'activation des lymphocytes T du greffon (donneur) par les cellules présentatrices d'antigènes de l'hôte et/ou du donneur. Un régime de conditionnement myéloablatif induirait chez le receveur des dommages tissulaires et des réactions inflammatoires qui favoriseraient ce processus d'activation [Sung et Chao, 2013].

Sur le plan clinique, la réaction GvH aiguë se manifeste par l'infiltration et la destruction, par les lymphocytes T activés du donneur, des tissus ciblés chez le receveur, principalement la peau, le tube digestif et le foie [Blazar *et al.*, 2012]. Les manifestations cutanées se présentent habituellement par une éruption érythémateuse maculopapulaire et prurigineuse qui peuvent évoluer vers l'érythrodermie généralisée, avec ou sans bulles. L'atteinte digestive peut être forte, se manifestant par de l'inappétence, des nausées et/ou des vomissements, ou faible, se présentant par des douleurs abdominales accompagnées de diarrhées, avec ou sans rectorragie. Sur le plan hépatique, la destruction des canalicules biliaires résulte en une cholestase qui se présente par une hyperbilirubinémie [Sung et Chao, 2013]. La réaction GvH aiguë est le principal facteur de risque du développement d'une maladie chronique du GvH. La réaction GvH aiguë à début tardif est une réaction GvH soit persistante, soit récurrente ou se manifestant tardivement (après le jour 100) en l'absence de manifestations de la maladie chronique du GvH.

Environ 30 % des patients meurent des conséquences directes ou indirectes de la réaction GvH aiguë. Les taux de mortalité sont fonction du stade de la forme aiguë du GvH. Dans une cohorte historique (de 1979 à 1990) de 1 294 patients qui ont eu une allogreffe pour une leucémie myéloïde chronique, les taux de mortalité reliés au traitement lors de la survenue d'une réaction aiguë du GvH de stade 0 à IV ont été établis à 28 %, 27 %, 43 %, 68 % et 92 %, respectivement [Gratwohl *et al.*, 1995].

La stratégie utilisée pour traiter la réaction GvH aiguë repose sur l'administration de corticostéroïdes en première intention, le plus souvent en combinaison avec la poursuite des inhibiteurs de la calcineurine (cyclosporine ou tacrolimus) ou des antimétabolites (méthotrexate, mycophénolate mofétil) introduits de façon prophylactique. À peu près 50 % des patients vont répondre aux corticostéroïdes et pourront en être sevrés. Les autres nécessiteront l'utilisation prolongée d'immunosuppresseurs ou l'introduction de méthodes thérapeutiques de rattrapage [Knobler *et al.*, 2014]. Outre la PEC, les méthodes suivantes ont parfois été utilisées en deuxième intention : les anticorps monoclonaux ciblant l'antigène lymphocytaire CD52 (alemtuzumab), le TNF- α (infiximab) ou la chaîne alpha (CD25) du récepteur de l'interleukine-2 (basiliximab); les anticorps chimériques visant le TNF- α (étanercept) souvent en association avec les globulines antithymocytes (ATG); l'inhibiteur de la voie de signalisation cellulaire mTOR (sirolimus); les analogues des purines (pentostatine); et l'administration de cellules mésenchymateuses³. La supériorité d'une de ces options de traitement de deuxième intention par rapport aux autres n'a pas été démontrée [Martin *et al.*, 2012] [Wolff *et al.*, 2013]. Approximativement 25 % à 30 % des patients répondront à un traitement de deuxième intention. Une réaction aiguë du GvH réfractaire aux corticostéroïdes a un effet fortement négatif sur la survie du patient.

1.3.2 La maladie chronique du greffon contre l'hôte

La maladie chronique du GvH apparaît généralement plus tardivement après l'allogreffe (plus de 100 jours). Elle peut être précédée ou non d'une réaction aiguë du GvH. Elle affecte environ 30 % des receveurs dont les donneurs sont apparentés et jusqu'à 70 % des receveurs dont les donneurs HLA-compatibles ne sont pas apparentés. Les principaux facteurs de risque de développement d'une maladie du GvH incluent les disparités antigéniques (incompatibilité) entre le donneur et le receveur, un donneur non apparenté, un greffon constitué de cellules souches sanguines, un donneur de sexe féminin et l'âge avancé du donneur et du receveur.

La maladie chronique du GvH est caractérisée par des manifestations multisystémiques parfois similaires aux collagénoses, un groupe de maladies auto-immunes ayant en commun une atteinte diffuse, inflammatoire et chronique du tissu conjonctif. Les fibroses résultantes altèrent la muqueuse buccale, les glandes salivaires et lacrymales, la peau, les tissus conjonctifs sous-cutanés, les poumons, le tube digestif, le foie ainsi que les articulations [Blazar *et al.*, 2012]. Une maladie chronique du GvH affectant plusieurs organes peut être très débilitante.

Traditionnellement, la maladie chronique du GvH était classée comme étant limitée ou généralisée [Filipovich *et al.*, 2005]. Plus récemment, un travail important a été effectué par des groupes d'experts afin d'en uniformiser la classification. La maladie est désormais désignée comme étant légère, modérée ou grave. Cette nouvelle classification permet une meilleure évaluation de chacun des organes cibles et de la réponse aux traitements (voir l'[Annexe B](#)).

³ L'alemtuzumab et l'infiximab sont très rarement sinon jamais utilisés et la dénileukine difitox n'est pas disponible au Canada.

En présence d'une maladie chronique du GvH, la stratégie thérapeutique de première intention consiste à utiliser des corticostéroïdes seuls ou en association avec un inhibiteur de calcineurine [Wolff *et al.*, 2010]. Environ 40 % des patients ne répondront pas à ce traitement. Outre la PEC, une multitude d'options et de combinaisons thérapeutiques sont utilisées par les cliniciens, dont l'acide ursodéoxycholique, les anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes B (rituximab), l'inhibiteur de mTOR (sirolimus), un immunosuppresseur (azathioprine), un immunomodulateur (thalidomide), l'inhibiteur de tyrosine kinase imatinib et l'irradiation nodale à faible dose. Les preuves favorisant l'une ou l'autre de ces options n'ont pas encore été établies. Le clinicien doit donc le plus souvent tenter plusieurs options, choisies en fonction du tableau clinique et des affections concomitantes du patient [Wolff *et al.*, 2010].

1.4 Les rejets de greffe d'organe solide

1.4.1 Physiopathologie et traitement du rejet

Il existe deux types de rejet de greffe d'organe solide, soit le rejet aigu et le rejet chronique. Le rejet aigu est causé par l'immunité adaptative cellulaire et humorale alors que le rejet chronique survient plusieurs mois ou années après la greffe et implique des mécanismes complexes menant à une détérioration de l'organe, en plus de processus immunitaires dirigés contre le greffon [HAS, 2010]. Les traitements utilisés incluent les corticostéroïdes, les inhibiteurs de calcineurine, les inhibiteurs de la voie de signalisation cellulaire mTOR, les antimétabolites, les globulines antithymocytes et les anticorps monoclonaux ciblant les récepteurs de l'interleukine-2 (IL-2) [Flores *et al.*, 2011; Mueller, 2004]. Ces traitements immunosuppresseurs augmentent l'incidence des infections opportunistes et des néoplasies [HAS, 2010].

1.4.2 Le rejet cardiaque

Le rejet cardiaque aigu survient pendant la première année suivant la greffe. Il peut être sous-divisé en rejet cellulaire et en rejet humoral. Ces sous-types peuvent survenir simultanément ou séparément. Le rejet cellulaire affecte de 30 % à 50 % des patients [Marques et Schwartz, 2011]. Il est causé par les lymphocytes T et le diagnostic s'appuie sur l'examen histologique de la biopsie du myocarde. La présence d'inflammation et de dommages aux myocytes y sont alors observés [Marques et Schwartz, 2011]. En ce qui concerne le rejet humoral, il est causé par les lymphocytes B et survient chez 3 % à 15 % des cas de greffe, représentant ainsi un facteur de risque important de rejet cardiaque chronique [Schwartz *et al.*, 2013; Marques et Schwartz, 2011]. Le diagnostic peut être obtenu par une diminution de la fraction d'éjection cardiaque sans données histologiques. La présence de dépôt d'immunoglobulines ou de complément dans le tissu cardiaque, d'œdème interstitiel, d'une grande quantité de cellules endothéliales microvasculaires et des histiocytes intravasculaires sont observés dans l'organe [Marques et Schwartz, 2011].

Quant au rejet cardiaque chronique, il est caractérisé par une ischémie cardiaque progressive due à une atteinte vasculaire coronarienne du greffon et à une activation neurohormonale compensatoire, consécutive à la dénervation du cœur [Marques et Schwartz, 2011]. La vasculopathie de la greffe cardiaque affecterait 8 % des patients après 1 an, 30 %, après 5 ans et 50 %, après 10 ans.

1.4.3 Le rejet pulmonaire

La prophylaxie du rejet dans la greffe pulmonaire consiste généralement en l'administration d'un régime dit d'induction, le plus souvent constitué de globulines antithymocytaires ou d'anticorps monoclonaux ciblant le récepteur de l'IL-2 (CD25), suivi d'une triple immunosuppression combinant un inhibiteur de la calcineurine, un antimétabolite (azathioprine ou mycophénolate mofétil) et des corticostéroïdes [Knobler *et al.*, 2014].

Dans les 12 mois suivant la greffe, le rejet aigu affecterait de 30 % à 70 % des greffés pulmonaires [Knobler *et al.*, 2014; HAS, 2010]. Par la suite, le rejet chronique, qui se manifeste sous la forme d'une bronchiolite oblitérante (BO), se développe chez 25 % des greffés pulmonaires après 2,5 ans, chez 50 %, après 5 ans et chez 75 %, après 10 ans [Schwartz *et al.*, 2013]. La BO affecte les petits conduits aériens, induisant une insuffisance respiratoire irréversible généralement diagnostiquée non par histopathologie, mais plutôt par une diminution du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) [Knobler *et al.*, 2014; Marques et Schwartz, 2011]. La diminution la plus marquée du VEMS survient généralement dans les six premiers mois, mais peut être variable. La fréquence et l'intensité des événements de rejet aigu sont des facteurs prédictifs de l'apparition du rejet chronique [Knobler *et al.*, 2014; Schwartz *et al.*, 2013; HAS, 2010]. La stadification (échelle de gravité) de la BO est présentée à l'[Annexe B](#). La BO et les infections non reliées au cytomégalovirus sont les deux principales causes de mortalité chez les greffés pulmonaires. La médiane de survie après la survenue d'une BO est de 2 à 4 ans [HAS, 2010].

La stratégie initiale de traitement de la BO consiste à administrer des corticostéroïdes intraveineux avec une intensification ou une modification de l'immunosuppression courante [Jaksch et Knobler, 2014]. Une intervention thérapeutique est efficace si le VEMS se stabilise ou si sa détérioration est ralentie [Schwartz *et al.*, 2013]. Une normalisation du VEMS n'est pas attendue après la survenue d'une BO.

1.5 Autres maladies

Au-delà des trois principales indications abordées précédemment, la PEC peut aussi être indiquée dans le traitement d'autres maladies auto-immunes ou cutanées. Ces maladies incluent des atteintes dermatologiques (sclérodermie, lichen plan érosif, pemphigus, psoriasis, dermatite atopique, épidermolyse bulleuse acquise, mucinoses cutanées), des maladies auto-immunes (maladie de Crohn, lupus érythémateux, arthrite rhumatoïde, diabète de type 1) ainsi que d'autres affections (fibrose néphrogénique systémique, sclérose en plaque, fasciite à éosinophiles, spondylarthrite ankylosante, scléromyxoedème, resténose postangioplastie coronaire transluminale percutanée) [Andreu-Ullrich, 2014; Knobler *et al.*, 2014]. L'efficacité et l'innocuité de la PEC pour ces indications ne sera pas abordée dans le présent document.

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Questions de recherche

Le présent rapport vise à répondre aux questions suivantes :

1. La PEC est-elle efficace pour traiter les LTC, la maladie du GvH et les rejets de greffe?
2. L'utilisation de la PEC dans ces indications est-elle sécuritaire?
3. Des données économiques sur l'utilisation de la PEC sont-elles disponibles?
4. Dans quel contexte d'organisation des soins les traitements de PEC se font-ils?

2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les documents devaient traiter de l'efficacité clinique et l'innocuité de la PEC dans le traitement des LTC, de la maladie du GvH et des rejets de greffe. Les paramètres d'évaluation de l'efficacité regroupaient la réponse globale, complète et partielle, les scores attribués aux organes, la survie, la qualité de vie et la diminution des traitements immunosuppresseurs concomitants. Les paramètres d'innocuité incluent les effets secondaires, les complications, la toxicité et les contre-indications de traitement.

Les publications traitant strictement des mécanismes d'action, de pathophysiologie ou de critères techniques ainsi que les publications incluses dans les documents de synthèse (guides de pratique, rapports de consensus et rapports d'évaluation de technologies) ont été exclues.

Les études traitant des aspects économiques (estimation du coût d'un traitement, études économiques) ou organisationnels (organisation des soins hospitaliers, défis d'implantation, accessibilité du service, contrôle de qualité) ont été retenues.

2.3 Recherche de la littérature

La recherche des études a été effectuée dans la base de données MEDLINE (par PubMed). Les stratégies de recherche sont présentées dans l'[Annexe A](#). La recherche de nouvelles publications à inclure dans la revue effectuée aux fins du présent rapport a pris fin en avril 2015. La recherche a porté sur les documents rédigés en français ou en anglais.

Les bases de données Web of Science (Thomson Reuters), Cochrane Library, Trip Database, Guidelines International Network (G-I-N) et les sites des organismes d'ETS ont été consultées. Certaines références citées dans les documents analysés ont été recherchées manuellement.

Les études primaires, essais cliniques randomisés (ECR), revues systématiques avec ou sans méta-analyses, revues narratives, recommandations de pratique clinique et rapports de consensus et d'évaluation des technologies qui traitent du sujet ont été repérés.

La recherche documentaire a permis de repérer 947 documents dont 52 ont été retenus. La sélection a été faite par deux personnes de façon indépendante. La qualité des études retenues a été jugée par les auteurs sans faire appel à des grilles d'évaluation. Toutefois, la sélection des études s'appuie sur les critères d'inclusion et d'exclusion cités et privilégie les études

comparatives, de grande envergure et les études qui expliquent adéquatement les forces et les limites de la méthodologie utilisée.

3 RÉSULTATS

3.1 Aperçu général de la littérature retenue

La recherche documentaire a permis de repérer 3 documents principaux, qui portent sur l'utilisation de la PEC dans le traitement des LTC, de la maladie du GvH et du rejet de greffe. Il s'agit d'un rapport d'évaluation de technologies rédigé pour le compte de la HAS de France [HAS, 2010], d'un guide de pratique clinique européen publié par l'European Dermatology Forum (EDF) [Knobler *et al.*, 2014] et d'un guide de pratique clinique sur l'aphérèse rédigé par l'American Society for Apheresis (ASFA) aux États-Unis [Schwartz *et al.*, 2013].

Six guides de pratique clinique ou rapports d'évaluation portant spécifiquement sur les LTC, 14 documents qui traitent de la maladie du GvH et 1 document portant sur le rejet de greffe ont été retenus. Les conclusions de la politique médicale d'Aetna [Aetna, 2014] et de la Blue Cross Blue Shield Association (BCBSA) [Blue Cross Blue Shield Association, 2012] couvrant l'utilisation de la PEC pour les trois indications principales ont aussi été prises en compte aux fins de la présente évaluation. Enfin, une étude primaire non incluse dans ces études de synthèse a également été considérée.

Le rapport de la HAS a souligné le faible niveau de preuve de la littérature. En effet, les affections étant rares, la mise sur pied d'études méthodologiquement satisfaisantes est difficile. Les études sont non comparatives, rétrospectives et réalisées sur de faibles effectifs. Il y a hétérogénéité sur les patients inclus (définition des cas, stades et formes de la maladie, critères d'inclusion), les protocoles de traitement, les traitements concomitants et les critères d'évaluation de la réponse clinique. De plus, aucune étude comparative randomisée sur l'utilisation de la PEC pour traiter les LTC n'a été publiée. Les conclusions fondées sur les études disponibles doivent ainsi être interprétées avec prudence [HAS, 2010]. Pour sa part, le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC) mentionne que le fait de ne pas avoir des critères uniformes d'efficacité et de réponse empêche la réalisation des méta-analyses et que les recommandations évolueront en fonction des nouvelles données [Beylot-Barry *et al.*, 2010].

Dans le cas des études sur la GvH, on soulève l'absence de critères uniformes concernant le diagnostic et l'évaluation de la réponse des patients ainsi que la variabilité des modalités d'utilisation de la PEC, y compris les intervalles de traitement et les traitements immunosuppresseurs associés.

3.2 Lymphomes T cutanés

3.2.1 Littérature retenue

L'analyse de la littérature sur le traitement des LTC a porté sur 6 guides de pratique clinique sur les LTC (NCCN, GFELC, ESMO, EORTC, l'Alberta Provincial Hematology Tumour Team et le JSCS) ainsi que 2 politiques médicales sur l'utilisation de la PEC [Aetna, 2014; Blue Cross Blue Shield Association, 2012], en plus des 3 documents principaux mentionnés dans la section 3.1.

3.2.2 Efficacité

Le tableau 1 résume les taux de réponse obtenue avec la PEC selon les stades de la maladie et le type de traitement. Le rapport de la HAS conclut que l'introduction de la PEC dans la prise en charge thérapeutique des LTC améliore la rémission des signes cliniques et hématologiques et la qualité de vie des patients atteints d'un LTC érythrodermique en l'absence de traitement curatif, exception faite de l'allogreffe [HAS, 2010]. Le délai moyen de réponse observé est de 5 à 6 mois [HAS, 2010].

Tableau 1 Taux de réponse de la PEC dans le traitement des LTC.

DOCUMENTS	DIAGNOSTIC	STADES	TAUX DE RÉPONSE		TYPE DE THÉRAPIE
			GLOBALE	COMPLÈTE	
ASFA [Schwartz <i>et al.</i> , 2013]	LTC	I et II	33 % à 88 %	n.d.	Monothérapie
			30 % à 64 %	n.d.	Combinaisons
	MF érythrodermique	III	36 %	10 %	Monothérapie
	SS	n.d.	25 %		
HAS [2010]	LTC érythrodermique	n.d.	63 %	20 %	n.d.
Zic [2003]	LTC	n.d.	55,5 %	14,8 %	Combinaisons

ASFA : American Society for Apheresis ; HAS : Haute Autorité de Santé ; LTC : lymphome T cutané ; MF : mycosis fongoïde ; n.d. : non disponible ; SS : syndrome de Sézary.

