

La photochimiothérapie extracorporelle

François Aubin, Dominique Salard, Fabienne Pouthier,
Patrick Hervé, Philippe Humbert

La photochimiothérapie extracorporelle (PCE) consiste en une manipulation *ex vivo* de cellules humaines. Les cellules mononucléées du malade sont prélevées, traitées *ex vivo* par 8-méthoxy-psoralène et irradiation UVA, avant d'être réinjectées. Cette technique implique la maîtrise de différents paramètres qui incluent l'obtention de leucocytes, une concentration de psoralène et une irradiation UVA optimales. Les cibles moléculaires de la PCE se situent au niveau membranaire, cytoplasmique et nucléaire. L'effet thérapeutique semble reposer sur la conjonction de plusieurs effets biologiques et trois hypothèses principales ont été proposées: (1) inhibition de la prolifération

cellulaire et photodestruction cellulaire par apoptose par effet direct sur le génome; (2) production de cytokines immunomodulatrices par induction d'une transcription génique; (3) effets immunologiques cellulaires. Plusieurs modèles expérimentaux chez l'animal ont confirmé l'immunomodulation induite *in vivo* par la PCE et ont motivé son utilisation chez l'homme pour le traitement de diverses affections caractérisées par une prolifération anarchique de certains clones lymphocytaires T bénins ou malins. Sa place en thérapeutique humaine n'est toutefois pas encore définie et l'efficacité thérapeutique de cette technique reste à démontrer.

La photochimiothérapie extracorporelle (PCE) est un procédé thérapeutique original qui combine leucaphérèse et PUVAthérapie (association de psoralènes et de rayons UVA). En effet, le concentré leucocytaire obtenu par leucaphérèse est soumis à une PUVAthérapie *ex vivo* avant d'être réinjecté au patient. Il s'agit donc d'une manipulation *ex vivo* de cellules humaines. Le but de cette thérapie cellulaire est d'induire une modulation de la réponse immunitaire cellulaire, comparable à celle observée après photothérapie *in vivo* [1]. Cette technique relativement récente a été développée dans les années 1980 par Edelson *et al.* [2] dans le cadre du traitement de patients atteints de lymphomes cutanés T (LCT). Bien que le bénéfice thérapeutique de cette technique ne soit pas acquis, le spectre des maladies traitées par ce procédé s'est progressivement élargi, avec en particulier l'utilisation de la PCE dans le cadre des maladies auto-immunes et

dans le domaine de la transplantation.

Les aspects techniques de la PCE

Deux paramètres principaux modulent les effets thérapeutiques de la PCE: la concentration du psoralène dans la poche de leucaphérèse et la dose d'UVA délivrée aux cellules mononucléées.

Le psoralène

Le psoralène actuellement utilisé est le 8-méthoxy-psoralène (8-MOP). D'après les travaux réalisés *in vitro*, la concentration minimale efficace de 8-MOP dans la poche de traitement doit être supérieure à 60 ng/ml [2, 3]. Administré par voie orale, le 8-MOP est absorbé au niveau intestinal, puis métabolisé par le foie et éliminé en totalité en 24 heures. Pour une posologie standard de 0,6 mg/kg, le pic plasmatique est obtenu une à trois heures après l'ingestion. Cepen-

dant, les concentrations plasmatiques sont sujettes à d'importantes variations inter- et intra-individuelles, en fonction de l'absorption intestinale du psoralène et de son métabolisme hépatique, requérant des dosages réguliers afin d'adapter la posologie. L'adjonction de 8-MOP directement dans la poche de leucaphérèse élimine de tels aléas. Une dose plus faible sera donc utilisée avec une efficacité identique. De plus, après réinjection des cellules traitées, le taux de 8-MOP plasmatique n'est plus détectable dans le plasma, supprimant ainsi les effets secondaires d'intolérance digestive engendrés par cette molécule.

La dose d'UVA

Le spectre d'absorption du 8-MOP se situe essentiellement dans les UVA, avec un pic à 365 nm. La dose optimale d'UVA doit être comprise entre 1 et 2 J/cm². La dose d'UVA dépend de la source, de la durée d'irradiation mais également de la valeur de

l'hématocrite dans la poche de traitement. En effet, les globules rouges font écran et diminuent la dose d'UVA délivrée aux lymphocytes. Il a été démontré qu'avec un hématocrite supérieur à 8%, une fraction minimale d'UVA atteignait les lymphocytes. Il est donc important que la poche de traitement contienne un minimum d'hématies [3].

