# THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 21 octobre 2016 Par Mile DESPRES Chloé

LA PHOTOCHIMIOTHERAPIE EXTRACORPORELLE : Elaboration d'une stratégie réglementaire

#### Membres du jury:

Président: M. le Professeur André TARTAR, Faculté des

Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Lille 2

Assesseur(s): M. le Professeur Éric SERGHERAERT, Faculté des

Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Lille 2 M. Benjamin BERTIN, Maître de conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et

Biologiques, Lille 2

Membre(s) extérieur(s): Mlle Marion REUMAUX, Pharmacien chargée

d'affaires réglementaires, Laboratoires MACO

PHARMA



# Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

**2** 03.20.96.40.40 - **3** : 03.20.96.43.64

#### Université Lille 2 - Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER

Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPREZ
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

#### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen: Professeur Damien CUNY

Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN

Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie Standaert Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia Melnyk Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe Bochu

Assesseur délégué en charge des

relations internationales Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

#### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie .
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Člinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
М.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYÓT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

# Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire	
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie	
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie	
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie	
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique	
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie	
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique	

### **Liste des Maitres de Conférences**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique

Mme **BEHRA** Josette Bactériologie Karim Pharmacologie Μ **BELARBI** M. **BERTHET** Jérôme Physique **Immunologie** M. **BERTIN** Beniamin

M. BLANCHEMAIN Nicolas Pharmacotechnie Industrielle

M. BOCHU Christophe Physique

M. BORDAGE Simon Pharmacognosie

M. BRIAND Olivier Biochimie
Mme CACHERA Claude Biochimie
M. CARNOY Christophe Immunologie

MmeCARONSandrineBiologie Cellulaire (80%)MmeCHABÉMagaliParasitologie (80%)MmeCHARTONJulieChimie Organique (80%)

M CHEVALIER Dany Toxicologie

Dominique Biomathématiques **COCHELARD** M. Mme DANEL Cécile Chimie Analytique **DEMANCHE** Christine Parasitologie (80%) Mme Biomathématiques Mme DEMARQUILLY Catherine Biologie Cellulaire Mme DUMONT Julie **FARCE Amaury** Chimie Thérapeutique 2 M. **FLIPO** Chimie Organique Mme Marion Mme **FOULON** Catherine Chimie Analytique **GELEZ** Philippe Biomathématiques M.

Mme GENAY Stéphanie Pharmacologie Galénique

M. GERVOIS Philippe Biochimie
Mme GRAVE Béatrice Toxicologie
Mme GROSS Barbara Biochimie

Mme HAMOUDI Chérifa Mounira Pharmacotechnie Industrielle

Mme **HANNOTHIAUX** Marie-Hélène **Toxicologie** Physiologie Mme **HELLEBOID** Audrey Immunologie M. **HERMANN** Emmanuel M. **KAMBIA** Kpakpaga Nicolas Pharmacologie

M. KARROUT Youness Pharmacotechnie Industrielle

Mme LALLOYER Fanny Biochimie

M. LEBEGUE Nicolas Chimie Thérapeutique 1
Mme LECOEUR Marie Chimie Analytique

Mme LEHMANN Hélène Droit et Economie Pharmaceutique

Mme LIPKA Emmanuelle Chimie Analytique

Mme MARTIN Françoise Physiologie

M. MOREAU Pierre Arthur Sciences végétales et fongiques Mme MUSCHERT Susanne Pharmacotechnie Industrielle

MmeNEUTChristelBactériologieMmeNIKASINOVICLydiaToxicologie

Mme PINÇON Claire Biomathématiques

M. PIVA Frank Biochimie Mme PLATEL Anne Toxicologie

**RAVAUX** Pierre Biomathématiques M. Mme **RIVIERE** Céline Pharmacognosie Immunologie Mme ROGER Nadine Pharmacognosie M. ROUMY Vincent

Mme SEBTI Yasmine Biochimie

Mme SIEPMANN Florence Pharmacotechnie Industrielle

**SINGER** Elisabeth Bactériologie Mme Parasitologie Mme STANDAERT Annie **TAGZIRT** Hématologie M. Madjid Chimie Organique M. **WILLEMAGNE** Baptiste

M. WELTI Stéphane Sciences Végétales et Fongiques

M. YOUS Saïd Chimie Thérapeutique 1

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	
	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)	
			,	
			<b>3</b> . , ,	
M. Mme Mme	FURMAN GOOSSENS LELEU-CHAVAIN	Christophe Laurence Natascha	Pharmacobiochimie (ICPAL) Chimie Organique (ICPAL) ICPAL	

# Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

### **Professeurs Certifiés**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire	
M.	HUGES	Dominique	Anglais	
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais	
M.	OSTYN	Gaël	Anglais	

# Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

## Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique -
			Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

#### **AHU**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire	
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique	
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique	





# Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX Tel.: 03.20.96.40.40 - Télécopie: 03.20.96.43.64 http://pharmacie.univ-lille2.fr

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Remerciements

#### A Monsieur le Professeur André Tartar,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury, merci pour votre disponibilité en ce jour et tout au long de ma formation au sein la filière industrie de la faculté. C'est un honneur de clôturer cette longue période d'études en votre présence.