Certains patients ne montrent une réponse clinique qu'après 10 mois de traitement. Une corrélation positive a été établie entre la vitesse de la réponse à la PEC et la durabilité de la réponse clinique [Schwartz *et al.*, 2013]. Quant à l'effet de la PEC sur la survie, elle n'a été examinée dans aucune étude prospective comparative [HAS, 2010].

3.2.3 Indications

Les recommandations formulées à propos des indications de la PEC pour le traitement des LTC sont présentées dans le tableau 2. Elles sont généralement en faveur de l'utilisation de la PEC en première intention dans le traitement des LTC érythrodermiques de stades III ou IV, principalement lorsqu'il y a une atteinte hématologique (B1 ou B2). Dans cette indication, la PEC peut être utilisée en complément des stratégies habituelles de pharmacothérapie, de chimiothérapie et de photothérapie. Toutefois, l'Alberta Provincial Hematology Tumour Team et l'AETNA recommandent la PEC en deuxième intention pour traiter les LTC, sans spécifier le stade de la maladie [Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2013 ; AETNA, 2014]. La PEC est également recommandée dans le traitement du MF réfractaire de stade I ou II par le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [NCCN, 2014] et la Blue Cross Blue Shield Association (BCBSA) [BCBSA, 2012].

Tableau 2 Recommandations portant sur l'utilisation de la PEC pour traiter les LTC.

DOCUMENTS	INTENTION	STADE	COMMENTAIRES
Aetna[2014]	1 ^{re}	LTC érythrodermiques	La PEC médicalement nécessaire dans les cas de LTC érythrodermiques.
EDF [Knobler <i>et al.</i> , 2014]	1 ^{re}	Stade IIIA ou IIIB Stade IVA1 T1, T2 ou T4 Stade IVA2 T4	Dans l'éventualité d'une réponse suboptimale à la PEC en première intention, d'autres thérapies systémiques (interférons et/ou bexarotène) peuvent être introduites en combinaison avec la PEC, laquelle est poursuivie. Les méthodes thérapeutiques topiques sont introduites d'emblée.
NCCN [2014]	2 ^e	Stades IA, IB, IIA réfractaires	Préférentiellement en présence d'atteinte hématologique; peut être utilisée en combinaison avec la photothérapie, l'irradiation totale de la peau par faisceaux d'électrons, les interférons et/ou les rétinoïdes.
	1 ^{re}	Stades IIB, III et IV	
Alberta Provincial Hematology Tumour Team [2013]	2 ^e	n.d.	n.d.
ASFA [Schwartz <i>et al.</i> , 2013]	1 ^{re}	LTC érythrodermiques	La PEC peut être utilisée en monothérapie ou comme thérapie adjuvante aux thérapies locales et systémiques.
ESMO [Willemze <i>et al.</i> , 2013]	1 ^{re} ou 2 ^e	Stades III et IV	Seule ou en combinaison avec des thérapies locales ou systémiques.
JSCS [Sugaya <i>et al.</i> , 2013]	1 ^{re}	Stades III et IV	Avec ou sans interféron-alpha.
BCBSA[2012]	2 ^e	Stades I et II réfractaires	La PEC est indiquée pour traiter une maladie de stade I ou II progressive ou réfractaire.
	1 ^{re}	Stades III et IV	La PEC est indiquée en première intention pour traiter une maladie de stade III ou IV.
HAS [2010]	1 ^{re} ou 2 ^e	LTC érythrodermiques Stades III et IVA (critère majeur)	Les critères d'admissibilité doivent inclure au moins un des critères mineurs suivants : clones T circulants, taux de cellules de Sézary circulantes supérieur à 10 % des lymphocytes circulants, ratio de CD4+/CD8+ supérieur à 10. La PEC est utilisée comme thérapie adjuvante (en complément des stratégies thérapeutiques habituelles).
GFELC [Beylot-Barry <i>et al.</i> , 2010]	1 ^{re} ou 2 ^e	Stades IIIB et IVA	PEC introduite d'emblée, après l'introduction d'une thérapie systémique ou en concomitance avec l'introduction de celle-ci. Dans le traitement des formes érythrodermiques sans envahissement sanguin, l'intérêt de la PEC est moins clair et il est difficile de la recommander en monothérapie en première intention.
EORTC [Trautinger <i>et al.</i> , 2006]	1 ^{re}	MF stade III SS	Seule ou en combinaison avec des thérapies locales ou systémiques.

BCBSA : Blue Cross Blue Shield Association ; EDF : European Dermatology Forum ; ESMO : European Society for Medical Oncology ; GFELC : Groupe français d'étude des lymphomes cutanés ; HAS : Haute Autorité de Santé ; LTC : lymphomes T cutanés ; n.d. : non disponible ; NCCN : National Comprehensive Cancer Network.

Le traitement des LTC à des stades non érythrodermiques ne fait pas l'unanimité. D'une part, la HAS [2010], l'EDF [Knobler *et al.*, 2014] et le GFELC [Beylot-Barry *et al.*, 2010] affirment que la PEC n'est pas recommandée dans cette indication. D'autre part, l'ASFA a émis une recommandation très faible de la PEC dans cette indication en se basant sur « des preuves de faible ou de très faible qualité (études observationnelles, séries de cas) » [Schwartz *et al.*, 2013].

3.2.4 Programme de traitement

Le choix du programme de traitement dépend de l'évolution de la maladie, de la masse tumorale, de la réponse du patient au traitement et des préférences du clinicien. L'ASFA mentionne qu'un programme de 1 ou 2 cycles de traitements par mois donne des résultats semblables aux programmes plus fréquents ou intensifs [Schwartz *et al.*, 2013]. Selon l'EDF, le programme initial devrait être de 1 cycle de traitement, (soit 2 traitements échelonnés sur 2 jours consécutifs), toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois, pour être réduit à 1 cycle par mois ou toutes les 3 semaines. Les auteurs de ce rapport ont aussi affirmé que, selon l'opinion d'experts cliniciens, il a été reconnu qu'une fréquence initiale augmentée de traitement pouvait apporter des avantages additionnels, particulièrement chez les patients ayant des symptômes subjectifs importants (démangeaisons) ou une atteinte leucémique (stade B2) [Knobler *et al.*, 2014]. La HAS et l'EDF soutiennent qu'aucune séquence de thérapie optimale n'a clairement été établie et que celle-ci peut varier de 2 à 10 séances de traitements par mois. Le traitement devrait être donné pendant 6 à 12 mois avant que l'on puisse conclure à une réponse positive ou négative [Knobler *et al.*, 2014; HAS, 2010].

En présence d'une réponse positive, la PEC devrait être poursuivie, jusqu'à obtention d'une réponse optimale, suivie d'un sevrage progressif. Si une rémission complète est obtenue, la PEC ne devrait pas être interrompue, mais plutôt poursuivie avec un intervalle entre les traitements allongé progressivement toutes les 8 semaines [Knobler *et al.*, 2014]. Dans le cas d'une réponse optimale, le traitement devrait être lentement diminué à 1 cycle toutes les 4 à 8 semaines, voire toutes les 12 semaines selon l'ASFA [2013], soit une thérapie de maintien qui peut être poursuivie pendant 2 ans [Knobler *et al.*, 2014]. La PEC peut ensuite être interrompue s'il n'y a aucune rechute, mais elle peut être réinstaurée à raison de 1 à 2 cycles par mois dans les cas de rechute [Schwartz *et al.*, 2013]. En présence d'une réponse partielle ou d'une maladie stable, une combinaison de traitements ou une augmentation de la fréquence des traitements peuvent être considérées. En présence d'une maladie progressive, on peut augmenter la fréquence des traitements de PEC, envisager l'introduction de thérapies systémiques ou interrompre la PEC et la remplacer par d'autres méthodes thérapeutiques.

L'EDF recommande l'utilisation des thérapies concomitantes avec la PEC [Knobler *et al.*, 2014]. Alors que les thérapies concomitantes systémiques peuvent être entreprises en tout temps durant le traitement de PEC, les soins de la peau et les médicaments topiques doivent être inclus dès le début de la prise en charge du patient atteint d'un LTC. Les corticostéroïdes topiques sont particulièrement utiles chez les patients dont les symptômes sont importants. Une radiothérapie locale peut être réalisée avant ou durant la PEC pour traiter des lésions infiltrantes. Chez les patients atteints d'une forme leucémique, un traitement de cytoréduction (chimiothérapie ou alemtuzumab) peut être administré avant la PEC. Si le patient suit déjà une autre thérapie (bexarotène et/ou interférons), la PEC peut être ajoutée sans l'arrêt du traitement initial [Knobler *et al.*, 2014]. L'EDF recommande qu'une thérapie combinant la PEC avec les interférons et/ou le bexarotène soit considérée pour traiter les patients qui ne répondent pas à la PEC en traitement de première intention [Knobler *et al.*, 2014]. Le GFELC [Beylot-Barry *et al.*, 2010]

propose aussi l'utilisation de traitements systémiques (méthotrexate, interféron alpha ou bexarotène) en association avec la PEC, soit d'emblée, soit en deuxième intention en cas de réponse insuffisante à la PEC. Le NCCN [2014] et l'ESMO [Willemze *et al.*, 2013] proposent des combinaisons avec la photothérapie, l'irradiation totale de la peau par faisceaux d'électrons, les interférons et/ou les rétinoïdes. Zic a estimé les taux de réponse aux traitements combinés, à savoir PEC-interféron, 45 %; PEC-bexarotène, 50 %; PEC-interféron-bexarotène, 88 %, lorsque l'atteinte cutanée régresse de plus de 50 % [Zic, 2012].

Par ailleurs, selon la HAS [2010], l'efficacité des combinaisons de la PEC avec d'autres thérapies pharmacologiques (interféron alpha, et/ou bexarotène et/ou rétinoïdes et/ou GM-CSF) a été examinée par des études de faible niveau de preuve et elles rapportent des taux de réponse similaires ou légèrement supérieurs à la PEC en monothérapie. Le rapport de la HAS propose de ne pas faire de combinaisons de thérapies pour traiter les LTC.

3.2.5 Évaluation de la réponse

Une évaluation intermédiaire de la réponse suivant les critères d'évaluation de la déclaration de consensus de l'ISCL-USCLC-EORTC [Olsen *et al.*, 2011b] devrait être faite tous les trois mois en vue du maintien ou de la modification (intensification ou combinaison) du traitement [Knobler *et al.*, 2014; HAS, 2010]. Un délai de six mois est nécessaire avant que l'on puisse se prononcer sur la non-efficacité de la PEC [Knobler *et al.*, 2014].

3.2.6 En résumé

Les différents guides de pratique clinique recommandent l'utilisation de la PEC en première intention dans le traitement du MF et du SS de forme érythrodermique de stades III et IV, particulièrement en présence d'une atteinte sanguine. Cette indication repose sur les résultats d'une revue systématique et de plusieurs études non aléatoires et séries de cas de faible niveau de preuve ainsi que sur l'opinion d'experts cliniciens.

Les programmes de traitement proposés sont variables. Ils comportent habituellement 1 à 2 cycles par mois au départ. Un plan de traitement de PEC devrait durer au moins 6 mois avant que l'on puisse conclure à son inefficacité.

L'utilisation de la PEC en combinaison avec d'autres thérapies peut être considérée, surtout en l'absence de réponse ou en présence d'une réponse partielle. Une diminution progressive de la fréquence de traitement peut être planifiée avant une interruption définitive à la suite d'une réponse complète.

Les recommandations récentes sur l'utilisation de la PEC en deuxième intention dans le traitement des LTC de stades I et II sont controversées.

3.3 Réaction aiguë du greffon contre l'hôte

3.3.1 Littérature retenue

L'analyse de la littérature sur la maladie du GvH a permis de retenir 2 méta-analyses [Zhang *et al.*, 2015; Abu-Dalle *et al.*, 2014], 1 rapport d'ETS [Cancer Care Ontario, 2013], 4 guides de pratique clinique portant sur la PEC [Das-Gupta *et al.*, 2014; Pierelli *et al.*, 2013; Dignan *et al.*, 2012b; Martin *et al.*, 2012], 1 article de revue [Greinix *et al.*, 2014], 1 étude rétrospective

[Hautmann *et al.*, 2013] et 2 politiques médicales concernant l'utilisation de la PEC pour le traitement GvH [Aetna, 2014; Blue Cross Blue Shield Association, 2012], en plus des 3 documents principaux.

3.3.2 Efficacité

Le tableau 3 résume les taux de réponse obtenue lors d'un traitement de PEC selon les organes atteints.

Tableau 3 Taux de réponse obtenues avec la PEC dans le traitement d'une réaction GvH aiguë.

ÉTUDES	TAUX DE REPONSE GLOBALE (%)			
	TOUS ORGANES CONFONDUS	PEAU	APPAREIL GI	FOIE
EDF [Knobler <i>et al.</i> , 2014] Médiane (étendue)	n.d.	75 (50-100)	58 (0-100)	47 (0-100)
HAS [2010]	63 à 68	n.d.	n.d.	n.d.
ASFA [Schwartz <i>et al.</i> , 2013]	52 à 100	66 à 100	40 à 83	27 à 71
Meta-analyses (IC 95 %)				
Zhang <i>et al.</i> [2015]	71 (54-89)	86 (79-93)	68 (55-82)	60 (44-76)
Abu-Dalle <i>et al.</i> [2014]	69 (34-95)	84 (75-92)	65 (52-78)	55 (35-74)

GI : gastro-intestinal, IC : Intervalle de confiance ; n.d. : non disponible, RG : réponse globale.

NOTE : Le taux de réponse complète était de 53 % [31-74] dans l'étude d'Abu-Dalle et ses collaborateurs [2014] et de 71 % [58-84] dans l'étude de Zhang et ses collaborateurs [2015].

Dans leur revue systématique portant sur 9 études prospectives regroupant 323 patients, Abu-Dalle et coll. [2014] rapportent un taux de réponse globale de 69 % (IC 95 % 34-95) et un taux de réponse complète de 53 % [IC à 95 % : 31-74] au traitement de la réaction GvH aiguë par PEC. Toutefois, les études appuyant ces estimations étaient hétérogènes (I^2 de 87 % et 76 %, respectivement).

Dans une revue systématique similaire portant sur 7 études prospectives regroupant 121 patients, Zhang et ses collaborateurs [2015] rapportent un taux de réponse globale de 71 % [IC à 95 % : 54-89] et un taux de réponse complète de 71 % (IC 95 % 58-84). Les études étaient hétérogènes (I^2 de 44 %). Les auteurs soulignent les taux élevés d'efficacité globale de la PEC dans le traitement de la réaction GvH aiguë réfractaire mais rapportent un biais de publication relatif à ces estimations. Le taux regroupé d'interruption des corticostéroïdes (3 études portant sur 36 patients) était de 55 % (IC 95 % 40-70).

Quelques facteurs peuvent prédire l'efficacité de la PEC dans le traitement de la réaction GvH aiguë. Selon Abu-Dalle et coll. [2014], la SIdEM et le GITMO [Pierelli *et al.*, 2013], de meilleurs résultats sont généralement attendus chez les patients dont l'atteinte cutanée est isolée, alors que l'efficacité de la PEC dans le traitement d'une maladie du GvH viscérale est moindre. Les auteurs rapportent que le meilleur indice prédictif de la réponse à la PEC a été une réaction GvH aiguë de stade II ou III. L'ASFA mentionne que la PEC ne montre pas d'avantages dans le traitement de la réaction GvH aiguë de stade IV [Schwartz *et al.*, 2013]. Greinix et coll. [2014] rapportent qu'un taux de rémission complète de l'ordre de 60 % a été obtenu lorsque la PEC est

administrée 3 fois par semaine. En contrepartie, les facteurs prédictifs de l'absence de réponse à la PEC et des taux de survie diminués pour une réaction GvH aiguë de stade III ou IV sont la présence d'un plus grand nombre d'organes atteints, de doses plus élevées de corticostéroïdes administrées en première intention et l'absence d'une rémission complète après 3 mois de PEC [Greinix *et al.*, 2014].

L'ASFA mentionne que les études de cohorte conduites sur l'utilisation de la PEC pour traiter la réaction GvH aiguë rapportent une survie améliorée. Greinix et coll. [2014] rapportent des taux de survie à 4 ans significativement plus élevés lors de rémission complète en comparaison avec une absence de rémission (59 % contre 11 %, $p < 0,0001$). La SIdEM et le GITMO rapportent une diminution de mortalité chez les patients qui répondent à la PEC, comparativement aux patients réfractaires. Les patients qui obtiennent une réponse à la PEC affichent de meilleurs taux de survie comparativement à une absence de réponse, et ce, tant chez les enfants (96 % comparativement à 58 % à 5 ans) que chez les adultes (88 % comparativement à 18 % à 2 ans; risque relatif = 11,6; $p = 0,022$) [Pierelli *et al.*, 2013].

3.3.3 Indications

Les recommandations recensées pour le traitement d'une réaction GvH aiguë avec la PEC sont présentées dans le tableau 4. Une réaction GvH aiguë est considérée réfractaire aux corticostéroïdes si elle progresse après 3 jours de traitement, ne s'améliore pas après 5 jours ou récidive lors du sevrage des corticostéroïdes.