La technologie

La PCE fait actuellement appel à deux techniques, l'une américaine et l'autre française, toutes deux disponibles en France. Dans les deux cas, trois phases importantes se succèdent : la leucaphérèse, l'irradiation du concentré leucocytaire en présence de 8-MOP, puis la réinjection du concentré leucocytaire traité au patient.

• La technique américaine

Un seul dispositif, l'appareil UVAR® commercialisé par Thérakos (Johnson and Johnson, Pennsylvanie, USA), permet de réaliser une leucaphérèse par centrifugation à flux discontinu et l'irradiation UVA [4]. La leucaphérèse réalisée 2 heures après l'ingestion du 8-MOP permet de recueillir 240 ml de surnageant riche en leucocytes. Un à 3 litres de sang total sont ainsi traités en 90 minutes. A ces 240 ml, sont ajoutés 300 ml de plasma du patient et 200 ml de sérum physiologique stérile, l'ensemble constituant la poche de traitement d'un volume total de 740 ml avec un hématocrite de $4,5 \pm 1,7\%$. Ce volume circule ensuite dans un circuit tubulaire en serpentin perméable aux UVA et est irradié en continu par les lampes fluorescentes situées de part et d'autre du circuit, jusqu'à obtention d'une exposition leucocytaire totale de 2 J/cm^2 . A la fin de la séance, le volume traité est réinjecté au patient en 30 minutes.

• La technique française

Cette technique différente associe une machine d'hémaphérèse à flux continu, l'administration *ex vivo* de 8-MOP soluble dans la poche de traitement et un appareil d'irradiation UVA (Bio Spectra®, Vilbert Lourmat, Paris, France) [5]. Les prélève-

ments sont effectués sur le séparateur de cellules Cobe Spectra® en raison de la qualité des produits obtenus. Ce séparateur fonctionne en phase continue et le volume extracorporel durant la procédure est inférieur à 200 ml. Environ 1,5 à 2 masses (6 à 10 litres) de sang total sont traitées. Le volume final du concentré de cellules mononucléées est adapté par programmation à 300 ml. Le dispositif d'hémaphérèse permet l'extraction d'une quantité de cellules mononucléées plus importante qu'avec l'appareil UVAR® (150×10^8 contre 43×10^8) et une contamination très faible en globules rouges (hématocrite inférieur à 2%). La suspension de cellules mononucléées est transférée de manière stérile dans une poche de grand volume adaptée à l'irradiation UVA avec adjonction de 8-MOP (concentration finale de 200 ng/ml). La poche contenant les cellules mononucléées et le 8-MOP est placée sur un agitateur en verre entre les deux sources d'irradiation UVA (2 J/cm^2). La durée d'irradiation est

calculée automatiquement par l'appareil en fonction de la dose reçue. La réinjection des cellules mononucléées irradiées est effectuée le plus rapidement possible par perfusion, à un débit de l'ordre de 5 à 10 ml/min soit en moins de 30 minutes.

Réalisation d'une séance de PCE

Il faut souligner que ce traitement coûte relativement cher, environ 4015 F par séance, ce qui correspond au prix d'une cytophérèse. Un double abord périphérique est mis en place chez le patient (figure 1). La durée moyenne de la procédure est de 2 heures et demie. La PCE est habituellement réalisée à raison de 2 séances consécutives sur 2 jours selon une périodicité mensuelle [2]. Le système Thérakos® présente les inconvénients liés aux variations inter- et intra-individuelles de l'absorption intestinale du 8-MOP, à un hématocrite élevé et variable, au volume sanguin et au nombre de leucocytes et de cellules mononucléées moindres, à l'irradiation UVA inhomogène durant 90 à 180 minutes, et enfin au coût du système d'irradiation UVA plus élevé [5].

Effets secondaires de la PCE

Toutes les données de la littérature s'accordent sur le fait que la PCE est très bien tolérée et n'entraîne que peu d'effets secondaires [6]. Les effets les plus fréquents sont digestifs liés à l'ingestion du 8-MOP avec surtout l'apparition de nausées de courte durée (30 à 40 minutes) et parfois de vomissements. Ces effets peuvent être réduits par la diminution des doses de 8-MOP ou le fractionnement de la dose. Ces effets ne sont bien sûr pas retrouvés avec l'administration du 8-MOP soluble *ex vivo*. La survenue d'une hypotension lors du procédé de leucaphérèse est surtout décrite chez les patients traités par antihypertenseurs ou diurétiques. L'apparition d'une fièvre dans les 4 à 12 heures suivant la réinjection des cellules traitées est décrite chez les patients atteints de LCT. Cet épisode fébrile est parfois