Tableau 4 Recommandations sur l'utilisation de la PEC pour traiter la réaction GvH aiguë

DOCUMENTS	INTENTION	DÉTAILS
Aetna [2014]	2 ^e	La PEC est indiquée lorsque la réaction GvH aiguë est réfractaire aux thérapies immunosuppressives usuelles.
EDF [Knobler <i>et al.</i> , 2014]	2 ^e	La PEC est indiquée chez les patients dont la réaction GvH aiguë est réfractaire aux corticostéroïdes, progresse après ≥ 3 jours de corticothérapie (méthylprednisolone 2 mg/kg) ou qui présentent une absence de réponse après ≥ 5 jours de traitement aux corticostéroïdes.
UK Photopheresis Society [Das-Gupta <i>et al.</i> , 2014]	2 ^e	La PEC est indiquée dans le traitement de la réaction GvH aiguë de stade II à IV, réfractaire ou chez des patients intolérants aux corticostéroïdes ou corticodépendante.
ASFA [Schwartz <i>et al.</i> , 2013]	2 ^e	La PEC est indiquée dans le traitement aiguë du GvH de stade II ou IV avec atteinte cutanée; recommandation 1C (forte, faible niveau de preuve). Les atteintes non cutanées sont considérées comme une indication de stade III (décision au cas par cas); recommandation 2B (faible, niveau de preuve modéré).
CCO [Bredeson <i>et al.</i> , 2014; Cancer Care Ontario, 2013]	2 ^e	La PEC est indiquée dans le traitement de la réaction GvH aiguë réfractaire aux corticostéroïdes ou corticodépendante, chez une population pédiatrique et adulte.
SIdEM et GITMO [Pierelli <i>et al.</i> , 2013]	2 ^e	La PEC est indiquée chez les patients atteints de la réaction GvH aiguë réfractaire aux corticostéroïdes et aux inhibiteurs de la calcineurine, chez les populations adulte et pédiatrique. La PEC peut être considérée en première intention chez des patients ayant des complications

DOCUMENTS	INTENTION	DÉTAILS
		infectieuses et/ou une réactivation virale.
ASBMT [Martin <i>et al.</i> , 2012]	2 ^e	La PEC est indiquée dans le traitement de la réaction GvH aiguë en progression après 3 jours de corticothérapie, sans amélioration après 1 semaine (stade III) ou 2 semaines (stade II). Elle est aussi indiquée chez les patients intolérants aux corticostéroïdes.
BCSH, BSBMT [Dignan <i>et al.</i> , 2012b]	2 ^e	La PEC est indiquée dans le traitement de la réaction GvH aiguë en progression après 3 jours de corticothérapie en combinaison avec un inhibiteur de la calcineurine ou en l'absence d'amélioration après 5 jours; recommandation 2C (faible, niveau faible de preuve)
HAS [2010]	2 ^e	La PEC est indiquée dans le traitement de la réaction GvH aiguë grave (stade ≥ II) réfractaire aux corticostéroïdes initialement recommandés (2 mg/kg/jour) ou réfractaire à un traitement de deuxième intention ou en cas d'effet indésirable des traitements immunosuppresseurs.

Les recommandations exposées dans le tableau 4 montrent que la PEC est majoritairement indiquée comme thérapie adjuvante de deuxième intention lorsque la réaction GvH aiguë est réfractaire aux corticostéroïdes. La supériorité de la PEC par rapport à d'autres traitements de deuxième intention n'est cependant pas prouvée en raison de l'absence d'études comparatives sur le sujet.

L'innocuité de la PEC se compare avantageusement aux autres méthodes de traitement de la réaction GvH aiguë connues pour être associées à des niveaux de toxicité plus élevés, à une plus grande susceptibilité aux infections opportunistes et à une plus grande incidence de rechute de la maladie originale.

Certains auteurs rapportent que la PEC préserve l'effet antileucémique du greffon. La PEC devrait être considérée comme une méthode thérapeutique expérimentale pour traiter la réaction GvH aiguë en première intention ou qui répond déjà aux thérapies immunosuppressives [Blue Cross Blue Shield Association, 2012]. Finalement, selon la SIdEM et le GITMO, aucune preuve ne soutient l'utilisation de la PEC comme traitement prophylactique de la réaction GvH aiguë [Pierelli *et al.*, 2013].

3.3.4 Programme de traitement

Un traitement intensif, administré le plus rapidement possible, est recommandé pour traiter la réaction GvH aiguë [HAS, 2010]. Le programme comprend habituellement 2 à 3 séances par semaine [Abu-Dalle *et al.*, 2014; Das-Gupta *et al.*, 2014; Greinix *et al.*, 2014; Knobler *et al.*, 2014; Pierelli *et al.*, 2013; Schwartz *et al.*, 2013; HAS, 2010]. La fréquence pourrait être augmentée à 5 séances par semaine selon l'état du patient [HAS, 2010].

La réponse optimale à la PEC est généralement obtenue dans les premières 4 à 8 semaines suivant le traitement [HAS, 2010]. Lorsque la phase aiguë est contrôlée, le traitement est adapté au cas par cas [Pierelli *et al.*, 2013; HAS, 2010] ou pourrait être interrompu [Das-Gupta *et al.*, 2014; Knobler *et al.*, 2014]. La UK Photopheresis Society recommande une durée minimale de traitement de 8 semaines. Lorsqu'une réponse complète combinée à l'utilisation de faibles doses de corticostéroïdes est obtenue, la PEC peut être interrompue.

Dans le cas d'une réponse partielle à des doses élevées de corticostéroïdes, la PEC peut être poursuivie à raison de 1 cycle par semaine jusqu'à l'atteinte d'une réponse optimale. Les patients dont la réaction GvH aiguë touche l'appareil gastro-intestinal présentent souvent une réponse à la PEC plus tardive comparativement aux autres types d'atteinte. Dans le cas d'une réponse après 8 semaines, la UK Photopheresis Society recommande une réduction à 1 cycle toutes les 2 semaines puis à 1 cycle par mois, selon la réponse du patient au traitement [Das-Gupta *et al.*, 2014]. L'interruption de la thérapie peut ensuite être considérée. L'ASFA recommande pour sa part un programme de 1 cycle de traitement par semaine jusqu'à l'obtention d'une réponse, puis une réduction à 1 cycle toutes les 2 semaines avant d'interrompre le traitement [Schwartz *et al.*, 2013]. Dans le cas d'une progression de la maladie ou en l'absence de réponse, une troisième ligne de traitement doit être envisagée [Das-Gupta *et al.*, 2014].

Le sevrage des corticoïdes se fait généralement après l'introduction de la PEC. Dans le cas d'une réaction aiguë du GvH réfractaire aux stéroïdes, le sevrage peut être entrepris rapidement. Dans le cas d'une réaction aiguë du GvH dépendante des corticostéroïdes, la UK Photopheresis Society propose de commencer le sevrage des corticostéroïdes la deuxième semaine de la PEC pour atteindre 50 % de réduction après 4 semaines et le sevrage complet à la 8^e semaine.

3.3.5 Évaluation de la réponse

Selon Abu-Dalle et ses collaborateurs [2014], l'EDF [Knobler *et al.*, 2014], la UK Photopheresis Society [2014] ainsi que la SIdEM et le GITMO [2013], la progression de la réaction GvH aiguë devrait être évaluée chaque semaine selon les critères publiés par Przepiorka *et al.*, [1995] et Glucksberg *et al.*, [1974]. Toutefois, une évaluation avant chaque séance de traitement est suggérée par les cliniciens.

3.3.6 En résumé

Malgré l'absence d'études comparatives, plusieurs guides de pratique recommandent d'utiliser la PEC en deuxième intention de traitement de la réaction GvH aiguë réfractaire ou chez des patients intolérants aux traitements immunosuppresseurs de première intention.

La PEC est généralement ajouté comme traitement complémentaire aux corticostéroïdes et aux inhibiteurs de la calcineurine. La PEC a permis une diminution des doses de corticostéroïdes et des thérapies pharmacologiques immunosuppressives ayant un profil de toxicité élevé, nécessaires au contrôle de la réaction GvH aiguë.

3.4 Réaction chronique du greffon contre l'hôte

3.4.1 Analyse de la littérature retenue

L'analyse de la littérature permis l'identification de 2 revues systématiques avec méta-analyse, 2 rapports d'ETS, 4 guides de pratique clinique [Pierelli *et al.*, 2013; Dignan *et al.*, 2012a; Wolff *et al.*, 2011; Scarisbrick *et al.*, 2008], 2 études rétrospectives [Hautmann *et al.*, 2013; Dignan *et al.*, 2012c], 1 étude prospective [Dignan *et al.*, 2014] et 2 politiques médicales en plus des 3 principaux documents pour l'utilisation de la PEC pour le traitement de la réaction chronique du GvH [Aetna, 2014; Blue Cross Blue Shield Association, 2012; HAS, 2010 ; Knobler *et al.*, 2014 ; Schwartz *et al.*, 2013].

3.4.2 Efficacité

Les taux de réponse à la PEC dans le traitement de la réaction GvH chronique par type d'atteinte varient. Ils sont d'environ 70 % concernant la peau et les muqueuses et d'environ 50 % concernant les autres types d'atteinte, sauf le poumon, ces taux variant alors de 15 % à 48 %. (Tableau 5)

Tableau 5 Taux de réponse globale de la PEC dans le traitement de la forme chronique du GvH

Documents	Taux de réponse globale (%)							
	Tous organes	Muqueuse	Yeux	Peau	Poumon	Foie	GI	Art.
ASFA [Schwartz <i>et al.</i> , 2013]	30 à 65	30 à 100	30 à 100	30 à 100	0 à 50	30 à 80	0 à 50	50
Meta-analyses (IC 95 %)								
Abu-Dalle <i>et al.</i> [2014]	64 [47-79]	63 [43-81]	n.d.	71 [57-84]	15 [0-50]	58 [27-86]	62 [21-94]	45 [18-74]
Malik <i>et al.</i> [2014]	64 [65-82]	72 [51-86]	60 [40-78]	74 [60-85]	48 [33-63]	68 [57-77]	53 [21-83]	64 [18-94]

Art. : articulations ; GI : gastro-intestinal ; n.d. : non disponible

Dans leur revue systématique portant sur 9 études regroupant 323 patients, Abu-Dalle et coll. [Abu-Dalle *et al.*, 2014] rapportent un taux de réponse complète de 26 % [IC 95 % 5-55]. Les 5 études retenues étaient hétérogènes (I^2 88 %). Les taux regroupés d'interruption des corticostéroïdes estimés de 3 études portant sur 54 patients a été de 23 % [IC 95 % 7-44]. Dans une revue systématique avec méta-analyse portant sur 18 études regroupant 595 patients, Malik et coll. [2014] ont obtenu des taux de réponse globale et par type d'atteinte similaires à ceux obtenus par Abu-Dalle et coll., à l'exception de la réponse pulmonaire, laquelle est évaluée à 48 % comparativement à seulement 15 %. D'autre part, Dignan et ses collègues rapportent un taux de réponse globale de 79 % dans leur étude de cohorte de 82 patients traités à l'aide d'un régime uniforme de PEC à raison de 2 cycles par mois [Dignan *et al.*, 2012c].

L'étude randomisée de Flowers et coll. a montré une réduction non significative du score cutané — retenu comme critère d'évaluation principal — dans le groupe de patients traités à l'aide de la PEC en comparaison à l'absence d'utilisation de la PEC. Une réduction significative de plus de 50 % de la prise de corticostéroïde a été observée chez 8,3 % des patients traités avec la PEC en comparaison avec aucune diminution en absence de PEC ($p = 0,04$). L'étendue de l'atteinte cutanée a diminué de plus de 25 % à 12 semaines. L'étude comporte toutefois plusieurs limites tel que l'utilisation d'un seul score comme critère d'évaluation principal, l'absence de double insu, l'utilisation de thérapies adjuvantes diverses.

Selon l'HAS, le Health PACT, l'ASFA, la SIdEM et le GITMO, Greinix et coll. [2014] et Dignan et coll. [Dignan *et al.*, 2012c], la PEC a permis de diminuer les doses quotidiennes de corticostéroïdes nécessaires au traitement de la réaction GvH chronique. L'ASFA [Schwartz *et al.*, 2013] et la UK Photophoresis Society [Scarisbrick *et al.*, 2008] soulignent qu'une diminution des doses de corticostéroïdes de 50 % et plus en l'absence de rechute signifient une réponse à la PEC, laquelle devrait alors être poursuivie. Selon la HAS, l'efficacité de la PEC se manifeste par une réduction des doses des corticostéroïdes associée à des améliorations des signes cliniques, en particulier dans les cas d'atteinte de la peau, des muqueuses et du foie [HAS, 2010]. Dignan et coll. [2012c]

ont rapporté une amélioration de la qualité de vie chez 94 % des 18 patients ayant rempli un questionnaire.

Quelques facteurs pourraient permettre de prévoir l'efficacité de la PEC dans le traitement de la réaction GvH chronique. Selon la SIdEM et le GITMO [Pierelli *et al.*, 2013], les facteurs prédictifs d'une moins bonne réponse à la PEC sont une atteinte généralisée de la réaction et des antécédents de réaction GvH aiguë ou de thrombocytopénie. Hautmann et coll. [2013] ont observé de meilleures réponses chez les patients atteints du GvH chronique corticodépendante que corticoréfractaire. De plus, l'atteinte pulmonaire de la réaction GvH chronique serait difficilement traitée par la PEC [Hautmann *et al.*, 2013].

Un traitement tôt dans le développement de la réaction GvH chronique éviterait des dommages tissulaires permanents et irréversibles des organes cibles [Greinix *et al.*, 2014; Knobler *et al.*, 2014].

La SIdEM, le GITMO [Pierelli *et al.*, 2013], l'EDF [Knobler *et al.*, 2014], Dignan et coll. [Dignan *et al.*, 2012a] et Scarisbrick et coll. [Scarisbrick *et al.*, 2008] ont observé une survie accrue chez les patients répondant à la PEC. Ce gain a été observé tant dans la population pédiatrique que dans la population adulte. L'analyse rétrospective de Hautmann et coll. [2013] a montré que les patients atteints de la réaction GvH chronique réfractaire répondant à la PEC ont montré un meilleur taux de survie et un taux inférieur de rechute [Hautmann *et al.*, 2013]. Ces résultats sont statistiquement significatifs.

3.4.3 Indications

Les recommandations concernant les indications de la PEC dans le traitement de la réaction GvH chronique sont présentées dans le tableau 6. Une la réaction GvH chronique est réfractaire aux corticostéroïdes de première intention si elle progresse chez un patient qui reçoit 1 mg/kg/jour de prednisone, administrée pendant 2 semaines, si elle demeure stable chez un patient qui reçoit 0,5 mg/kg/jour de prednisone pendant 4 à 8 semaines ou si le sevrage de la prednisone à moins de 0,5 mg/kg/jour n'est pas possible [Knobler *et al.*, 2014].

Tableau 6 Recommandations sur l'utilisation de la PEC pour traiter la réaction GvH chronique

DOCUMENTS	INTENTION	DÉTAILS
Aetna [2014]	2 ^e	La PEC est indiqué lorsque la la réaction GvH chronique est réfractaire aux thérapies immunosuppressives usuelles.
EDF [Knobler <i>et al.</i> , 2014]	2 ^e	Patients atteints d'une la réaction GvH chronique, de modérée à grave, réfractaire aux corticostéroïdes de première intention.
ASFA [Schwartz <i>et al.</i> , 2013]	2 ^e	La PEC est indiquée pour traiter la réaction GvH chronique avec atteinte cutanée de modérée à grave, réfractaire aux corticostéroïdes; recommandation IB (forte, niveau de preuve modéré). Les atteintes non cutanées sont considérées comme étant de stade III (décision au cas par cas); recommandation 2B (faible, niveau de preuve modéré).

DOCUMENTS	INTENTION	DÉTAILS
CCO [2013]	2 ^e	La PEC est indiquée dans le traitement de la réaction GvH chronique, réfractaire aux corticostéroïdes ou corticodépendante, chez les populations pédiatrique et adulte.
SIdEM et GITMO [Pierelli <i>et al.</i> , 2013]	2 ^e	La PEC est indiquée chez les patients atteints de la réaction GvH chronique réfractaire aux corticostéroïdes ou corticodépendante, chez les populations adulte et pédiatrique, sans égard à l'étendue ou à la gravité de l'atteinte.
BCBSA [2012]	2 ^e	La PEC peut être considérée pour traiter la réaction GvH réfractaire aux autres thérapies généralement utilisées.
BCSH et BSBMT [Dignan <i>et al.</i> , 2012a]	2 ^e	La PEC est indiquée dans le traitement de la réaction GvH chronique réfractaire aux corticostéroïdes et atteignant la peau, les muqueuses et le foie; recommandation 1B (forte, niveau de preuve modéré). Dans le traitement de la réaction GvH chronique réfractaire atteignant les autres organes, la PEC est suggérée en troisième intention; recommandation 2C (faible, faible qualité de la preuve).
Consortium Allemagne-Autriche-Suisse [Wolff <i>et al.</i> , 2011]	2 ^e	La PEC est indiquée dans le traitement la réaction GvH chronique réfractaire aux corticostéroïdes; recommandation C-I II (utilisation en deuxième intention justifiée, niveau de preuve modéré).
HAS [2010]	2 ^e	Patients ayant une atteinte généralisée de la réaction GvH chronique, réfractaire aux corticostéroïdes ou corticodépendante, ou patients intolérants aux traitements immunosuppresseurs.
UK Photopheresis Society [Scarlsbrick <i>et al.</i> , 2008]	2 ^e	La PEC est indiquée chez les patients ayant une atteinte généralisée de la réaction GvH chronique, soit une atteinte de la peau, du foie ou des muqueuses, réfractaire aux corticostéroïdes ou corticodépendante, ou chez les patients intolérants aux corticostéroïdes. Le groupe préconise une utilisation de la PEC le plus tôt possible.

À l'amorce de la PEC, des taux élevés de lymphocytes B immatures CD19+ CD21- dans le sang périphérique ainsi que des facteurs d'activation des lymphocytes B (en anglais *B-cell activating factor* ou BAFF) seraient prédictifs de l'absence de réponse [Greinix *et al.*, 2014]. Le profil de toxicité de la PEC se compare favorablement à celui associé aux corticostéroïdes et aux inhibiteurs de la calcineurine. Aucune donnée probante n'indique que la PEC pourrait être utilisée en première intention dans le traitement de la réaction GvH chronique.

3.4.4 Programme de traitement

La réponse optimale à la PEC dans le traitement de la forme chronique se manifeste plus tardivement que dans le traitement de la forme aiguë de la maladie du GvH et survient généralement après 2 à 6 mois [Schwartz *et al.*, 2013; HAS, 2010; Scarisbrick *et al.*, 2008]. Le protocole de traitement de la réaction GvH chronique consiste généralement en 1 à 2 séances par semaine ou toutes les 2 semaines pendant 3 mois [Knobler *et al.*, 2014; Pierelli *et al.*, 2013; Dignan *et al.*, 2012c; HAS, 2010; Scarisbrick *et al.*, 2008]. Par la suite, l'intervalle des traitements pourrait être augmenté de 1 semaine tous les 3 mois, selon le type de lésion, l'étendue de la maladie et la réponse du patient au traitement [Knobler *et al.*, 2014; Pierelli *et al.*, 2013]. L'ASFA [2013] recommande 1 cycle par semaine pendant 8 à 12 semaines ou jusqu'à l'obtention d'une réponse, puis une diminution de fréquence toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à l'atteinte d'une réponse optimale. La durée optimale du traitement n'a pas été définie.

Dans les cas de rémission complète à 6 mois, la UK Photophoresis Society recommande le début d'un sevrage progressif. Elle recommande également d'entreprendre et de maximiser le sevrage des corticostéroïdes lorsqu'une réponse à la PEC est observée [Scarisbrick *et al.*, 2008]. Dans le cas d'une progression ou de l'absence totale de réponse après 3 mois, la PEC doit être interrompue [HAS, 2010; Scarisbrick *et al.*, 2008] et un changement de stratégie thérapeutique devrait alors être envisagé.

Au Québec, le régime thérapeutique adopté par l'HMR et le CUSM consiste à amorcer le traitement à raison de 2 séances par semaine pendant les 12 premières semaines, puis de passer à 1 séance par semaine pendant 12 semaines, puis à 1 séance toutes les 2 semaines et à 1 séance par mois pendant 3 mois.

3.4.5 Évaluation de la réponse

Selon l'EDF [Knobler *et al.*, 2014], la réponse des patients atteints de la maladie chronique du GvH devrait être évaluée selon les critères du consensus du National Institutes of Health (NIH) [Pavletic *et al.*, 2006]. La SIdEM et le GITMO recommandent une évaluation toutes les 8 à 12 semaines [Pierelli *et al.*, 2013]. La UK Photophoresis Society recommande une réévaluation tous les 3 mois, laquelle inclura une évaluation de la qualité de vie [Scarisbrick *et al.*, 2008]. Au Québec, l'évaluation de la réponse au traitement est réalisée avant chaque changement de séquence, soit environ toutes les 12 semaines.

3.4.6 En résumé

Les guides de pratique clinique recommande d'utiliser la PEC en deuxième intention pour traiter la maladie chronique du GvH réfractaire aux traitements immunosuppresseurs de première intention ou dépendante de ces traitements. La PEC est généralement introduite en tant que traitement complémentaire aux corticostéroïdes et aux inhibiteurs de la calcineurine, lesquels sont poursuivis.

La PEC a permis une diminution des doses de corticostéroïdes et des thérapies pharmacologiques immunosuppressives dont le profil de toxicité est élevé, nécessaires au contrôle de la réaction GvH chronique. La PEC a permis d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients atteints de la réaction GvH chronique.

3.5 Le rejet de greffe d'organe solide

3.5.1 Analyse de la littérature retenue

Une revue de la littérature a permis d'identifier en plus des 3 documents principaux, 1 guide de pratique clinique sur la greffe cardiaque [Costanzo *et al.*, 2010], 1 série rétrospective [Carlo *et al.*, 2014], 1 article de revue [Jaksch et Knobler, 2014] et 2 politiques médicales sur l'utilisation de la PEC pour le rejet d'organe solide [Aetna, 2014; Blue Cross Blue Shield Association, 2012]. Cette analyse se limitera à la greffe cardiaque et à la greffe pulmonaire.

3.5.2 Efficacité

Sur la base de la littérature et de l'avis des experts, la HAS conclut que la PCE est indiquée pour la prise en charge thérapeutique des patients transplantés et pour la prévention du rejet aigu récidivant et réfractaire. Une diminution bénéfique d'utilisation des thérapies immunosuppressives a été rapportée chez les patients atteints d'infections opportunistes ou qui présentent un syndrome lymphoprolifératif post-greffe. La PEC est utilisée en complément des stratégies thérapeutiques usuelles [HAS, 2010].

3.5.2.1 Efficacité dans le traitement des rejets de greffe cardiaque

Lorsqu'un traitement de PEC est combiné à une thérapie immunosuppressive, une diminution du risque relatif d'événements de rejet ($n = 60$ patients) et une réduction du nombre d'événements de rejet et de leur gravité ($n = 93$ patients) ont été rapportées par la HAS dans le contexte de greffes cardiaques [HAS, 2010]. Dans leur étude rétrospective sur une population pédiatrique, Carlo *et coll.* [2014] concluent que l'introduction de la PEC diminue de façon significative le nombre d'événements de rejets aigus. L'EDF [Knobler *et al.*, 2014] mentionne que certaines études montrent des résultats prometteurs, mais les auteurs jugent que plusieurs questions à propos du traitement des rejets de greffe cardiaque demeurent sans réponse. L'ISHLT considère que les preuves et les opinions d'experts sur l'efficacité et l'utilité de l'intervention sont insuffisantes pour conclure sur l'efficacité de ce traitement [Costanzo *et al.*, 2010].

3.5.2.2 Efficacité dans le traitement des rejets de greffe pulmonaire

L'EDF [Knobler *et al.*, 2014] a rapporté des résultats prometteurs sur l'utilisation de la PEC comme thérapie d'induction ou comme thérapie de sauvetage du rejet cellulaire aigu. Les résultats semblent toutefois plus probants dans le cas du syndrome de bronchiolite oblitérante (BO). Un ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire utilisé comme critère d'efficacité du traitement, a été rapporté dans plusieurs études rétrospectives et dans une étude prospective [Jaksch et Knobler, 2014; HAS, 2010]. Concernant les facteurs prédictifs de la réponse à la PEC, les patients atteints d'une BO moins de 3 ans après la greffe semblent mieux répondre à la PEC [Knobler *et al.*, 2014].

3.5.3 Indications

Les recommandations formulées par les auteurs des documents retenus relativement aux indications de la PEC dans le traitement des rejets de greffe d'organe solide sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 Recommandations portant sur l'utilisation de la PEC pour traiter les rejets de greffe d'organe solide.

GREFFE	DOCUMENTS	INTENTION	DIAGNOSTIC OU JUSTIFICATION
Cardiaque	[Aetna, 2014]	2 ^e	Rejet aigu, réfractaire ou dépendant des traitements immunosuppresseurs.
	ASFA [Schwartz <i>et al.</i> , 2013]	2 ^e	Rejet cellulaire aigu ou récurrent, prophylaxie de récurrence d'épisodes de rejet; recommandation 1B (forte, niveau de preuve modéré)
	BCBSA [2012]	2 ^e	Rejet cellulaire aigu réfractaire ou récidivant.
	HAS [2010]	2 ^e	Traitement et prévention du rejet aigu récidivant ou réfractaire.
	ISHLT [Costanzo <i>et al.</i> , 2010]	2 ^e	Rejet cellulaire aigu réfractaire ou récurrent.
Pulmonaire	Aetna [2014]	2 ^e	BO réfractaire aux thérapies usuelles
	EDF [Knobler <i>et al.</i> , 2014]	2 ^e	BO
	ASFA [Schwartz <i>et al.</i> , 2013]	2 ^e	BO, recommandation 1C (forte, niveau de preuve faible)
	HAS [2010]	2 ^e	BO

ASFA : American Society for Apheresis; BCBSA : Blue Cross Blue Shield Association; EDF : European Dermatology Forum; HAS : Haute Autorité de Santé; ISHLT : International Society of Heart and Lung Transplantation; BO : syndrome de bronchiolite oblitérante.

3.5.3.1 Indications de la PEC dans le traitement des rejets de greffe cardiaque

Il y a un consensus général sur l'utilité de la PEC comme traitement adjuvant aux immunosuppresseurs dans le traitement des rejets aigus, réfractaires ou récidivants, de la greffe cardiaque. Mentionnons cependant que l'EDF a jugé bon de ne pas faire de recommandation concernant l'utilisation de la PEC relativement à cette indication [Knobler *et al.*, 2014]. La BCBSA mentionne que la PEC peut être considérée comme nécessaire pour traiter le rejet de greffe cardiaque, y compris le rejet aigu, qui est soit récidivant, soit réfractaire aux thérapies immunosuppressives usuelles [Blue Cross Blue Shield Association, 2012]. L'ISHLT mentionne que la PEC peut être utilisée dans les cas de rejet cellulaire aigu, réfractaire ou récurrent [Costanzo *et al.*, 2010].

3.5.3.2 Indications de la PEC dans le traitement des rejets de greffe pulmonaire

Au sujet de la greffe pulmonaire, guides de pratiques appuient l'utilisation de la PEC comme traitement adjuvant, complémentaire aux immunosuppresseurs, pour traiter de la BO. L'EDF mentionne qu'aucune étude n'a été publiée à ce jour concernant l'utilité de la PEC en tant que prophylaxie, thérapie d'induction ou thérapie de sauvetage du rejet cellulaire aigu [Knobler *et al.*, 2014].

3.5.4 Évaluation de la réponse

L'efficacité de la PEC est évaluée à l'aide du test de la fonction pulmonaire en utilisant la valeur du volume expiratoire maximal (VEMS) par seconde pour préciser le stade de la BO et la réponse à la thérapie [Knobler *et al.*, 2014]. Un traitement de la BO réussi est habituellement défini comme une stabilisation ou un ralentissement du déclin du VEMS plutôt qu'une réelle amélioration ou une normalisation du flux d'air [Knobler *et al.*, 2014].

3.5.5 Programme de traitement des rejets de greffe d'organe solide

Selon l'HAS, l'utilisation de la PEC pour traiter un rejet aigu de greffe d'organe consiste en 2 séances par semaine pendant 4 semaines, puis en 1 séance par semaine par la suite. Le traitement est administré pendant 3 mois. Dans le cas de la greffe pulmonaire, le traitement doit s'étaler sur au moins 6 mois, soit le délai minimal avant que l'on puisse observer les premiers résultats. En l'absence d'amélioration des épreuves fonctionnelles respiratoires après la greffe pulmonaire ou en cas de persistance des événements de rejet des autres organes après 3 mois, la PEC est cessée [HAS, 2010].

3.5.5.1 Programme de traitement des rejets de greffe cardiaque

L'ASFA recommande 1 cycle toutes les 1 à 8 semaines, en soulignant que les régimes de traitement varient grandement. Les auteurs ajoutent qu'aucun critère précis n'a été établi concernant l'interruption de la PEC et qu'en règle générale, les traitements sont poursuivis jusqu'à la stabilisation ou à l'amélioration des symptômes [Schwartz *et al.*, 2013].

3.5.5.2 Programme de traitement des rejets de greffe pulmonaire

Selon l'EDF [Knobler *et al.*, 2014], l'utilisation de la PEC pour traiter le rejet de greffe pulmonaire devrait être débuté aussitôt que possible après le diagnostic de la BO. Les auteurs affirment qu'un traitement de PEC consiste en 1 cycle toutes les 2 semaines pendant les 2 premiers mois, suivi de 1 cycle par mois pendant 2 mois. Le nombre total de cycles varie de 6 à 24. L'ASFA [Schwartz *et al.*, 2013] recommande plutôt 24 traitements administrés sur une période de 6 mois. Dans le premier mois, les patients reçoivent 5 cycles de traitement, suivis de 1 cycle toutes les 2 semaines pendant les 2 mois suivants; 1 cycle par mois est donné pendant les 3 derniers mois. La durée optimale du traitement n'est pas définie [Knobler *et al.*, 2014; Schwartz *et al.*, 2013]. Lorsqu'il y a une stabilisation des signes cliniques, une continuation à long terme peut être nécessaire pour maintenir la réponse au traitement [Knobler *et al.*, 2014; Schwartz *et al.*, 2013].

3.5.6 Études primaires additionnelles

Une seule nouvelle étude primaire rétrospective et non comparative (n = 20) a pu être repérée [Carlo *et al.*, 2014]. Les auteurs ont conclu que la PEC peut être appliquée à une population pédiatrique lors de greffe cardiaque.

3.5.7 En résumé

Le niveau de preuve des études disponibles sur l'utilisation de la PEC pour traiter le rejet de greffe d'organe solide est faible. Les recommandations d'utilisation doivent donc être interprétées avec prudence.

Les guides de pratique recommandent l'utilisation de la PEC comme complément aux traitements immunosuppresseurs pour traiter les rejets aigus, récidivants ou réfractaires, de greffe cardiaque.

Dans le cas de la greffe pulmonaire, il est recommandé d'utiliser la PEC pour le traitement du rejet chronique du greffon en présence du syndrome de bronchiolite oblitérante.

3.6 L'innocuité de la PEC

3.6.1 Quelques avantages de la PEC par rapport aux autres thérapies

La PEC n'induit pas d'immunosuppression systémique, ce qui permet d'éviter les complications infectieuses ou les néoplasies secondaires observées lors de l'utilisation prolongée d'immunosuppresseurs. La PEC ne cause pas d'effets indésirables associés à la toxicité à court, moyen ou long terme, un aspect favorable lorsque l'on compare la PEC aux autres thérapies pharmacologiques immunosuppressives usuelles. Dans les cas de GCSH, la PEC n'interfère pas avec l'effet antitumoral ou antileucémique du greffon, les cellules immunitaires et les cellules tueuses naturelles responsables de cet effet ne semblent pas être affectées par l'intervention [Greinix *et al.*, 2014].

3.6.2 Effets secondaires de la PEC

L'incidence d'événements indésirables graves lors des traitements de PEC serait inférieure à 0,003 % [Das-Gupta *et al.*, 2014; Scarisbrick *et al.*, 2008]. Les effets secondaires ne sont pas différents d'une indication à une autre [Das-Gupta *et al.*, 2014]. Les plus fréquents sont légers, tels que les nausées, la fièvre, les frissons et les céphalées dans moins de 1 % des cas [Das-Gupta *et al.*, 2014]. Une baisse du taux d'hémoglobine et du décompte plaquettaire, le développement d'un état ferriprive, l'hypotension, l'hypocalcémie, des hématomes aux sites de la ponction veineuse, la thrombophlébite superficielle et une coagulopathie consécutive à la prise d'héparine ont aussi été rapportés [Olsen *et al.*, 2011a; Merlin *et al.*, 2010; Scarisbrick *et al.*, 2008].

La tolérance à la PEC permet d'envisager le traitement de patients dont le statut hémodynamique est plus précaire comme dans les cas de réaction GvH aiguë grave, où l'on peut observer une hypoalbuminémie significative, des diarrhées sévères et des troubles électrolytiques [Das-Gupta *et al.*, 2014]. Précisons cependant que dans leur revue systématique, Abu-Dalle et ses collègues ont rapporté une incidence d'effets secondaires graves (stades III et IV) de 38 % (IC 95 % 6-78) à partir de 2 études portant sur un total de 53 patients. Les auteurs ont par ailleurs observé 1 cas de mortalité relié à la PEC sur 8 études combinant 120 patients atteints de la réaction GvH. La mort serait due à une sepsie combinée à un syndrome aigu de détresse respiratoire [Abu-Dalle *et al.*, 2014].

Les facteurs principaux susceptibles de limiter la tolérance sont les ponctions veineuses répétées, l'accès vasculaire difficile et l'impact psychologique des longues séances d'aphérèse réalisées dans le contexte d'un traitement à long terme et pour traiter une maladie chronique [Kanold *et al.*, 2007].

3.6.3 Les contre-indications de la PEC

La PEC est contre-indiquée dans les cas de maladie photosensible ou photoaggravée (lupus érythémateux disséminé, porphyries, xeroderma pigmentosum, albinisme), un antécédent de réaction aux psoralènes, une aphakie (l'absence de cristallin) augmentant le risque de dommages rétinien causés par les psoralènes, la grossesse, un antécédent récent de saignements significatifs et une insuffisance cardiovasculaire ou rénale grave [Knobler *et al.*, 2014]. Une diarrhée grave ou aiguë, tout comme l'insuffisance cardiaque grave, peuvent rendre instable le statut hémodynamique du patient et représentent des contre-indications relatives [Das-Gupta *et al.*, 2014; Pierelli *et al.*, 2013]. La fièvre n'est pas une contre-indication absolue, mais la séance de traitement devra être reportée dans les cas de sepsie ou d'infection non contrôlée. La PEC nécessite une anticoagulation ajustée au décompte plaquettaire [Baker et McKiernan, 2011]. Elle devrait être réalisée en utilisant le citrate et le dextrose comme anticoagulant si une thrombocytopénie induite par l'héparine est diagnostiquée ou suspectée [Pierelli *et al.*, 2013, Nedelcu *et al.*, 2008]. Dans les autres cas, une thrombocytopénie ou une anémie significative ne devrait pas être considérée comme un facteur d'exclusion, mais nécessitera un support transfusionnel visant à obtenir une hémoglobine supérieure à 80 g/l ou un décompte plaquettaire supérieur à $20 \times 10^9/l$. Une thrombocytopénie inférieure à $20 \times 10^9/l$ malgré les transfusions de plaquettes serait une contre-indication [Scarlsbrick *et al.*, 2008]. Un décompte neutrophilique inférieur à 1×10^9 cellules/l malgré un traitement au G-CSF serait aussi un critère d'exclusion [Das-Gupta *et al.*, 2014; Scarlsbrick *et al.*, 2008].

3.6.4 L'effet de la PEC sur le système immunitaire

La PEC ne cause pas d'immunosuppression généralisée [Suchin *et al.*, 1999]. Les complications infectieuses ou les réactivations virales ne seront donc pas augmentées pendant un traitement de PEC [Das-Gupta *et al.*, 2014; Knobler *et al.*, 2014; Pierelli *et al.*, 2013]. À cet égard, la PEC se compare avantageusement aux thérapies immunosuppressives usuelles, utilisées dans le traitement de la réaction GvH et des rejets de greffe d'organe solide, associées à des risques de toxicité accrue, à une susceptibilité aux infections opportunistes et à une possible augmentation de la rechute du cancer [Schwartz *et al.*, 2013; Wolff *et al.*, 2011]. Par ailleurs, la PEC n'altérerait pas l'effet antileucémique du greffon, qui est l'un des effets bénéfiques de la GCSH [Das-Gupta *et al.*, 2014; Pierelli *et al.*, 2013].