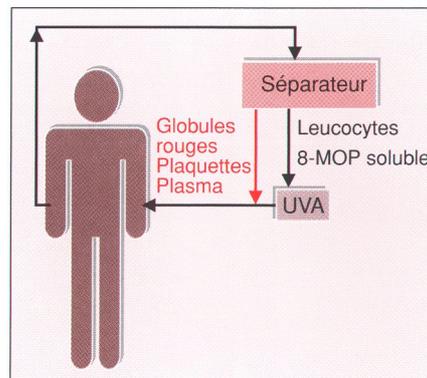


Figure 1. **Réalisation d'une séance de photochimiothérapie extracorporelle.** Un double abord veineux périphérique est mis en place au niveau des avant-bras du malade. Puis le sang veineux est prélevé par centrifugation et, après passage dans un séparateur cellulaire, les leucocytes sont recueillis dans une poche. Les globules rouges, les plaquettes et le plasma sont réinjectés en continu au malade. La poche de leucaphérèse est ensuite traitée par addition de 8-méthoxypsoralène soluble et irradiation UVA avant d'être réinjectée au malade.

associé à une augmentation de l'intensité de l'érythrodermie. Les patients sont le plus souvent asymptomatiques et les antipyrétiques ne sont pas nécessaires. Des observations récentes ont montré que la PCE induisait la libération par les monocytes de TNF- α et d'IL-6, cytokines pyrogènes, probablement responsables de cette fièvre [7]. Des problèmes d'abord veineux peuvent se poser surtout chez les patients atteints de sclérodémie. Aucune étude n'a relevé de modification immédiate du nombre de lymphocytes après une séance. De même, aucune différence significative n'est observée après plusieurs cures de PCE en ce qui concerne le nombre de lymphocytes totaux. Les polynucléaires des patients traités par PCE conservent leurs propriétés [8]. En revanche, quelques études rapportent l'apparition d'une anémie progressive non régénérative au cours du traitement. Cette anémie pourrait être secondaire à l'activation par la PCE de cellules inhibitrices de l'érythropoïèse. Un seul cas de carcinome cutané a été observé au cours d'un traitement par PCE [9]. Aucune infection opportuniste n'a été rapportée. Des études ont montré que la PCE n'altérerait pas la réponse de rappel à la toxine tétanique. De plus, il a été démontré que, chez les patients atteints de LCT traités par PCE, il n'existait pas d'augmentation du risque mutagène [10]. Cependant, le recul d'utilisation est trop faible pour émettre un avis définitif.

Mécanismes d'action

Mécanismes de photoréaction des psoralènes au niveau cellulaire

Une étude récente de la cinétique intracellulaire du 8-MOP a montré que sa pénétration dans les cellules lymphoïdes humaines se fait par diffusion passive dont l'état d'équilibre est atteint en deux minutes [11]. Le mécanisme d'action des psoralènes [12] fait intervenir des photoréactions, dont le point de départ est l'excitation photonique d'une molécule de psoralène. Les cibles moléculaires se situent au niveau nucléaire, cytoplasmique et membranaire. Les produits de photoaddition avec l'ADN nucléaire entraînent une

désorganisation de la structure de l'ADN à l'origine d'une inhibition de sa réplication, de mutations ou d'anomalies de la transcription génique [13].

Effets biologiques de la PCE

Les mécanismes d'action de la PCE ne sont pas encore élucidés. Néanmoins, l'effet thérapeutique semble reposer sur la conjonction de plusieurs effets biologiques (figure 2).

• Inhibition de la prolifération des cellules traitées par PCE

Le 8-MOP, après pénétration dans les lymphocytes et activation par les UVA, va inhiber la réplication et la transcription génique puis entraîner l'arrêt de la prolifération des cellules traitées. De la même façon, les lymphocytes activés des patients atteints de maladies auto-immunes sont des cibles probables du 8-MOP photoactif. Les cellules traitées sont alors

rapidement éliminées de l'organisme par ce processus de photodestruction qui induit une apoptose lymphocytaire [14]. Mais ce processus de photo-inactivation cellulaire ne représente probablement qu'un mode d'action mineur de la PCE.