3.6.5 Les particularités de la PEC chez les enfants

Il y a un consensus sur l'innocuité et la bonne tolérance de la PEC chez les enfants [Knobler *et al.*, 2014; Pierelli *et al.*, 2013; Rangarajan *et al.*, 2013; Goussetis *et al.*, 2012; Lawitschka *et al.*, 2012; Perotti *et al.*, 2010; Kanold *et al.*, 2007]. Par contre, la littérature examinée fait mention de précautions particulières à prendre chez les enfants, particulièrement un enfant de faible poids. La principale préoccupation concerne l'hypovolémie chez les enfants. En effet, la circulation extracorporelle d'un volume sanguin excédant 15 % du volume sanguin total lors d'une séance d'aphérèse peut compromettre l'équilibre hémodynamique du patient [Rangarajan *et al.*, 2013; Goldstein, 2012]. Les enfants doivent être étroitement surveillés relativement à des symptômes d'instabilité hémodynamique et d'hypovolémie.

L'ASFA recommande un poids corporel minimal de 40 kg pour effectuer la PEC à l'aide d'un appareil à flux intermittent, par exemple le modèle UVAR-XTS [Schwartz *et al.*, 2013]. Concernant le modèle CELLEX, un poids corporel de 22 kg est recommandé, bien que des

patients de plus faible poids puissent être traités en amorçant le système avec un concentré de globules rouges irradié, ce qui réduit à zéro le volume extracorporel [Schwartz *et al.*, 2013; Kanold *et al.*, 2007]. Une solution saline ou d'albumine peut aussi être utilisée pour compenser le volume extracorporel [Schneiderman *et al.*, 2010]. L'appareil Therakos de troisième génération CELLEX fonctionne à l'aide d'un système d'aphérèse à flux continu relié à un accès veineux simple ou double. Avec un volume sanguin extracorporel moindre (216 ml comparativement à 266 ml), cet appareil permet de réaliser des séances de PEC sur des patients de plus faible poids, et ce, plus rapidement que l'appareil UVAR-XTS de deuxième génération (74,4 min. comparativement à 103,0 min.; $p < 0,0001$) [Bisaccia *et al.*, 2009]. Une utilisation sécuritaire de cet appareil pour 385 traitements chez 9 patients (médiane 13,5 ans [étendue : 3,7-24]) pesant de 18,5 kg à 86,3 kg (médiane de 49,2 kg) a été rapportée par Rangarajan et coll. [Rangarajan *et al.*, 2013]. L'accès veineux périphérique peut être utilisé seulement sur les enfants de 8 ans et plus, selon le calibre des veines [Kim et Sloan, 2013]. Le cas échéant, un accès veineux central sera nécessaire pour réaliser l'intervention de PEC.

Une hypocalcémie causée par l'utilisation du citrate comme anticoagulant doit faire l'objet d'un suivi plus étroit chez les enfants que chez l'adulte [Kim et Sloan, 2013]. Il en est de même pour l'hypothermie associée au refroidissement extracorporel du sang [Goldstein, 2012]. Enfin, une attention spéciale devra être portée à la tolérance psychologique des enfants à de longues séances de PEC, parfois fréquentes et réalisées sur une longue période [Merlin *et al.*, 2010].

3.7 Éléments organisationnels et de coûts relatifs à l'usage de la PEC

La présente section fait état des éléments organisationnels relatifs à la prestation de services de PEC. Les principaux paramètres examinés sont les éléments de structure et de fonctionnement, notamment le travail en interdisciplinarité, les ressources humaines nécessaires, l'accès aux services, le volume d'utilisation des services de la PEC et le lien entre les services ambulatoire et hospitaliers.

3.7.1 Nécessité de la centralisation des services

La PEC est une intervention thérapeutique dispensée dans des centres spécialisés [Horsley, 2012], la prise en charge requiert un savoir-faire et doit être réalisée par une équipe interdisciplinaire formée à cette fin. Selon des documents australiens, le faible volume annuel de patients qui nécessitent la PEC exige la centralisation des services, généralement dans quelques centres tertiaires ou dans un centre national [Health PACT, 2011]⁴. D'ailleurs, selon les données publiées en 2011, l'Australie compte seulement deux centres, soit à Melbourne et à Sydney.

Cette centralisation des services occasionne des problèmes d'accès aux patients dont les traitements s'échelonnent sur plusieurs mois [Knobler *et al.*, 2014; Health PACT Australia and New Zealand, 2011]. Bien que certains pays, dont la France, comptent plusieurs centres, soit autour de 25⁵, la centralisation des services dans quelques centres seulement représente la réalité commune de la grande majorité des pays, inhérente à la configuration des services spécialisés. Un rapport du NHS a rapporté que l'Hôpital général de Rotherham est le principal fournisseur des services de la PEC au Royaume-Uni [Horsley, 2012].

⁴ Health PACT Australia and New Zealand. Technology Brief: Extracorporeal photopheresis for the treatment of graft versus host disease following bone marrow transplantation. 2011.

⁵ Des documents récents (thèses de doctorat publiées en 2013) font mention de 24 et 25 centres respectivement, en citant la Société française de la photochimiothérapie extracorporelle à titre de référence.

En Colombie-Britannique, une unité centrale située à Vancouver, The Hematology Apheresis Unit, est reliée à des cliniques satellites à Victoria, à Abbotsford, à Prince George et à Kelowna. Ces dernières ont pour mission de répondre aux besoins de PEC des patients qui ne peuvent pas se rendre à Vancouver⁶. Dans son rapport publié en 2013, le ministère de la Santé et des Soins de longue durée de l'Ontario fait mention de la nécessité pour les patients de se rendre à Toronto pour recevoir la PEC, malgré les difficultés occasionnés par de tels déplacements⁷. Au Québec, l'HMR et le CUSM travaillent en collaboration pour offrir la PEC et des ententes de services avec l'Ontario ont été établies.

Dans la plupart des cas, les patients atteints de la forme chronique du GvH sont traités en service ambulatoire, alors que les patients gravement atteints de la forme aiguë du GvH sont généralement hospitalisés. Les patients qui présentent un risque élevé d'infection, dont l'état clinique est critique ou qui sont dans la phase précoce de greffe devraient recevoir la PEC dans un environnement stérile d'une unité de greffe en milieu hospitalier ou dans un environnement protégé du service ambulatoire d'hématologie ou de greffe [Pierelli *et al.*, 2013].

Cet aperçu des pratiques de la photophérèse dans quelques pays et provinces canadiennes montre la nécessité de la centralisation des services afin d'assurer la qualité du service, bien qu'elle exige des patients et de leurs familles des déplacements vers les centres spécialisés.

3.7.2 Volume d'utilisation

Le volume d'utilisation des services de photophérèse dépend étroitement de l'indication thérapeutique, du protocole de traitement prescrit, de la gravité de la maladie et de la réponse du patient au traitement [NHS, 2012; Australie, 2011].

Au Québec, le programme vise à traiter jusqu'à 30 patients par année en utilisant 2 appareils CELLEX, qui permettent de traiter jusqu'à 6 patients quotidiennement [ASSS de Montréal, 2012]. Le volume de séances de traitement de l'année 2012-2013 était d'environ 780. Plus précisément, 27 patients atteints de la réaction GvH ont reçu 737 traitements et 43 traitements pour les patients atteints de LTC ont été dispensés. Le volume était plus important à l'HMR, soit 20 patients comparativement à 12 patients traités au CUSM (depuis 2012). De façon indépendante, le CHU de Québec a offert la PEC à 18 patients depuis 2012, dont 11 cas de réaction GvH et 6 cas de LTC.

3.7.3 La PEC et l'organisation des services pédiatriques

La PEC chez l'enfant est une intervention hautement spécialisée [Goldstein, 2012]. Le lourd programme de traitement n'est pas facilement accepté par tous les enfants et leurs parents, notamment parce qu'il requiert des séances longues et fréquentes. Un environnement spécialement adapté, combiné à la présence d'une équipe pédiatrique expérimentée est d'une importance cruciale pour maximiser la tolérance au long programme thérapeutique [Pierelli *et al.*, 2013; Health PACT Australia & New Zealand, 2011; Merlin *et al.*, 2010; Halle *et al.*, 2002]. Parce que les enfants sont susceptibles de présenter un nombre de complications plus élevé, des

⁶ Source : site Web de la Leukemia/Bone Marrow Transplant Program of British Columbia, accessible à l'adresse suivante : http://www.leukemiabmtprogram.com/general_information/facilities_clinics/index.html

⁷ Cancer Care Ontario. Extra-corporeal Photopheresis in the Management of Graft-Versus-Host Disease in Patients who have Received Allogeneic Blood or Bone Marrow Transplants: Recommendations. 2013, accessible à l'adresse suivante : <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=286433>.

considérations particulières sont nécessaires [Goldstein, 2012], tel qu'indiquées dans la section 3.6.5.

Les contraintes associées aux séances de PEC, dont l'immobilité, la durée, le bruit et le besoin d'un accès veineux, vécus par les patients et leurs parents sont immédiats, alors que les avantages cliniques sont généralement observés à plus long terme [Merlin *et al.*, 2010]. Cela contraste avec les traitements immunosuppresseurs, qui procurent des avantages parfois rapides alors que les contraintes qui y sont associées sont différées. Pour que le traitement soit bien accepté, il est primordial que l'enfant et sa famille aient compris les avantages de la PEC concernant la prévention des complications à moyen et à long terme [Merlin *et al.*, 2010]. Le confort de l'enfant pendant le traitement doit aussi être pris en compte, tout en réalisant la PEC dans un environnement protégé [Merlin *et al.*, 2010].

3.7.4 Le contrôle de qualité

Au Québec, les professionnels de la santé affectés aux services de PEC suivent les normes du Canadian Apheresis Group (CAG), de la Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (FACT) et celles de Santé Canada [ASSS de Montréal, 2010].

McPherson et ses collègues [2011] ont soulevé l'importance de maintenir à jour une base de données détaillée des soins de PEC dispensés, et ce, en vue de permettre de retracer les causes possibles des effets secondaires du traitement.

3.8 Éléments de coûts relatifs à la photophérèse extracorporelle

Dans un rapport publié en 2012, le North East Treatment Advisory Group du NHS estime à 1 668 £ le coût d'un traitement de PEC en Angleterre. De plus, un programme de traitement de la PEC d'un patient atteint de la maladie du GvH coûterait de 33 360 £ à 87 000 £ la première année⁸. Cette variation de coûts s'explique par la fréquence et la durée du programme, lesquelles dépendent de la réponse du patient au traitement. Cette estimation n'inclut pas les coûts d'acquisition d'équipement et des installations [Horsley, 2012].

Le Health PACT de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande [2011] rapporte que le coût d'acquisition d'un appareil Therakos serait d'approximativement 100 000 \$ AU. Les produits utilisés pour une séance de traitement de PEC sont de l'ordre de 1 700 \$ AU, sans compter l'Uvadex; chaque flacon de ce produit, requis pour un traitement, coûterait autour de 125 \$ AU. L'impact financier d'un programme de photophérèse pour traiter un patient atteint d'une réaction GvH serait de 100 000 \$ AU à 150 000 \$ AU par année, sans compter les frais d'hébergement et de déplacements du patient. Précisons que ces données ont été publiées en 2011, sans qu'il soit fait mention de l'année où l'estimation des coûts a été réalisée.

Une étude réalisée pour le compte du système de santé de l'Espagne porte sur l'utilisation de la PEC dans le traitement de la forme chronique du GvH [Crespo *et al.*, 2012]. L'étude consiste en une analyse du rapport coût-efficacité de la PEC comparativement au rituximab et à l'imatinib sur une période de 5 ans. Les résultats de l'analyse sont exprimés en euros (€) de 2010 et portent sur une simulation de 1 000 patients, selon des probabilités calculées à partir des données de la littérature disponible. Les auteurs ont conclu que la PEC résulterait en un gain variant de 0,011 à 0,024 année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) la première année. Ce gain

⁸ Dans le document, il n'est pas spécifié pour quelle année ces valeurs monétaires sont données.

atteindrait 0,062 à 0,094 AVAQ à 5 ans. Le coût d'acquisition de l'appareil de PEC était compensé par une meilleure efficacité après 9 mois, comparativement à l'imatinib. Après ces 9 mois, la PEC montrait un coût moindre et une meilleure efficacité comparativement à l'imatinib. Le ratio coût-efficacité différentiel (RCED) de la PEC comparée au rituximab était de 29 646 € par année de vie gagnée et de 24 442 € par AVAQ gagnée après 2,5 ans.

Une analyse de coûts publiée en 2008 fait état de certaines données relatives à l'utilisation de la PEC dans le contexte du système hospitalier français [Lorillon, 2008]. Elle repose sur l'hypothèse selon laquelle un volume de 100 séances de traitement est réalisé par année. Le coût d'une séance de photophérèse réalisée à l'aide d'un système fermé a été évalué à 1 210 € alors que le coût d'une séance réalisée à l'aide d'un système ouvert, malgré la difficulté d'évaluer un coût précis, a été estimé à environ 500 €.

Au Québec, avant 2010, les patients devaient être transférés à Calgary en Alberta pour y recevoir un traitement de PEC à un coût moyen totalisant 3 000 \$ par traitement [ASSS de Montréal, 2009]. Depuis 2010, le service de la PEC est disponible au Québec à un coût de 1 500 \$ par traitement [ASSS de Montréal, 2012].

DISCUSSION

La PEC est une intervention médicale ultraspécialisée dont l'utilité clinique a été rapportée vers la fin des années 80. Ce traitement est considéré comme une pratique bénéfique pour certaines maladies, notamment les LTC, la réaction GvH et les rejets de greffe d'organe solide. Le mandat était d'examiner l'efficacité et l'innocuité de la PEC, tout en effectuant un survol des aspects organisationnels et économiques relatifs à son utilisation.

Les LTC représentent la seule indication pour laquelle la PEC a été approuvée aux États-Unis et au Canada. Cette indication est reconnue dans tous les documents analysés. L'efficacité globale est évaluée à approximativement 60 % [HAS, 2010; Zic, 2003]. Les quelques études ayant porté sur la survie sont rétrospectives et l'absence d'études comparatives empêche de comparer l'efficacité des traitements entre eux. La PEC semble prolonger la survie selon certaines études [Knobler *et al.*, 2014]. De façon presque consensuelle, la PEC est indiquée en première intention pour traiter les LTC érythrodermiques de stades III et IV, tout particulièrement en présence d'une atteinte hématologique. Seules les lignes directrices de l'Alberta Provincial Hematology Tumour Team sur le traitement des lymphomes recommandent la PEC en deuxième intention pour traiter les LTC [Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2013]. Par ailleurs, les recommandations du NCCN et de la BCBSA recommandent la PEC pour le traitement des LTC de stades IA, IB, IIA, réfractaires aux thérapies de première intention.

Dans l'ensemble, le niveau de preuve des études appuyant l'efficacité de la PEC dans le traitement des LTC est faible. La faible niveau de preuve des études retenues (études non comparatives, rétrospectives, incluant un faible nombre de patients) ainsi que par l'hétérogénéité des cohortes (critères d'inclusion, stades et formes de la maladie, définition des cas) inclus dans ces études, la variabilité des protocoles de traitement, des traitements concomitants et des critères d'évaluation font en sorte de rendre difficile la comparaison [Knobler *et al.*, 2014; HAS, 2010]. Le consensus scientifique sur la pertinence de l'utilisation de la PEC pour traiter les LTC repose autant sur les nombreuses études publiées que sur l'avis d'experts cliniciens. En effet, 37 études portant sur l'utilisation de la PEC dans le traitement de plus de 800 patients atteints d'un LTC ont été rapportées par l'EDF [Knobler *et al.*, 2014]. Le manque d'uniformité de l'évaluation des LTC a été une source d'hétérogénéité rendant difficile la comparaison des études cliniques entre elles. L'ISCL et l'EORTC ont publié, en 2007, une révision de la classification et de la stadification de la maladie, qui datait de 1979 [Olsen *et al.*, 2007]. Toujours dans le but de viser l'homogénéité des différentes études cliniques portant sur les LTC, l'ISCL, l'USCLC et l'EORTC ont par la suite publié un rapport de consensus sur la définition de la réponse clinique et sur les indicateurs de résultats chez les patients atteints de LTC [Olsen *et al.*, 2011b].

Selon les documents analysés, un consensus a été établi sur l'indication de la PEC dans le traitement en deuxième intention de la forme chronique ou aiguë de la réaction GvH, réfractaire aux traitements immunosuppresseurs de première intention ou dépendante de ces traitements. Les revues de littérature les plus récentes ont présentés des taux d'efficacité globale variant de 47 % à 80 % concernant la réaction GvH chronique et de 30 % à 60 % concernant la réaction GvH aiguë, toutes atteintes confondues [Cancer Care Ontario, 2013; Pierelli *et al.*, 2013]. De plus, de 30 % à 60 % de patients recevant la PEC ont pu réduire leur prise de corticostéroïdes [Pierelli *et*

al., 2013; Schwartz *et al.*, 2013]. La PEC pourrait aussi améliorer la qualité de vie des patients atteints d'une réaction GvH chronique [Dignan *et al.*, 2014].

L'ensemble des preuves à l'appui de l'utilisation de la PEC dans le traitement de la réaction GvH réfractaire repose sur 40 études portant sur plus de 800 patients [Knobler *et al.*, 2014]. La plupart des études appuyant l'efficacité de la PEC dans le traitement de la réaction GvH montrent un faible niveau de preuve (non comparatives, rétrospectives et incluent un faible nombre de patient). Une seule étude randomisée sans double insu (n = 95) a porté sur l'utilisation de la PEC dans le traitement de la réaction GvH chronique [Flowers *et al.*, 2008]. Aucune différence significative n'a été observée entre les scores cutanés totaux évalués. Certains résultats ont montré que les patients atteints de la forme aiguë ou chronique de la réaction GvH qui répondent à la PEC ont de meilleures chances de survie que les patients réfractaires à la PEC. Précisons que les recommandations sur l'utilisation de la PEC dans le traitement de la forme chronique de la réaction GvH sont davantage soutenues par la littérature que pour la forme aiguë. L'hétérogénéité des études en termes de caractéristiques des patients, différences entre les protocoles de traitement, traitements concomitants et critères de réponse au traitement complexifient l'analyse des résultats. Afin de rendre les études cliniques sur la réaction GvH plus homogènes, le NIH a publié des rapports de consensus sur le diagnostic, la stadification et l'évaluation quantitative de la réponse clinique [Martin *et al.*, 2015 ; Pavletic *et al.*, 2006]. En ce qui concerne les critères d'évaluation de la forme aiguë de la réaction GvH, ils sont mieux définis [Przepiorka *et al.*, 1995; Glucksberg *et al.*, 1974].

La littérature portant sur l'utilisation de la PEC pour traiter les rejets de greffe d'organe solide est très limitée, tant sur le plan du nombre que sur le plan du niveau de la preuve. La plupart des études sont rétrospectives et portent sur de petits effectifs. Les documents retenus contiennent des recommandations fondées sur ces quelques études disponibles. Le rejet de greffe cardiaque récurrent ou réfractaire constitue une indication dans laquelle la PEC est recommandée. Concernant cette indication, il y a un consensus sur l'utilisation de la PEC en deuxième intention, comme complément aux traitements immunosuppresseurs habituels. Les données probantes sur cette indication reposent essentiellement sur 1 étude randomisée (n = 60) [Barr *et al.*, 1998].

Les recommandations les plus récentes conseillent la PEC en deuxième intention pour traiter la dysfonction chronique du greffon, c'est-à-dire des symptômes de BO, à la suite d'une greffe pulmonaire. Ces recommandations reposent sur de faibles preuves, une étude prospective [Jaksch *et al.*, 2012] et quelques études rétrospectives. L'utilisation de la PEC pour traiter la prophylaxie des rejets de greffe cardiaque semble controversée. Un seul guide de pratique recommande faiblement la PEC en deuxième intention dans cette indication [Schwartz *et al.*, 2013]. Cette recommandation repose sur une étude randomisée portant sur un faible effectif (n = 23 patients) [Barr *et al.*, 2000]. Aucune recommandation spécifique sur l'utilisation de la PEC pour traiter les autres types de rejet d'organe n'a été repérée lors de notre recherche.

Les effets indésirables observés avec la PEC sont limités et souvent relatifs à l'accès veineux. Les complications graves ou à long terme sont rares. Certains effets secondaires reliés à la prise d'une dose orale de 8-MOP (nausées et vomissements), ont été rapportés par les études menées avant l'arrivée du système Therakos UVAR-XTS [HAS, 2010]. Cependant, les traitements modernes de PEC ne nécessitent plus la prise orale de 8-MOP et les quantités de 8-MOP mise en circulation lors de la réinjection des leucocytes sont minimales. Contrairement à certaines autres options de traitement, la PEC n'a pas d'effet immunosuppresseur. Elle a donc une incidence moindre de complications infectieuses et de néoplasies secondaires. De plus, la PEC n'inhiberait pas l'effet antileucémique du greffon, un aspect important dans le contexte de la GCSH.

En pédiatrie, l'application de la technique de PEC nécessite des précautions particulières, notamment le contrôle du volume sanguin, de l'hypocalcémie et de l'hypothermie. Les facteurs limitant la tolérance à la PEC sont l'accès veineux et l'effet psychologique des traitements à long terme. Parmi les documents analysés, il y a un consensus sur la nécessité d'un milieu pédiatrique spécialisé pour dispenser les soins de PEC aux enfants. Dans le but d'offrir un traitement optimal aux enfants, une équipe expérimentée en soins pédiatriques permet d'améliorer l'acceptabilité des longues et fréquentes séances de PEC. Il est aussi préférable que cette technique d'aphérèse hautement spécialisée soit réalisée par des professionnels de la santé qui ont une bonne connaissance des complications d'aphérèse et des précautions particulières qui s'appliquent à cette clientèle.

Les patients admissibles à recevoir la PEC sont particulièrement vulnérables aux infections. Ils doivent recevoir leurs traitements de PEC dans un environnement contrôlé. En grande majorité, les patients peuvent recevoir le traitement en mode ambulatoire, alors que certains patients devront être hospitalisés. Un consensus sur la nécessité de centraliser les services de PEC a été soulevé compte tenu du caractère spécialisé de l'intervention et de la nécessité d'une prise en charge par une équipe interdisciplinaire adéquatement formée à cette fin.

La technique devrait être normalisée et il a été suggéré que les données relatives aux traitements soient consignées dans un registre, et ce, afin de permettre la traçabilité des événements indésirables [McPherson *et al.*, 2011]. Au Québec, un formulaire d'évaluation de la maladie chronique du GvH, avant, pendant et après le traitement, a été élaboré et est utilisé conjointement par le CUSM et l'HMR [ASSS de Montréal, 2010]. Ce formulaire concerne l'évaluation, toutes les 12 semaines, de l'état et de la réponse cliniques du patient, selon les critères du NIH. Des critères d'exclusion et d'inclusion sont utilisés pour juger de l'admissibilité des patients aux services de PEC [HMR et CUSM, 2010]. Les détails sur les séances de PEC, notamment les numéros de lot du matériel utilisé, sont également consignés.

La PEC est une intervention coûteuse, principalement en raison de l'utilisation de matériel consommable spécialisé et coûteux, qui compte pour 80 % des coûts de fonctionnement. Selon les données disponibles, le coût d'une séance de PEC au Québec était évalué à 1 500 \$ en 2012 [ASSS de Montréal, 2012]. Les programmes de traitement de PEC utilisés ne sont pas uniformes. La plupart ont été élaborés à partir du programme expérimental utilisé lors des premières études d'Edelson et coll. [Edelson *et al.*, 1987] dans le traitement des LTC. Très peu d'études ont comparé l'efficacité de différentes séquences de traitement pour déterminer les programmes optimaux relatifs à chaque indication. Par conséquent, les coûts cumulatifs par indication n'ont pas été établis.

CONCLUSION

La PEC (photophrèse extracorporelle) est une technique thérapeutique dans le traitement de maladies ayant un lien avec le système immunitaire adaptif. Utilisée initialement dans le traitement des LTC (lymphomes T cutanés), la PEC a par la suite été principalement considérée dans le traitement de la réaction GvH (greffon contre l'hôte) consécutive à une GCSH (greffe de cellules souches hématopoïétiques) allogénique et des rejets de greffe d'organe solide.

Le niveau de preuve des études portant sur l'efficacité de la PEC est généralement limité. Bien que les études disponibles incluent quelques essais cliniques randomisés de petite taille, la plupart des études sont rétrospectives et non comparatives sur des cohortes restreintes de patients. Les résultats rapportés sont essentiellement en termes d'amélioration des signes cliniques, de diminution des doses de corticostéroïdes et d'amélioration de la qualité de vie. Peu d'études ont analysé les résultats sur la survie et les conclusions de celles-ci sont divergentes.

Considérant les limites de la littérature examinée, l'INESSS arrive aux conclusions suivantes :

Sur l'efficacité de la PEC pour traiter les LTC, la maladie du GvH et les rejets de greffe

- Les données probantes et les consensus d'experts cliniciens reconnaissent l'efficacité de la PEC dans le traitement des LTC et des formes aiguë et chronique de la réaction GvH.
- L'efficacité de la PEC dans le traitement des rejets de greffe cardiaque fait consensus, mais les données probantes sont moins claires que celles qui concernent les deux autres indications. Cette indication ne fait donc pas l'unanimité entre les différentes organisations.
- En ce qui a trait au traitement des rejets de greffe pulmonaire, les documents les plus récents recommandent la PEC pour traiter le syndrome de bronchiolite oblitérante.

La PEC est indiquée :

- seule ou en combinaison avec d'autres options thérapeutiques dans le traitement en première intention des LTC érythrodermiques de stades III et IV (mycosis fongoïde ou syndrome de Sézary) ;
- comme traitement adjuvant, en combinaison avec les traitements immunosuppresseurs habituels :
 - dans le traitement en deuxième intention de la réaction GvH, chronique ou aiguë, réfractaire aux traitements immunosuppresseurs ou dépendante de ces traitements;
 - en deuxième intention pour traiter les rejets de greffe cardiaque, récurrents ou réfractaires;
 - en deuxième intention pour traiter la BO (bronchiolite oblitérante) en contexte de greffe pulmonaire.

Sur l'innocuité de la PEC

- Le caractère sécuritaire de la PEC est reconnu dans tous les documents consultés autant chez la population adulte que chez la population pédiatrique.
- Les effets secondaires rapportés sont le plus souvent limités à des problèmes d'accès veineux, de volémie et de troubles électrolytiques.
- Les complications graves ou à long terme sont rares.

Les rares analyses économiques disponibles sur le sujet ne permettent pas d'en évaluer précisément les coûts. Une analyse de l'utilisation de la PEC en fonction de la réalité clinique au Québec sera nécessaire pour bien évaluer cet aspect.

Finalement, la PEC est une intervention thérapeutique complexe. Elle devrait être pratiquée par des équipes spécialisées dans des centres désignés. L'implantation d'un service de PEC doit être précédée d'une réflexion tenant compte du volume de patients à desservir, des coûts réels de fonctionnement, de la spécialisation des centres désignés et de la distance que le patient devra parcourir pour avoir accès au traitement.

ANNEXE A

Stratégie documentaire

Bases de données (moteur de recherche)

PHOTOPHÉRÈSE – RECOMMANDATIONS

MEDLINE (PubMed)

Date de la recherche : **19 février 2014**

Limites : 2009-2014; anglais et français

- #1 photopheresis
- #2 photochemotherapy AND extracorporeal
- #3 guideline*[tiab] OR guidance[tiab] OR consensus[tiab] OR algorithm*[tiab] OR protocol*[tiab] OR recommendation*[tiab] OR Guideline[pt] OR "Guidelines as Topic"[mh] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Consensus"[mh] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[mh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[mh] OR "Algorithms"[mh]
- #4 (#1 OR #2) AND #3

PHOTOPHÉRÈSE – REVUES SYSTÉMATIQUES ET RAPPORTS D'ETS

MEDLINE (PubMed)

Date de la recherche : **19 février 2014**

Limites : 2009-2014; anglais et français

- #1 photopheresis
- #2 photochemotherapy AND extracorporeal
- #3 systematic[sb]
- #4 systematic[tiab] AND (literature[tiab] OR review*[tiab] OR overview*[tiab])
- #5 meta-analys*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR health technology assessment*[tiab] OR hta[tiab] OR Review[pt] OR "Review Literature as Topic"[mh] OR "Meta-Analysis"[pt] OR "Meta-Analysis as Topic"[mh]
- #7 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5)

PHOTOPHÉRÈSE – RECOMMANDATIONS, REVUES SYSTÉMATIQUES ET RAPPORTS D'ETS

MEDLINE (PubMed)

Date de la recherche : **24 février 2014**

Limites : 2009-2014; anglais et français

- #1 photopheresis[tiab] OR (photochemotherapy[tiab] AND extracorporeal[tiab]) OR (photodynamic[tiab] AND chemotherapy[tiab] AND extracorporeal[tiab])
- #2 "guidelines as topic"[mh] OR "practice guideline as topic"[mh] OR guideline[pt] OR "health planning guidelines"[mh] OR "practice guideline"[pt] OR "consensus"[mh] OR "consensus development conference, NIH"[pt] OR "consensus development conference"[pt] OR "consensus development conferences, NIH as topic"[mh] OR "consensus development conferences as topic"[mh] OR "algorithms"[mh] OR "review literature as topic"[mh] OR "meta-analysis as topic"[mh] OR meta-analysis[pt] OR technology assessment, biomedical[mh] OR systematic[sb]

- #3 systematic literature[tiab] OR (systematic[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR health technology assessment*[tiab] OR hta[tiab] OR guideline*[tiab] OR guidance[tiab] OR protocol[tiab] OR protocols[tiab] OR consensus[tiab] OR algorithms[tiab] OR pathway*[tiab])
- #4 #1 AND (#2 OR #3)

PHOTOPHÉRÈSE – ÉTUDES PRIMAIRES

MEDLINE (PubMed)

Date de la recherche : **3 mars 2014**

Limites : 2009-2014; anglais et français

- #1 photopheresis OR (photochemotherapy AND extracorporeal) OR (photoimmunotherapy AND extracorporeal) OR uvadex[tiab] OR 8-MOP[tiab] OR 8MOP[tiab]
- #2 ("photosensitizing agents"[mh] OR photochemotherapy[mh]) AND (methoxsalen[mh] OR methoxsalen[tiab] OR methoxypsoralen[tiab])
- #3 methoxsalen/therapy OR methoxsalen/radiation effects OR methoxsalen/pharmacology OR methoxsalen/administration and dosage OR methoxsalen/therapeutic use
- #4 random*[title] OR randomized controlled trial[pt] OR "randomized controlled trials as topic"[mh] OR "single-blind method"[mh] OR "double-blind method"[mh] OR "random allocation"[mh] OR "cross-over studies"[mh] OR "clinical trials as topic"[mh] OR "controlled clinical trials as topic"[mh] OR "multicenter studies as topic"[mh] OR "case-control studies"[mh] OR "case control"[tiab] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "multicenter study"[pt] OR "clinical trial"[pt] OR "comparative study"[pt] OR "cohort study"[title] OR "cohort studies"[title] OR "longitudinal studies"[mh] OR "follow-up studies"[mh] OR "cohort studies"[mh]
- #5 (#1 OR #2 OR #3) AND #4

Web of Science (Thomson Reuters)

Dates de la recherche : 24 février 2014

Limites : 2009-2014; anglais et français

- #1 TOPIC : (photopheresis OR (photochemotherapy AND extracorporeal) OR (photodynamic AND chemotherapy AND extracorporeal))

PHOTOPHÉRÈSE – INNOCUITÉ

MEDLINE (PubMed)

Date de la recherche : **6 mai 2014**

Limites : 2009-2014; anglais et français

- #1 photopheresis OR (photochemotherapy AND extracorporeal) OR (photoimmunotherapy AND extracorporeal) OR uvadex[tiab] OR 8-MOP[tiab] OR 8MOP[tiab]
- #2 ("photosensitizing agents"[mh] OR photochemotherapy[mh]) AND (methoxsalen[mh] OR methoxsalen[tiab] OR methoxypsoralen[tiab])
- #3 methoxsalen/therapy OR methoxsalen/radiation effects OR methoxsalen/pharmacology OR methoxsalen/administration and dosage OR methoxsalen/therapeutic use
- #4 toxic*[title] OR risk*[title] OR safe[tiab] OR safety[tiab] OR adverse effect*[tiab] OR adverse event*[tiab] OR secur*[tiab] OR innocuit*[tiab] OR safe*[tiab] OR iatrogen*[tiab] OR tolerance[tiab] OR iatrogenic disease[mh] OR safety management[mh] OR equipment safety[mh] OR malpractice[mh] OR medical errors[mh] OR treatment outcome[mh] OR prognosis[mh] OR survival rate[mh] OR survival analysis[mh] OR risk[mh] OR risk management[mh] OR risk assessment[mh] OR risk adjustment[mh] OR safety management[mh] OR security measures[mh] OR computer security[mh] OR postoperative complications[mh] OR postoperative complication[mh] OR intraoperative complications[mh] OR

peroperative complication[mh] OR equipment failure[mh] OR product surveillance, postmarketing[mh]
OR outcome and process assessment[mh] OR adverse effects[sh]

#5 (#1 OR #2 OR #3) AND #4

LYMPHOMES CUTANÉS À CELLULES T – RECOMMANDATIONS

MEDLINE (PubMed)

Date de la recherche : **19 février 2014**

Limites : 2009-2014; anglais et français

- #1 Lymphoma, T-Cell, Cutaneous/therapy OR Mycosis Fungoides/therapy OR Sezary Syndrome/therapy
#2 guideline*[tiab] OR guidance[tiab] OR consensus[tiab] OR algorithm*[tiab] OR protocol*[tiab] OR
recommendation*[tiab] OR Guideline[pt] OR "Guidelines as Topic"[mh] OR "Practice Guideline"[pt] OR
"Consensus"[mh] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Consensus Development
Conference"[pt] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[mh] OR "Consensus
Development Conferences as Topic"[mh] OR "Algorithms"[mh]
#3 #1 AND #2

Date de la recherche : **5 mars 2014**

Limites : 2013-2014; anglais et français

- #1 "mycosis fungoides"[title] OR "sezary syndrome"[title] OR "cutaneous lymphoma"[title] OR "cutaneous
lymphomas"[title] OR "T-cell lymphoma"[title] OR "T-cell lymphomas"[title] OR "T cell lymphoma"[title]
OR "T cell lymphomas"[title]
#2 guideline*[tiab] OR guidance[tiab] OR consensus[tiab] OR algorithm*[tiab] OR protocol*[tiab] OR
recommendation*[tiab] OR Guideline[pt] OR "Guidelines as Topic"[mh] OR "Practice Guideline"[pt] OR
"Consensus"[mh] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Consensus Development
Conference"[pt] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[mh] OR "Consensus
Development Conferences as Topic"[mh] OR "Algorithms"[mh] OR pathway*[tiab]
#3 #1 AND #2

RÉACTION DU GREFFON CONTRE L'HÔTE – RECOMMANDATIONS

MEDLINE (PubMed)

Date de la recherche : **19 février 2014**

Limites : 2009-2014; anglais et français

- #1 Graft vs Host Disease/therapy
#2 guideline*[tiab] OR guidance[tiab] OR consensus[tiab] OR algorithm*[tiab] OR protocol*[tiab] OR
recommendation*[tiab] OR Guideline[pt] OR "Guidelines as Topic"[mh] OR "Practice Guideline"[pt] OR
"Consensus"[mh] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Consensus Development
Conference"[pt] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[mh] OR "Consensus
Development Conferences as Topic"[mh] OR "Algorithms"[mh]
#3 #1 AND #2

Date de la recherche : **14 mars 2014**

Limites : 2013-2014; anglais et français

- #1 "Graft vs Host Disease"[title] OR " Graft-vs-Host Disease"[title] OR "Graft versus Host Disease"[title] OR
"Graft-versus-Host Disease"[title]

- #2 guideline*[tiab] OR guidance[tiab] OR consensus[tiab] OR algorithm*[tiab] OR protocol*[tiab] OR recommendation*[tiab] OR Guideline[pt] OR "Guidelines as Topic"[mh] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Consensus"[mh] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[mh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[mh] OR "Algorithms"[mh] OR pathway*[tiab]
- #3 #1 AND #2

REJET DE GREFFE – RECOMMANDATIONS
MEDLINE (PubMed)

Date de la recherche : **20 février 2014**

Limites : 2009-2014; anglais et français

- #1 Graft Rejection/therapy OR Host vs Graft Reaction/therapy
- #2 guideline*[title] OR guidance[title] OR consensus[title] OR algorithm*[title] OR protocol*[title] OR recommendation*[title] OR Guideline[pt] OR "Guidelines as Topic"[mh] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Consensus"[mh] OR "Consensus Development Conference, NIH"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[mh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[mh] OR "Algorithms"[mh]
- #3 #1 AND #2