• Induction par la PCE d'une libération de cytokines

Suite à l'observation d'un pic fébrile, habituellement témoin d'une bonne réponse thérapeutique, après une séance de PCE chez les patients atteints de LCT, Vowels *et al.* [7] ont étudié la production de cytokines par les monocytes. Ils ont ainsi montré que les monocytes prélevés à la suite d'une séance de PCE produisaient de grandes quantités de TNF- α et d'IL-6 par rapport à des monocytes non traités. Le TNF- α pourrait être impliqué dans les effets anti-tumoraux et cytotoxiques de la PCE [15]. De plus, les monocytes circulants obtenus chez des patients atteints de syn-

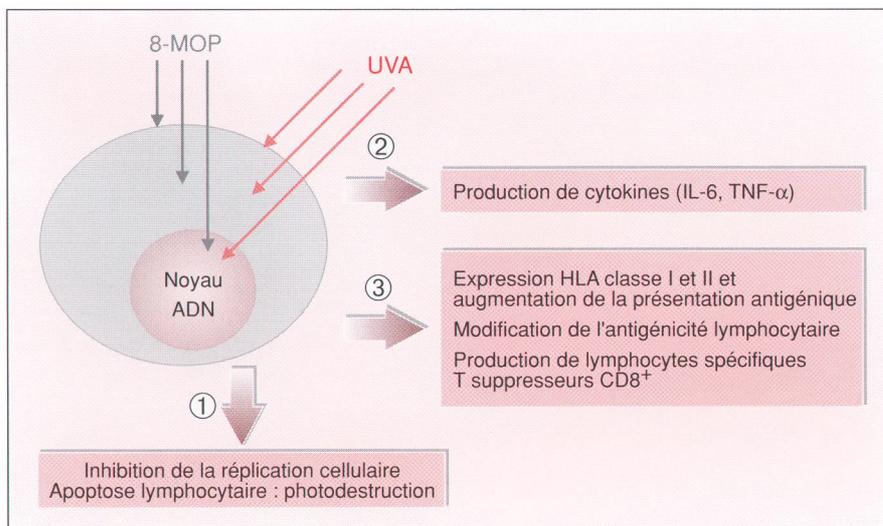


Figure 2. **Effets biologiques de la photochimiothérapie extracorporelle.** Les cibles moléculaires de la PCE se situent au niveau membranaire, cytoplasmique et nucléaire. Les effets biologiques observés après PCE sont encore très mal connus mais trois hypothèses principales ont été proposées : (1) inhibition de la prolifération cellulaire et photodestruction cellulaire par apoptose par effet direct sur le génome ; (2) production de cytokines immunomodulatrices par induction d'une transcription génique ; (3) effets immunologiques cellulaires. La PCE s'accompagne d'une augmentation de l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classes I et II (qui interviennent dans la présentation de l'antigène), et de la production de lymphocytes T suppresseurs spécifiques CD8⁺. De plus, l'immunogénicité lymphocytaire pourrait être modifiée à la suite des altérations physico-chimiques induites par la PCE. Ces perturbations immunologiques seraient à l'origine de l'élimination des clones lymphocytaires pathologiques.

drome de Sézary vont présenter un profil sécrétoire cytokinique différent après PCE [16]. Ainsi, le profil initial est de type Th2 (IL-4) et l'équilibre Th1/Th2 sera restauré par la PCE, mais il est encore trop tôt pour en déduire un effet biologique thérapeutique et non un effet secondaire de la PCE.

• *Effets immunitaires*

La PCE s'avère efficace chez des patients atteints de LCT jusqu'alors résistants à tous les traitements (et conduit même parfois à des rémissions complètes chez les bons répondeurs), alors qu'elle ne traite que moins de 10 % du volume tumoral de lymphocytes T malins. Pour expliquer de tels effets bénéfiques, l'hypothèse d'une régulation immunologique a été suggérée [17, 18]. La PCE augmente l'expression des molécules HLA de classe I [19] et II [20] à la surface des monocytes, favorisant ainsi les phénomènes de présentation de l'antigène et de stimulation immunitaire [19]. En effet, l'utilisation de plusieurs modèles expérimentaux a permis de montrer que la PCE induisait une réponse suppressive spécifique vis-à-vis des clones pathologiques et que celle-ci était liée à la production de lymphocytes CD8⁺ cytotoxiques spécifiques des lymphocytes pathologiques [21-23]. Enfin, l'hypothèse de l'induction d'une réaction anti-idiotypique (autovaccination) a également été évoquée mais reste à démontrer [17]. En effet, la partie idiotypique du récepteur des lymphocytes T pathogènes pourrait être modifiée sous l'effet des altérations physico-chimiques induites par la PCE. Elle deviendrait alors immunogène et déclencherait une réponse immunitaire par des cellules portant des récepteurs anti-idiotypiques du clone pathogène.