Date de la recherche : **26 mars 2014**

Limites : 2013-2014; anglais et français

- #1 ((transplant*[title] OR allograft*[title] OR rejection*[title])
- #2 "stem cells"[title] OR "stem cell"[title] OR marrow[title] OR hematopoietic[title]
- #3 guideline*[title] OR guidance[title] OR consensus[title] OR algorithm*[title] OR protocol*[title] OR recommendation*[title] OR pathway*[title] OR (management[title] AND rejection[title])
- #4 (#1 NOT #2) AND #3

ANNEXE B

Stades des maladies

Tableau 8 Description de la classification TNMB des LTC selon les critères révisés de Olsen et coll. (EORTC-ISCL) [2007] et [2011]

T	Atteinte cutanée
T1	T1 : lésions cutanées limitées érythémateuses non infiltrées, papules ou plaques < 10 % SC : T1a : lésions érythémateuses non infiltrées (en foyer) ; T1b : plaques
T2	T2 : lésions cutanées érythémateuses non infiltrées, papules ou plaques > 10 % SC : T2a : lésions érythémateuses non infiltrées (en foyer) ; T2b : plaques
T3	T3 : une ou plusieurs tumeurs (une tumeur est définie par une taille > à 1 cm)
T4	T4 : érythrodermie (SC atteinte > 80 %)
N	Statut ganglionnaire
N0	N0 : absence de ganglions cliniquement anormaux (diamètre > 1,5 cm)
N1	N1 : ganglions cliniquement anormaux, grade histologique néerlandais 1 ou NCI LN0-2 N1a : absence de clone; N1b : clone +
N2	N2 : ganglions cliniquement anormaux, grade histologique néerlandais s 2 ou NCI LN3 N2a : absence de clone; N2b : clone +
N3	N3 : ganglions cliniquement anormaux, grade histologique néerlandais 3-4 ou NCI LN4, clone +/-
Nx	Nx : ganglions cliniquement anormaux, aucune histologie de confirmation
M	Statut viscéral
M0	M0 : aucune atteinte viscérale
M1	M1 : atteinte viscérale (à documenter par histologie)
B	Atteinte sanguine
B0	B0 : < 5 % de cellules de Sézary circulantes; B0a : absence de clone; B0b : clone +
B1	B1 : > 5 % de cellules de Sézary circulantes < 1 000/μl; B1a : absence de clone; B1b : clone +
B2	B2 : cellules de Sézary > 1 000/μl avec un clone T majoritaire

LN : lymph node; NCI : National Cancer Institute; SC : surface corporelle ; TNMB : Tumor-Nodes-Metastasis-Blood

Tableau 9 Stades du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary selon Olsen et coll. (EORTC-ISCL) [2007] et [2011]

STADIFICATION	T	N	M	B
IA (plaques infiltrées ou non < 10 % surface corporelle)	1	0	0	0 et 1
IB (plaques infiltrées ou non > 10 % surface corporelle)	2	0	0	0 et 1
IIA (plaques infiltrées ou non avec ganglions lymphatiques anormaux (adénopathie), histologiquement non spécifique)	1 et 2	1 et 2, X	0	0 et 1
IIB (tumeurs)	3	0 à 2, X	0	0 et 1
IIIA (érythrodermie sans envahissement sanguin)	4	0 à 2, X	0	0
IIIB (érythrodermie avec envahissement sanguin limité)	4	0 à 2, X	0	1
IVA1 (envahissement sanguin important sans adénopathie spécifique)	1 à 4	0 à 2, X	0	2
IVA2 (adénopathie spécifique)	1 à 4	3	0	0 à 2
IVB (atteinte viscérale)	1 à 4	0 à 3, X	1	0 à 2

B : sang (*blood*) ; EORTC : European for Research and Treatment of Cancer; ISCL : International Society for Cutaneous Lymphomas;
M : métastase; N : Ganglions (*Node*) ; T: tumeur

Tableau 10 Cotation et stadification de la maladie du GvH aiguë selon les critères révisés de Glucksberg et al. [1974] et Przepiorka et al. [2005].

STADE	ATTEINTES		
	CUTANÉES (RASH)	HÉPATIQUES (BILIRUBINE)	INTESTINALES (DIARRHÉE, NAUSÉE)
1	< 25 % SC	34 à 50 mmol/l	> 500 ml ou nausée
2	25 % à 50 % SC	51 à 102 mmol/l	> 1 000 ml
3	Érythrodermie généralisée	103 à 255 mmol/l	> 1 500 ml
4	Érythrodermie généralisée avec bulle dermatologique et desquamation	> 255 mmol/l	Douleur, iléus paralytique
COTE	CUTANÉES	HÉPATIQUES	INTESTINALES
I	Stades 1 et 2	Non atteint	Non atteint
II	Stade 1- 3	Stade 1 ou	Stade 1 (ou les deux)
III	Stade 2-3	Stades 2 - 4 ou	Stades 2 et 3 (ou les deux)
IV	Stade 2-4 ou	Stade 4	Stade 4
IBMTR index			Intestin
A	1	0	0
B	2	1-2	1-2
C	3	3	3
D	4	4	4

IBMTR : International Bone Marrow Transplant Registry; SC : surface corporelle

Tableau 11 Cotation globale de la maladie chronique du GvH.

COTE	TYPES D'ATTEINTE
Faible	1 à 2 organes ou sites affectés (sauf les poumons) sans affaiblissement fonctionnel cliniquement significatif (score maximal de 1 relatif aux organes ou aux sites affectés)
Modérée	Au moins 1 organe ou site présente une infirmité cliniquement significative sans être majeure (score maximal de 2 relatif aux organes ou aux sites affectés) OU 3 organes ou sites affectés et plus, sans affaiblissement fonctionnel cliniquement significatif (score maximal de 1 relatif aux organes ou aux sites affectés) OU score de 1 relatif aux poumons
Grave	Au moins 1 organe ou site présente une infirmité majeure (score de 3 relatif aux organes ou aux sites affectés) OU score de 2 ou plus relatif aux poumons

Tiré de Filipovich et al. [2005].

ANNEXE C

Description des rapports inclus

Rapport d'évaluation de technologie de santé de la Haute Autorité de Santé (2010)

La HAS a publié, en 2010, un rapport d'ETS qui avait pour objectif de déterminer les principales indications, les aspects techniques et les aspects organisationnels de la PEC [HAS, 2010]. Ce rapport porte sur les trois indications suivantes : les LTC, la maladie du GvH et les rejets de greffe. Les autres maladies qui pourraient être traitées par la PEC ont été exclues. L'évaluation repose sur une revue des données cliniques de la littérature et l'avis de 13 experts réunis en groupe de travail. La documentation qui traite de l'efficacité, de l'innocuité et des critères techniques a été mise à profit ainsi que la littérature qui traite des aspects organisationnels et économiques. Ce rapport est jugé de bonne qualité méthodologique.

Guide de pratique clinique européen sur l'utilisation de la PEC (2014)

L'EDF, un organisme professionnel sans but lucratif qui se consacre à l'amélioration des besoins en soins dermatologiques en Europe, a publié récemment un guide de pratique clinique sur l'utilisation de la PEC dans le traitement d'une dizaine de maladies pour lesquelles la PEC est considérée comme efficace ou prometteuse [Knobler *et al.*, 2014]. Ces lignes directrices s'appuient sur une revue de la littérature combinée à une consultation de 40 experts. Concernant les principales indications, à savoir les LTC et la maladie du GvH, les recommandations ont été formulées par un groupe spécifique d'experts. Concernant les autres indications, des comités d'experts ont examiné les éléments de preuves disponibles en vue de formuler des recommandations. La méthodologie utilisée pour la réalisation de la revue de littérature n'a pas été explicitement décrite.

Guide de pratique clinique sur l'aphérèse thérapeutique de l'ASFA (2013)

Un comité de 10 membres de l'ASFA a rédigé un guide de pratique clinique sur les différentes interventions d'aphérèse thérapeutique réalisant une revue systématique des données probantes de la littérature [Schwartz *et al.*, 2013]. Les auteurs ont utilisé le système GRADE pour analyser les preuves scientifiques et formuler leurs recommandations. La PEC y a été abordée, en plus de 9 autres techniques d'aphérèse utilisées dans le traitement de 78 maladies. Les données de chaque maladie ont été traitées par un membre du comité, puis révisées par d'autres experts. L'utilisation de la PEC dans le traitement des LTC, de la maladie du GvH, des rejets de greffe cardiaque et de greffe pulmonaire a été analysée.

Les lymphomes T cutanés (LTC) - Analyse de la littérature retenue

Les lignes directrices sur le traitement des LNH publiées par le National Comprehensive Cancer Network [NCCN, 2014] ont été consultées. Ces guides de pratique clinique découlent d'une évaluation indépendante de la preuve scientifique disponible et de consensus d'experts issus de 25 centres de cancérologie aux États-Unis.

Le GFELC, qui rassemble les équipes multidisciplinaires de 25 centres de France, a publié des recommandations sur la prise en charge des LTC [Beylot-Barry *et al.*, 2010]. Le document repose

sur une revue de la littérature sur PubMed et des recommandations disponibles. Des recommandations ont été formulées par deux membres du groupe. Après avoir été partagées avec les autres membres, les recommandations ont fait, à trois reprises (deux réunions du conseil scientifique et une séance plénière du groupe), l'objet de discussions, puis elles ont été adoptées par consensus.

L'ESMO est un organisme qui publie chaque année un guide de pratique clinique révisé sur les lymphomes cutanés primaires. La version de 2013 a été consultée et retenue aux fins de la présente analyse [Willemze *et al.*, 2013].

L'EORTC a organisé, en septembre 2004, un atelier de travail au cours duquel les groupes d'experts nationaux ont réuni leurs recommandations sur le traitement des LTC afin d'en dégager un consensus européen [Trautinger *et al.*, 2006]. Les niveaux de preuve utilisés sont ceux préconisés par l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine⁹.

L'Alberta Provincial Hematology Tumour Team a produit un guide de pratique clinique sur le traitement des lymphomes chez les adultes [Alberta Provincial Hematology Tumour Team, 2013]. Ce guide est une version révisée du guide originalement publié en 2006 et répond à quatre questions clés sur la prise en charge des lymphomes, du diagnostic jusqu'au suivi. Il est le fruit d'une revue de la littérature et du consensus des membres de l'Alberta Provincial Hematology Tumour Team, une équipe formée de divers professionnels de la santé qui travaillent en oncologie. La méthodologie y est présentée en détail.

La JSCS et la Japanese Dermatological Association ont publié, en 2010, un guide de pratique clinique sur les lymphomes cutanés en langue japonaise. Le guide a été révisé en 2011, puis traduit en anglais en 2013 [Sugaya *et al.*, 2013]. Les auteurs ont fait des recommandations qui prennent en compte les réalités du système de santé japonais. Le guide a été rédigé à partir d'une revue de la littérature et du consensus des membres du groupe d'étude des lymphomes appartenant à la JSCS.

Réaction aiguë du greffon contre l'hôte - Analyse de la littérature retenue

L'analyse de la littérature sur la maladie du GvH a permis de retenir 2 méta-analyses [Zhang *et al.*, 2015; Abu-Dalle *et al.*, 2014], 1 rapport d'ETS [Cancer Care Ontario, 2013], 4 guides de pratique clinique portant sur la PEC [Das-Gupta *et al.*, 2014; Pierelli *et al.*, 2013; Dignan *et al.*, 2012b; Martin *et al.*, 2012], 1 article de revue [Greinix *et al.*, 2014], 1 étude rétrospective [Hautmann *et al.*, 2013] et 2 politiques médicales concernant l'utilisation de la PEC pour le traitement GvH [Aetna, 2014; Blue Cross Blue Shield Association, 2012], en plus des 3 documents principaux.

Abu-Dalle et ses collaborateurs [Abu-Dalle *et al.*, 2014] ont réalisé une méta-analyse des études prospectives portant sur l'utilisation de la PEC dans le traitement de la maladie du GvH. Plus précisément, les études incluses ont porté sur au moins 5 patients ayant une maladie du GvH, aiguë ou chronique, réfractaire ou intolérante aux corticostéroïdes ou corticodépendante. Les auteurs ont retenu 8 études observationnelles et 1 ECR. Des méta-analyses ont été réalisées pour évaluer l'efficacité globale de la PEC et pour examiner les données d'efficacité spécifiques sur chaque organe atteint. Zhang et ses collaborateurs [Zhang *et al.*, 2015] ont réalisé une méta-analyse de 7 études prospectives portant sur 121 patients atteints d'une réaction aiguë du GvH.

⁹ Accessible dans le site Web du centre à l'adresse suivante : www.cebm.net

Étant donné que 6 des études retenues par ces deux groupes sont identiques, leurs évaluations d'efficacité, rapportées dans le tableau 3, sont très similaires.

Le Program in Evidence-Based Care (PEBC) du Cancer Care Ontario (CCO) a publié un rapport d'évaluation sur les avantages cliniques de la PEC chez les patients atteints d'une maladie du GvH à la suite d'une greffe allogénique [Bredeson *et al.*, 2014; Cancer Care Ontario, 2013]. Les auteurs se sont particulièrement intéressés aux taux de réponse aux traitements, à la survie et à l'amélioration des symptômes. Une revue systématique couvrant la littérature de 1995 à août 2013 a été réalisée. Ainsi, 18 documents ont été retenus, y compris 1 rapport de consensus rédigé à partir d'une revue de la littérature, 1 guide de pratique clinique, 2 ECR¹⁰, 1 essai clinique non randomisé, 1 étude de cohortes prospectives, 3 études de cohortes rétrospectives et 9 séries de cas. Le rapport final a obtenu l'approbation du comité de coordination des greffes de cellules souches, le Stem Cell Transplant Steering Committee, et du comité d'approbation du rapport, le Report Approval Panel, du PEBC.

L'American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) a procédé à une revue de la littérature en vue de produire un guide de pratique clinique, retenant des études rétrospectives et prospectives portant sur 10 patients ou plus [Martin *et al.*, 2012]. Les études étaient évaluées sur le degré de pertinence en utilisant une grille de 10 critères (critères d'admissibilité, réduction du biais de sélection, traitement homogène, critère d'évaluation de réponse, évaluation de la réponse temporelle, traitements adjuvants, groupe témoin, analyse statistique, évaluation de la survie à 6 mois). Ainsi, 29 études qui respectaient au moins 5 critères ont été retenues. Les taux de réponse globale et complète ainsi que les taux estimés de survie de Kaplan-Meier relatifs à chaque méthode thérapeutique ont été calculés.

Un groupe d'experts a revu la littérature publiée jusqu'en juin 2010 pour le compte du British Committee for Standards in Haematology (BCSH) et la British Society for Bone Marrow Transplant (BSBMT) [Dignan *et al.*, 2012b]. La qualité des preuves d'efficacité et la force des recommandations ont été évaluées selon le système GRADE.

La Société italienne d'hémaphérèse et de manipulation cellulaire (SIdEM) et le Groupe italien pour la transplantation de moelle osseuse (GITMO) ont publié des recommandations de bonnes pratiques de la PEC pour traiter la maladie du GvH [Pierelli *et al.*, 2013]. Un groupe composé de 9 experts cliniciens et de 1 spécialiste de la méthodologie ont d'abord déterminé des questions clés de pratique clinique. Ils ont ensuite rédigé des réponses à ces questions à partir d'une revue de la littérature recensant les études de plus de 10 patients où ces derniers étaient répartis en sous-groupes selon les organes atteints par la maladie du GvH. Les recommandations ont fait l'objet de discussions du groupe d'experts jusqu'à l'obtention d'un consensus. Les commentaires recueillis lors d'une conférence du SIdEM et du GITMO en 2012 ont été inclus dans la version finale.

Au Royaume-Uni, la UK Photopheresis Society a publié une déclaration de consensus sur l'utilisation de la PEC chez les patients adultes et pédiatriques atteints de réaction aiguë du GvH [Das-Gupta *et al.*, 2014]. Le document a été rédigé à partir d'une revue de la littérature et du consensus d'experts qui se sont réunis à quatre reprises sur une période de deux ans. Les cliniciens ont fait part des protocoles de PEC utilisés dans leur centre respectif. Ces protocoles concernaient les critères de sélection des patients, les programmes de traitement, le suivi et les critères d'évaluation des patients. Les particularités concernant les enfants ont été retenues de même que les aspects d'innocuité et de tolérance au traitement. L'objectif du document est de

¹⁰ Un ECA en plus d'un ECA croisé réalisé à partir des patients de ce premier ECA n'ayant pas reçu la PEC

normaliser les critères d'admissibilité, d'évaluation et les stratégies de traitement à l'aide de la PEC à la grandeur du Royaume-Uni.

Réaction chronique du greffon contre l'hôte - Analyse de la littérature retenue

L'analyse de la littérature permis l'identification de 2 revues systématiques avec méta-analyse, 2 rapports d'ETS, 4 guides de pratique clinique [Pierelli *et al.*, 2013; Dignan *et al.*, 2012a; Wolff *et al.*, 2011; Scarisbrick *et al.*, 2008], 2 études rétrospectives [Hautmann *et al.*, 2013; Dignan *et al.*, 2012c], 1 étude prospective [Dignan *et al.*, 2014] et 2 politiques médicales en plus des 3 principaux documents pour l'utilisation de la PEC pour le traitement de la réaction chronique du GvH [Aetna, 2014; Blue Cross Blue Shield Association, 2012; HAS, 2010 ; Knobler *et al.*, 2014 ; Schwartz *et al.*, 2013].

La méta-analyse faite par Malik et coll. [2014] a retenu 18 publications (1999 à 2012) portant sur un nombre total de 595 patients. Les études retenues incluaient les études rétrospectives et prospectives comportant au moins 5 patients ayant reçu au moins 4 cycles de PEC, combinée ou non à l'administration d'un inhibiteur de la calcineurine.

Un groupe d'experts a revu la littérature publiée jusqu'en juin 2010 pour le compte du BCSH et de la BSBMT [Dignan *et al.*, 2012a]. La qualité des preuves d'efficacité a été évaluée à l'aide du système GRADE et des recommandations ont été formulées au sujet du diagnostic et de la prise en charge de la maladie du GvH.

Une conférence tenue à Regensburg en Allemagne à l'automne 2009 par un consortium allemand, autrichien et suisse a établi un consensus sur le traitement de la maladie chronique du GvH à partir d'une revue de la littérature ainsi que des pratiques cliniques de ses membres [Wolff *et al.*, 2011]. Ce consortium était constitué du groupe Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark – und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT), du groupe Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), du groupe Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO), du Swiss Blood Stem Cell Transplantation Group (SBST) et du German-Austrian Paediatric Working Group on HSCT. La force de chacune des recommandations a été établie selon les niveaux de qualité de la preuve.

Le UK Photopheresis Expert Group a révisé la littérature, les pratiques courantes de ses membres ainsi que les guides de pratique clinique et les rapports d'ETS disponibles afin de rédiger un rapport de consensus à la suite de trois rencontres échelonnées sur une année [Scarisbrick *et al.*, 2008].

Dans une autre analyse rétrospective, Dignan et ses collaborateurs rapportent les taux d'efficacité, de sevrage de corticostéroïdes et de survie d'une cohorte de 82 patients atteints d'une forme chronique du GvH, modérée ou grave, réfractaire ou intolérante aux corticostéroïdes ou corticodépendante, traités à l'aide de la PEC à raison de 2 séances par semaine [Dignan *et al.*, 2012c]. Le même groupe rapporte, dans une analyse prospective portant sur une cohorte de 38 patients, les taux d'efficacité de la PEC et d'amélioration de qualité de vie [Dignan *et al.*, 2014].

Le rejet de greffe d'organe solide - Analyse de la littérature retenue

Le guide de pratique clinique sur la prise en charge des greffés cardiaques de l'International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) a été rédigé par trois groupes de travail

étudiant chacun des thèmes différents [Costanzo *et al.*, 2010]. Le premier groupe s'est penché sur les soins péri-opératoires, le deuxième a examiné les mécanismes, le diagnostic et le traitement des rejets alors que le troisième a couvert les problèmes cliniques à long terme. Leurs recommandations reposent sur une revue de la littérature et sur un consensus d'experts.

La série rétrospective de cas pédiatriques rapportée par Carlo et ses collègues portait sur 20 enfants ayant reçu une greffe cardiaque et ayant été traités avec la PEC pour un rejet aigu avec compromis hémodynamique (n = 4); pour un rejet aigu sans compromis hémodynamique (n = 12) et en prophylaxie (n = 2) au vu de la non-observance des thérapies immunosuppressives prescrites. L'indication de la PEC n'a pu être déterminée chez 2 enfants. [Carlo *et al.*, 2014]

RÉFÉRENCES

- Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T, Antar A, Bazarbachi A, Djulbegovic B, et al. Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2014;
- Aetna. Clinical Policy Bulletin: Extracorporeal Photochemotherapy (Photopheresis). 2014. Disponible à : http://www.aetna.com/cpb/medical/data/200_299/0241.html (consulté le 16 juin 2014), 2014.
- Alberta Provincial Hematology Tumour Team. Lymphoma. Edmonton (Alberta) : Alberta Health Services, Cancer Care; 2013.
- Andreu-Ullrich H. Miscellaneous indications for extracorporeal photochemotherapy (ECP). *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 2014;
- ASSS de Montréal. Avis de pertinence CUSM-HMR, Programme de photophérèse extracorporelle. 2012.
- ASSS de Montréal. Rapport annuel 2009-2010, service de photophérèse. 2010.
- ASSS de Montréal. Développement d'une offre de service: photophérèse extracorporelle. 2009;
- Baker M et McKiernan P. Management of chronic graft-versus-host disease. *Clin J Oncol Nurs* 2011;15(4):429-32.
- Barr ML, Baker CJ, Schenkel FA, McLaughlin SN, Stouch BC, Starnes VA, Rose EA. Prophylactic photopheresis and chronic rejection: effects on graft intimal hyperplasia in cardiac transplantation. *Clinical transplantation* 2000;14(2):162-6.
- Barr ML, Meiser BM, Eisen HJ, Roberts RF, Livi U, Dall'Amico R, et al. Photopheresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. *Photopheresis Transplantation Study Group. The New England journal of medicine* 1998;339(24):1744-51.
- Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B, Barete S, Laroche L, Machet L, et al. [Management of cutaneous T-cell lymphomas: Recommendations of the French Cutaneous Lymphoma Group]. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137(10):611-21.
- Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect* 1966;62:21-78.
- Bisaccia E, Vonderheid EC, Geskin L. Safety of a new, single, integrated, closed photopheresis system in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *The British journal of dermatology* 2009;161(1):167-9.
- Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol* 2012;12(6):443-58.
- Blue Cross Blue Shield Association (BCBSA). Extracorporeal photopheresis after solid-organ transplant and for graft-versus-host disease, autoimmune disease, and cutaneous T-cell lymphoma. Blue Cross Blue Shield Association; 2012.

- Bredeson C, Rumble RB, Varela NP, Kuruvilla J, Kouroukis CT. Extracorporeal photopheresis in the management of graft-versus-host disease. *Curr Oncol* 2014;21(2):e310-25.
- Bruserud O, Tvedt TH, Paulsen PQ, Ahmed AB, Gedde-Dahl T, Tjonnfjord GE, et al. Extracorporeal photopheresis (photochemotherapy) in the treatment of acute and chronic graft versus host disease: immunological mechanisms and the results from clinical studies. *Cancer Immunol Immunother* 2014;63(8):757-77.
- Campbell JJ, Clark RA, Watanabe R, Kupper TS. Sezary syndrome and mycosis fungoides arise from distinct T-cell subsets: a biologic rationale for their distinct clinical behaviors. *Blood* 2010;116(5):767-71.
- Cancer Care Ontario. Extra-corporeal photopheresis in the management of Graft-versus-host disease in patients who have received allogeneic blood or bone marrow transplants: recommendations. 2013.
- Capuano M, Sommesse L, Pignatola O, Parente D, Fabbicini R, Nicoletti GF, et al. Current Clinical Applications of Extracorporeal Photochemotherapy. *Ther Apher Dial* 2014;
- Carlo WF, Pearce FB, George JF, Tallaj JA, McGiffin DC, Marques MB, et al. Single-center experience with extracorporeal photopheresis in pediatric heart transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2014;33(6):624-8.
- Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2010;29(8):914-56.
- Crespo C, Perez-Simon JA, Rodriguez JM, Sierra J, Brosa M. Development of a population-based cost-effectiveness model of chronic graft-versus-host disease in Spain. *Clin Ther* 2012;34(8):1774-87.
- Criscione VD et Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Archives of dermatology* 2007;143(7):854-9.
- Das-Gupta E, Dignan F, Shaw B, Raj K, Malladi R, Gennery A, et al. Extracorporeal photopheresis for treatment of adults and children with acute GVHD: UK consensus statement and review of published literature. *Bone marrow transplantation* 2014;49(10):1251-8.
- De Silvestro G, Bagatella P, Vicarioto M, Tison T, Marson P. The Italian SIdEM registry for apheresis: an overview of the 2005 statistics. *Int J Artif Organs* 2008;31(4):354-62.
- Dignan FL, Aguilar S, Scarisbrick JJ, Shaw BE, Potter MN, Cavenagh J, et al. Impact of extracorporeal photopheresis on skin scores and quality of life in patients with steroid-refractory chronic GVHD. *Bone marrow transplantation* 2014;49(5):704-8.
- Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *British journal of haematology* 2012a;158(1):46-61.
- Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *British journal of haematology* 2012b;158(1):30-45.

- Dignan FL, Greenblatt D, Cox M, Cavenagh J, Oakervee H, Apperley JF, et al. Efficacy of bimonthly extracorporeal photopheresis in refractory chronic mucocutaneous GVHD. *Bone marrow transplantation* 2012c;47(6):824-30.
- Duhovic C, Child F, Wain EM. Management of cutaneous T-cell lymphoma. *Clinical medicine* 2012;12(2):160-4.
- Duvic M, Pinter-Brown LC, Foss FM, Sokol L, Jorgensen JL, Challagundla P, et al. Phase 1/2 study of mogamulizumab, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in previously treated patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2015;125(12):1883-9.
- Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *The New England journal of medicine* 1987;316(6):297-303.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, 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. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2005;11(12):945-56.
- Fimiani M, Di Renzo M, Rubegni P. Mechanism of action of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *The British journal of dermatology* 2004;150(6):1055-60.
- Floreth T, Bhorade SM, Ahya VN. Conventional and novel approaches to immunosuppression. *Clin Chest Med* 2011;32(2):265-77.
- 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(7):2667-74.
- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18(4):295-304.
- Goldstein SL. Therapeutic apheresis in children: special considerations. *Semin Dial* 2012;25(2):165-70.
- Goussetis E, Varela I, Tsirigotis 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. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 2012;46(2):203-9.
- Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Niederwieser D. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone marrow transplantation* 2007;39(2):71-87.
- Gratwohl A, Hermans J, Apperley J, Arcese W, Bacigalupo A, Bandini G, et al. Acute graft-versus-host disease: grade and outcome in patients with chronic myelogenous leukemia. Working Party Chronic Leukemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 1995;86(2):813-8.

- Greinix HT, Worel N, Just U, Knobler R. Extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft-versus-host disease. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 2014;
- Halle P, Paillard C, D'Incan M, Bordigoni P, Piguet C, De Lumley L, et al. Successful extracorporeal photochemotherapy for chronic graft-versus-host disease in pediatric patients. *J Hematother Stem Cell Res* 2002;11(3):501-12.
- HAS. Photochimiothérapie extracorporelle: Rapport d'évaluation technologique. 2010. 2010.
- Hautmann AH, Wolff D, Hahn J, Edinger M, Schirmer N, Ammer J, et al. Extracorporeal photopheresis in 62 patients with acute and chronic GVHD: results of treatment with the COBE Spectra System. *Bone marrow transplantation* 2013;48(3):439-45.
- Health PACT Australia & New Zealand. Technology Brief : Extracorporeal photopheresis for the treatment of graft versus host disease following bone marrow transplantation. 2011.
- Heshmati F. Updating ECP action mechanisms. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 2014;50(3):330-9.
- Heshmati F. Mechanisms of action of extracorporeal photochemotherapy. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 2003;29(1):61-70.
- HMR et CUSM. Développement d'un service de PEC à Montréal, entente conjointe entre le CUSM et l'HMR. 2010.
- Horsley W. Extracorporeal photopheresis for graft-versus-host disease North East Treatment Advisory Group (NETAG); 2012.
- Hughes CF, Khot A, McCormack C, Lade S, Westerman DA, Twigger R, et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood* 2015;125(1):71-81.
- Jaksch P et Knobler R. ECP and solid organ transplantation. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 2014;50(3):358-62.
- Jaksch P, Scheed A, Keplinger M, Ernst MB, Dani T, Just U, et al. A prospective interventional study on the use of extracorporeal photopheresis in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2012;31(9):950-7.
- Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014a;70(2):223 e1-17; quiz 40-2.
- Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part I. Diagnosis: Clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2014b;70(2):205 e1-16; quiz 21-2.

- Kanold J, Merlin E, Halle P, Paillard C, Marabelle A, Rapatel C, et al. Photopheresis in pediatric graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation: clinical practice guidelines based on field experience and review of the literature. *Transfusion* 2007;47(12):2276-89.
- Kim YA et Sloan SR. Pediatric therapeutic apheresis: rationale and indications for plasmapheresis, cytappheresis, extracorporeal photopheresis, and LDL apheresis. *Pediatric clinics of North America* 2013;60(6):1569-80.
- Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2014;28 Suppl 1:1-37.
- Lawitschka A, Ball L, Peters C. Nonpharmacologic treatment of chronic graft-versus-host disease in children and adolescents. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2012;18(1 Suppl):S74-81.
- Lorillon P. Quelles indications pour la photochimiothérapie extracorporelle ? *Actual Pharm Hosp* 2008;16:12-8.
- Malik MI, Litzow M, Hogan W, Patnaik M, Murad MH, Prokop LJ, et al. Extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Res* 2014;49(2):100-6.
- Marques MB et Schwartz J. Update on extracorporeal photopheresis in heart and lung transplantation. *Journal of clinical apheresis* 2011;26(3):146-51.
- Marshall SR. Technology insight: ECP for the treatment of GvHD--can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3(6):302-14.
- Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2012;18(8):1150-63.
- Martin PJ, Lee SJ, Przepiorka D, Horowitz MM, Koreth J, Vogelsang GB, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(8):1343-59.
- McPherson RA, Buckler AG, Sanford KW, Roseff SD. Investigation of heparin-related hypotensive adverse events during photopheresis: utility of a patient care database. *Transfusion* 2011;51(6):1314-20.
- Merlin E, Kanold J, Demeocq F. Extracorporeal photochemotherapy: past-it or promising? *Expert Opin Biol Ther* 2012;12(9):1125-7.
- Merlin E, Kanold J, Hannani D, Terral D, D'Incan M, Demeocq F. [Rationale for the use of extracorporeal photochemotherapy in children]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2010;17(9):1327-37.
- Michon B, Moghrabi A, Winikoff R, Barrette S, Bernstein ML, Champagne J, et al. Complications of apheresis in children. *Transfusion* 2007;47(10):1837-42.

- Morrison-McKell TJ et Wehrli G. A needs assessment and instrument comparison for a therapeutic apheresis medicine service. *Journal of clinical apheresis* 2012;27(3):146-52.
- Mueller XM. Drug immunosuppression therapy for adult heart transplantation. Part 1: immune response to allograft and mechanism of action of immunosuppressants. *Ann Thorac Surg* 2004;77(1):354-62.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines in oncology: non-Hodgkin's Lymphomas - version 1.2014. 2014. Disponible à : <http://www.nccn.org/about/nhl.pdf>
- National Services Advisory Group NS. Extracorporeal photopheresis (ECP) programme. 2010;
- Nedelcu E, Ziman A, Fernando LP, Cook K, Bumerts P, Schiller G. Exclusive use of acid citrate dextrose for anticoagulation during extracorporeal photopheresis in patients with contraindications to heparin: an effective protocol. *Journal of clinical apheresis* 2008;23(2):66-73.
- Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007;110(6):1713-22.
- Olsen EA, Rook AH, Zic J, Kim Y, Porcu P, Querfeld C, et al. Sezary syndrome: immunopathogenesis, literature review of therapeutic options, and recommendations for therapy by the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC). *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011a;64(2):352-404.
- Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011b;29(18):2598-607.
- Pankratz S, Bittner S, Herrmann AM, Schuhmann MK, Ruck T, Meuth SG, Wiendl H. Human CD4+ HLA-G+ regulatory T cells are potent suppressors of graft-versus-host disease in vivo. *FASEB J* 2014;28(8):3435-45.
- Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, Mitchell S, Jacobsohn D, Cowen EW, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group report. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2006;12(3):252-66.
- Perotti C, Del Fante C, Tinelli C, Viarengo G, Scudeller L, Zecca M, et al. Extracorporeal photochemotherapy in graft-versus-host disease: a longitudinal study on factors influencing the response and survival in pediatric patients. *Transfusion* 2010;50(6):1359-69.

- Pierelli L, Perseghin P, Marchetti M, Messina C, Perotti C, Mazzoni A, 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* 2013;53(10):2340-52.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, Thomas ED. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone marrow transplantation* 1995;15(6):825-8.
- Rangarajan HG, Punzalan RC, Camitta BM, Talano JA. The use of novel Therakos Cellex(R) for extracorporeal photopheresis in treatment of graft-versus-host disease in paediatric patients. *British journal of haematology* 2013;163(3):357-64.
- Scarisbrick JJ, Taylor P, Holtick U, Makar Y, Douglas K, Berlin G, 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. *The British journal of dermatology* 2008;158(4):659-78.
- Schneiderman J, Jacobsohn DA, Collins J, Thormann K, Kletzel M. The use of fluid boluses to safely perform extracorporeal photopheresis (ECP) in low-weight children: a novel procedure. *Journal of clinical apheresis* 2010;25(2):63-9.
- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *Journal of clinical apheresis* 2013;28(3):145-284.
- Siegel RS, Pandolfino T, Guitart J, Rosen S, Kuzel TM. Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concepts. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000;18(15):2908-25.
- Société Canadienne du Cancer. Lymphome T cutané. 2014. Disponible à : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/types-of-nhl/cutaneous-t-cell-lymphoma/?region=qc> (consulté le 23 avril 2014).
- Suchin KR, Cassin M, Washko R, Nahass G, Berkson M, Stouch B, et al. Extracorporeal photochemotherapy does not suppress T- or B-cell responses to novel or recall antigens. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999;41(6):980-6.
- Sugaya M, Hamada T, Kawai K, Yonekura K, Ohtsuka M, Shimauchi T, et al. Guidelines for the management of cutaneous lymphomas (2011): a consensus statement by the Japanese Skin Cancer Society - Lymphoma Study Group. *J Dermatol* 2013;40(1):2-14.
- Sung AD et Chao NJ. Concise review: acute graft-versus-host disease: immunobiology, prevention, and treatment. *Stem cells translational medicine* 2013;2(1):25-32.
- Trautinger F, Just U, Knobler R. Photopheresis (extracorporeal photochemotherapy). *Photochem Photobiol Sci* 2013;12(1):22-8.
- Trautinger F, Knobler R, Willemze R, Peris K, Stadler R, Laroche L, et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome. *European journal of cancer* 2006;42(8):1014-30.

- Weitz M, Strahm B, Meerpohl JJ, Bassler D. Extracorporeal photopheresis versus alternative treatment for chronic graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation in paediatric patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD009898.
- Wilcox RA. Mogamulizumab: 2 birds, 1 stone. *Blood* 2015;125(12):1847-8.
- Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi149-54.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105(10):3768-85.
- Wolff D, Ayuk F, Elmaagacli A, Bertz H, Lawitschka A, Schleuning M, et al. Current practice in diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease: results from a survey among German-Austrian-Swiss hematopoietic stem cell transplant centers. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2013;19(5):767-76.
- Wolff D, Gerbitz A, Ayuk F, Kiani A, Hildebrandt GC, Vogelsang GB, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2010;16(12):1611-28.
- Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2011;17(1):1-17.
- Wollina U. Cutaneous T cell lymphoma: update on treatment. *Int J Dermatol* 2012;51(9):1019-36.
- Zhang H, Chen R, Cheng J, Jin N, Chen B. Systematic review and meta-analysis of prospective studies for ECP treatment in patients with steroid-refractory acute GVHD. *Patient Preference Adherence* 2015;9:105-11.
- Zic JA. Photopheresis in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: current status. *Curr Opin Oncol* 2012;24 Suppl 1:S1-10.
- Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther* 2003;16(4):337-46.