PCE et modèles expérimentaux

Plusieurs modèles expérimentaux ont été utilisés pour élucider les mécanismes d'action de la PCE. Ben-Nun *et al.* [24] ont été les précurseurs de la PCE. Dans leur travail original, ils ont élaboré un «vaccin T» en travaillant sur le modèle de l'encéphalite auto-immune expérimentale chez le rat

(figure 3). D'autres travaux (figure 4) vont dans le sens d'une inhibition sélective d'une réaction immunitaire par le 8-MOP activé par les UVA [21, 22, 25]. Enfin, Van Iperen *et al.* [26] ont montré qu'un modèle animal fondé sur l'hypersensibilité cutanée au DNFB (dinitrofluorobenzène) était approprié pour étudier les mécanismes photochimiques de la PCE.

Inactivation virale par la PCE

Il a été montré que l'exposition *in vitro* de l'herpèsvirus aux psoralènes et aux UVA conduisait à une perte de l'infectivité du virus et des cellules infectées. Une étude récente a permis de mettre en évidence l'activité antirétrovirale de l'association psoralène et UVA [27]. Cet effet de la PUVA a fourni un argument pour débiter des études cliniques avec la PCE chez des patients VIH⁺ [28].

Perspectives et applications cliniques

L'ensemble de ces résultats suggèrent qu'une réponse clinique bénéfique pourrait être obtenue par la

PCE dans les maladies liées à un dysfonctionnement des cellules T (ou caractérisées par une prolifération anarchique de certains clones de lymphocytes T, qu'ils soient bénins ou malins). Cependant, l'effet thérapeutique des PCE est très difficile à apprécier en raison d'une efficacité non immédiate mais après plusieurs mois, alors que les malades reçoivent d'autres traitements, pour des affections souvent chroniques présentant peu de critères objectifs d'évaluation.

Les lymphomes cutanés T épidermotropes

Le syndrome de Sezary constitue actuellement la seule indication pour la PCE approuvée par la FDA (*Food and Drug Administration*). La première étude avec la PCE, menée par Edelson *et al.* [2], à raison d'une séance de PCE répétée 2 jours consécutifs tous les mois a montré de bons résultats et une excellente tolérance. Cependant, ces résultats viennent d'être récemment contredits par une étude rétrospective [29], soulevant le problème de l'hétérogénéité des

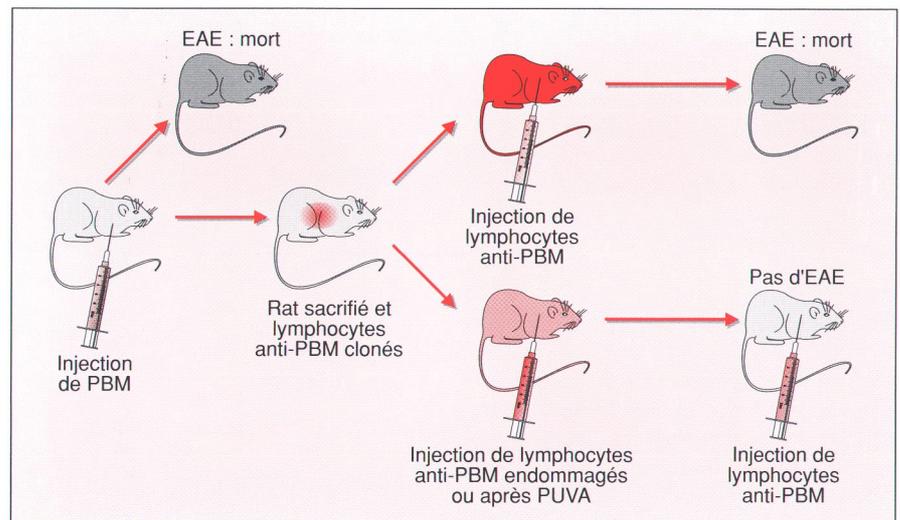


Figure 3. **Effet du traitement par 8-méthoxy-psoralène et UVA (PUVA) sur l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale du rat (EAE).** L'injection de protéine basique de la myéline (PBM) chez le rat entraîne le développement d'une EAE létale avec production de lymphocytes anti-PBM capables de transférer la maladie chez des animaux syngéniques sains. L'injection de lymphocytes anti-PBM préalablement traités par PUVA ou altérés par des procédés physico-chimiques n'entraîne pas d'EAE et s'accompagne d'un effet protecteur vis-à-vis des injections ultérieures de lymphocytes anti-PBM non modifiés [24].

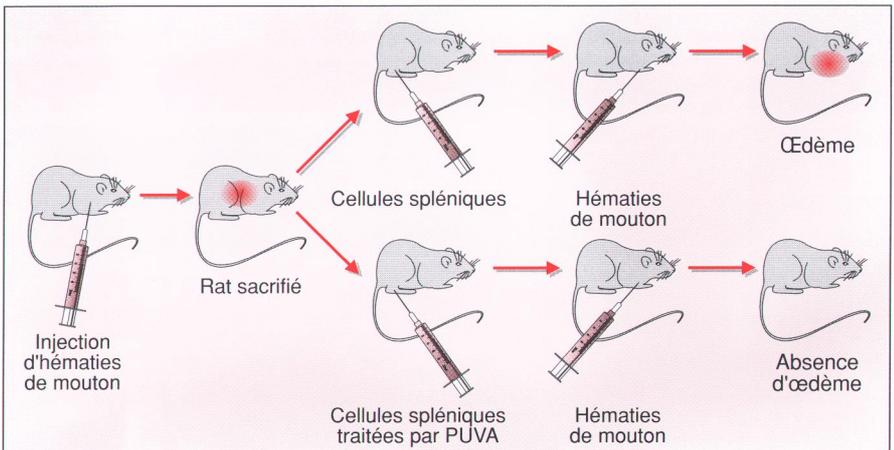


Figure 4. **Immunosuppression spécifique induite après traitement par 8-méthoxy-psoralène et UVA (PUVA).** L'injection intraveineuse d'hématies de mouton chez des souris entraîne la production de lymphocytes circulants et spléniques anti-hématies de mouton. L'injection de ces lymphocytes chez des souris syngéniques non sensibilisées aux hématies de mouton entraîne leur sensibilisation, qui va se manifester ultérieurement par une réaction inflammatoire (œdème) au niveau du coussinet plantaire, 24 heures après l'injection intradermique d'hématies de mouton. Lorsque les lymphocytes anti-hématies de mouton sont traités *ex vivo* par PUVA, ils ne sont plus capables d'induire une sensibilisation [25].

malades traités et la nécessité de poursuivre les études contrôlées.

Maladies auto-immunes ou dysimmunitaires

Seule la sclérodémie a fait l'objet d'études prospectives et contrôlées. La PCE semble entraîner une amélioration précoce avec peu d'effets secondaires chez les patients atteints de sclérodémie agressive d'installation récente [30]. En revanche, les manifestations systémiques restaient inchangées. Ces résultats n'ont pas été obtenus par toutes les équipes, et Zachariae *et al.* [31] ne mettaient pas en évidence de bénéfice net de la PCE dans cette indication. Ces études sont cependant difficiles à interpréter en raison de l'hétérogénéité des populations étudiées, de l'évolution par poussées imprévisibles de la sclérodémie, et de l'absence de critères évolutifs précis et fiables. L'utilisation de la PCE dans la sclérodémie reste donc très controversée et d'autres études cliniques prospectives sont nécessaires. Enfin, plusieurs observations ont montré l'effet bénéfique de la PCE dans de mul-

tiples dermatoses (dermatoses bulleuses auto-immunes, lichen plan érosif, dermatite atopique, lupus érythémateux disséminé, dermatopolymyosite et polyarthrite rhumatoïde) mais aucune étude contrôlée n'a encore été réalisée dans ces indications.

PCE et transplantation d'organes

Plusieurs observations ont montré l'intérêt prophylactique et adjuvant pour le traitement des rejets après greffe cardiaque, pulmonaire ou rénale [4], mais avec des modalités thérapeutiques différentes puisque le rythme des PCE était plus élevé.

Maladie du greffon contre l'hôte

La PCE semble intéressante dans le traitement des maladies du greffon contre l'hôte chroniques, résistantes aux traitements habituels, mais également lorsque les séances de PCE sont réalisées à un rythme plus important. Elle semble surtout améliorer l'atteinte cutanée bien que des améliorations viscérales aient été décrites [32]. Une étude nationale multicen-

trique est actuellement en cours afin d'évaluer la PCE dans cette indication.

Conclusions

La PCE est un mode de thérapie cellulaire récent et original qui consiste à réinjecter au patient sa propre leucaphérèse, préalablement traitée *ex vivo* par PUVAthérapie. Ses mécanismes d'action sont encore mal connus mais le lymphocyte T semble constituer la cible principale. Le processus de photodestruction n'est probablement qu'un mode d'action mineur. La PCE induirait une réponse cytotoxique spécifique de l'hôte vis-à-vis des lymphocytes T pathologiques via la production de lymphocytes CD8⁺ cytotoxiques spécifiques et de cytokines immunomodulatrices. Du fait de ses propriétés, la PCE peut être utilisée dans le traitement des lymphomes cutanés T épidermotropes, dans les maladies auto-immunes et dans le domaine de la greffe. De nombreuses inconnues persistent encore quant à son mode d'action exact, l'utilisation de traitements adjuvants, sa durée, ses effets à long terme et ses indications précises, toujours en cours d'évaluation ■

RÉFÉRENCES

1. Aubin F, Humbert P. La photo-immunologie. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris) Dermatologie* 1997; 12:900-A10: 6 p.
2. Edelson R, Berger C, Gasparro F, *et al.* Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Engl J Med* 1987; 316: 297-303.
3. Lee KH, Garro J. Engineering aspects of extracorporeal photochemotherapy. *Yale J Biol Med* 1989; 62: 621-8.
4. Wolfe JT, Lessin SR, Singh AH, Rook AH. Review of immunomodulation by photopheresis: treatment of cutaneous T-cell lymphoma, autoimmune disease, and allograft rejection. *Artif Organs* 1994; 18: 888-97.
5. Andreu G, Leon A, Heshmati F, *et al.* Extracorporeal photochemotherapy: evaluation of two techniques and use in connective tissue disorders. *Transfus Sci* 1994; 15: 443-54.

RÉFÉRENCES

6. Zic, J, Stricklin G, Greer J, *et al.* Long term follow up of patients with cutaneous T cell lymphoma treated with extracorporeal chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 935-45.
7. Vowels BR, Cassin M, Boufal MH, Walsh LJ, Rook AH. Extracorporeal photochemotherapy induces the production of tumor necrosis factor- α by monocytes: implications for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma and systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 686-92.
8. Obel N, Storgaard M, Hansen B, Zachariae H. Normal oxydative activity and chemotaxis of circulating neutrophils in patients treated with photopheresis. *Arch Dermatol Res* 1994; 286: 18-20.
9. Nehal KS, Green KB, Lim HW. Aggressive squamous cell carcinomas in patients treated with extracorporeal photopheresis for cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1211-2.
10. Peterseim UM, Kuster W, Gebauer HJ, Meschig R, Plewig G. Cytogenetic effects during extracorporeal photopheresis treatment of two patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol Res* 1991; 283: 81-5.
11. Karolak L, Tod M, Leon A, Heudes AM, Petitjean O, Laroche L. *In vitro* kinetics of 8-methoxypsoralen penetration into human lymphoid cells. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1992; 9: 58-60.
12. Aubin F, Manteaux A. Mécanismes de photoréaction des psoralènes. *Ann Dermatol Venerol* 1990; 117: 931-6.
13. Lüftl M, Röcken M, Plewig G, Degitz K. PUVA inhibits DNA replication, but not gene transcription at nonlethal dosages. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 399-405.
14. Enomoto DNH, Schellekens PTA, Yong SL, Ten Berge IJ, Mekkes JR, Bos JD. Extracorporeal photochemotherapy induces apoptosis in lymphocytes: a possible mechanism of action of PUVA therapy. *Photochem Photobiol* 1997; 65: 177-80.
15. Grunfeld C, Palladino MA. Tumor necrosis factor: immunologic, antitumor, metabolic, and cardiovascular activities. *Adv Intern Med* 1990; 35: 45-72.
16. Di Renzo M, Rubegni P, De Aloe G, *et al.* Extracorporeal photochemotherapy restores Th1/Th2 imbalance in patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Immunology* 1997; 92: 99-103.
17. Lider O, Reshef T, Beraud E, Ben-Nun A, Cohen IR. Anti-idiotypic network induced by T cell vaccination against experimental autoimmune encephalomyelitis. *Science* 1988; 239: 181-3.
18. Edelson R, Perez M, Heald P, Berger C. Extracorporeal photochemotherapy. *Biol Ther Cancer Updates* 1994; 4: 1-12.
19. Hanlon DJ, Berger CL, Edelson RL. Photoinactivated 8-methoxypsoralen treatment causes a peptide-dependent increase in antigen display by transformed lymphocytes. *Int J Cancer* 1998; 78: 70-5.
20. Felli A, Chimenti S, Smitt IM, Christensen I, Berger CL, Edelson R. Treatment with 8-methoxypsoralen/UVA increases MHC class II expression on human monocytes. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 647.
21. Perez M, Edelson R, Laroche L, Berger C. Inhibition of anti-skin allograft immunity by infusions with syngeneic photoinactivated effector lymphocytes. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 669-76.
22. Berger CL, Perez M, Laroche L, Edelson R. Inhibition of autoimmune disease in a murine model of systemic lupus erythematosus induced by exposure to syngeneic photoinactivated lymphocytes. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 52-7.
23. Cheng TY, Shen FW, Lin RH. The immunological effect of 8-methoxypsoralen and UVA treatment on murine T-cell leukemia. *Photochem Photobiol* 1996; 64: 594-600.
24. Ben-Nun A, Wekerle H, Cohen IR. Vaccination against autoimmune encephalomyelitis with T-lymphocyte line cells reactive against myelin basic protein. *Nature* 1981; 292: 60-1.
25. Laroche L, Edelson RL, Perez MI, Berger CL. Antigen-specific tolerance induced by autoimmunisation with photoinactivated syngenic effector cells. *Ann NY Acad Sci* 1991; 636: 113-23.
26. Van Iperen HP, Beijersbergen Van Henegouwen MJ. An animal model for extracorporeal photochemotherapy based on contact hypersensitivity. *J Photochem Photobiol B* 1992; 15: 361-6.
27. Gonzales J, Berger C, Cottrill CM, *et al.* Cytolytic response to HIV in patients with HIV disease treated with extracorporeal photochemotherapy: preliminary study. *Photochem Photobiol* 1996; 63: 558-61.
28. Bisaccia E, Berger C, Di Spaltro FX, Klainer AS. Extracorporeal photopheresis in the treatment of AIDS-related complex: extended trial. *J Acq Immun Def Synd* 1993; 6: 386-92.
29. Fraser-Andrew E, Seed P, Whittaker S, Russel-Jones R. Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1001-5.
30. Rook AH, Freudlich B, Jegasothy BV, *et al.* Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial. *Arch Dermatol* 1992; 128: 337-46.
31. Zachariae H, Bjerring P, Heickendorff L, Moller B, Wallewik K, Angelo H. Photopheresis in systemic sclerosis: clinical and serological studies using markers of collagen metabolism. *Acta Dermatol Venerol (Stokh)* 1993; 73: 356-61.
32. Smith EP, Sniecinski I, Dagens AC, *et al.* Extracorporeal photochemotherapy for treatment of drug-resistant graft-vs-host disease. *Biol Blood Marrow Transpl* 1998; 4: 27-37.

François Aubin

Praticien hospitalier universitaire, Service de dermatologie, CHRU de Besançon, Hôpital Saint-Jacques, 2, place Saint-Jacques, 25030 Besançon Cedex, France, et Institut d'étude et de transfert de Gènes, Besançon, France.

Dominique Salard

Chef de clinique-assistante, Service de dermatologie, CHRU de Besançon, Hôpital Saint-Jacques, 2, place Saint-Jacques, 25030 Besançon Cedex, France.

Fabienne Pouthier

Docteur en médecine. Établissement régional de transfusion sanguine, 1, boulevard A.-Fleming, BP 1937, 25020 Besançon Cedex, France.

Patrick Hervé

Professeur, directeur de l'Établissement régional de transfusion sanguine, 1, boulevard A.-Fleming, BP 1937, 25020 Besançon Cedex, France.

Philippe Humbert

Professeur, chef de service, Service de dermatologie, CHRU de Besançon, Hôpital Saint-Jacques, 2, place Saint-Jacques, 25030 Besançon Cedex, France

TIRÉS À PART

F. Aubin.

Summary

Extracorporeal photochemotherapy

Extracorporeal photochemotherapy (ECP) is a therapeutic procedure which combines leukapheresis and PUVA therapy (psoralen plus UVA radiation). This novel form of cell therapy consists of collection of mononuclear cells and their irradiation with UVA in the presence of a photoactivable molecule (8-methoxypsoralen), before being reinfused. ECP was developed to induce a modulation of immune response similar to that observed after *in vivo* phototherapy. The photophoresis procedure requires three steps including white blood cells collection, and the precise control of psoralen concentration and UVA dose. Advantages and inconvenients of the two ECP procedures available for human use are respectively discussed. Mechanisms of action of ECP are currently incompletely defined and different hypotheses are suggested. On the molecular level, DNA, cell membrane, and cytoplasm are involved in the biologic effects of EPC. The therapeutic effect of ECP is likely induced by the combination of different biological consequences and 3 main hypotheses have been suggested: (1) inhibition of cell proliferation and cell photodestruction by apoptosis caused by a direct effect on DNA; (2) production of immunomodulatory cytokines induced by gene transcription; (3) immunological effects such as EPC-induced increase of the MHC class I and II expression (which are involved in the antigen presentation), and the generation of specific suppressor T lymphocytes CD8⁺. These immunological alterations may lead to the elimination of the pathogenic T cells. Different experimental animal models have confirmed the *in vivo* modulation of immune response by ECP and have stimulated its use for human treatment of diseases involving benign or malignant clonal T cell proliferation (cutaneous T-cell lymphoma, autoimmune diseases, graft – versus – host disease, allograft rejection). Although ECP appears to be a safe and well tolerated form of cell therapy, its potential indications remain to be further demonstrated by clinical controlled trials.