### A Monsieur le Professeur Éric Sergheraert,

Merci pour votre confiance, le temps que vous m'avez accordé dans la préparation de ce travail et vos conseils avisés. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

#### A Marion,

Je ne sais comment te remercier d'avoir accepté de me suivre dans cette aventure. Merci pour ton courage, ta précieuse aide, ainsi que ton honnêteté à toute épreuve!

#### A Monsieur Benjamin Bertin,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, je suis très honorée de l'intérêt que vous portez à mon sujet de thèse. Merci pour votre disponibilité, votre attention et votre bienveillance.

#### Papa, Maman,

Je ne sais par où commencer cet impressionnant exercice. Le mieux est certainement de rester simple face à cette montagne de choses que j'aurais envie de vous dire. Merci d'être les parents que vous êtes. Ne changez rien, vous êtes parfaits! Je vous aime.

#### Bérénice, Léonie,

Mes sœurs adorées, merci d'avoir toujours été là pour moi. Que vous soyez en France, au Japon, en Angleterre, ou en Australie (?), la distance n'aura pas raison de nous, jamais !

#### A mes grands-parents,

J'espère vous rendre fiers. Merci pour tout.

#### A Jean,

Merci d'avoir été aussi fan du « Seigneur des Anneaux » et d'avoir regardé ce film en boucle, un nombre incalculable de fois (ceci a grandement participé à l'avancée de ma thèse !).

Merci d'être la personne que tu es. Cœur qui bat.

#### A mes ami(e)s,

Merci pour votre présence, votre soutien et nos moments d'amusements. Le meilleur est encore à venir !

#### **LISTE DES ABBREVIATIONS**

8-MOP: 8-MéthOxyPsoralène

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé

CMN: Cellules Mononuclées du Sang

CPAg : Cellules Présentatrices d'Antigènes

DCI : Dénomination Commune Internationale

FDA: Food and Drug Administration

GvHD : Graft Versus Host Disease (Maladie du greffon contre l'hôte)

HAS: Haute Autorité de Santé

LCCT : Lymphome Cutané à Cellules T

ON: Organisme Notifié

PCE : PhotoChimiothérapie Extracorporelle

UVA : rayons Ultra-Violets de type A

# **TABLE DES MATIERES**

LISTE	DES ABBREVIATIONS	9
TABLE	E DES MATIERES	10
- PREM	IIERE PARTIE - La photochimiothérapie extracorporelle : aspects scientifique	S
•	13	
l. I	Historique - De l'héliothérapie à la photochimiothérapie extracorporelle	14
II.	Aspects techniques de la photochimiothérapie extracorporelle	17
A.	Principe de la technologie	
B.	L'agent photosensibilisant : le 8-MOP	
C.	L'irradiation par UVA des cellules mononuclées	19
D.	Le système clos et le système ouvert : caractéristiques et comparaison	19
1.	Le système clos	19
2.		
3.	Comparaison des deux systèmes	26
III. I	Mécanisme d'action de la photochimiothérapie extracorporelle	31
A. cellu	Le 8-MOP activé par les rayonnements UVA s'intercale dans l'ADN dues	
В.	Conséquences de l'action du 8-MOP et modifications cellulaires de	
phot	tochimiothérapie extracorporelle	
C.	Mécanisme général résultant de l'apoptose des cellules	35
1.	Ce qui ne peut expliquer l'efficacité de la thérapie	35
2.	L'immunité induite par la photochimiothérapie extracorporelle	36
D. imm	La photochimiothérapie extracorporelle permet une régulation de la répoi nunitaire	
1. ce	Activation de la réponse immunitaire : exemple du lymphome cutane	
2. cc	Inhibition de la réponse immunitaire : exemple de la maladie du grefontre l'hôte	
	La photochimiothérapie extracorporelle : quelles applications cliniques et efficacité ?	46
Α.	Des applications avérées	
1.	Le lymphome cutané à cellules T	47
2.		
3.	Le rejet de transplantation d'organes	59
B.	Des indications potentielles pour la PCE	61
1.	La maladie de Crohn	61
2.	Le lichen érosif muqueux	63
3.	Le diabète de type 1	65
4.	La sclérodermie systémique	66

- <b>DEUXIEME PARTIE</b> - La photochimiothérapie extracorporelle : stratégie	
réglementaire	
I. La réglementation des produits de santé	
A. A quoi sert la réglementation des produits de santé ?	
B. Les produits de santé sont classifiés selon leur statut	
1. Qu'est-ce qu'un médicament ?	
2. Qu'est-ce qu'un médicament de thérapie innovante ?	
Qu'est-ce qu'un médicament de thérapie innovant ponctuellement ?	83
4. Qu'est-ce qu'un dispositif médical ?	
5. Qu'est-ce qu'un produit thérapeutique annexe ?	
6. Qu'est-ce qu'un produit cellulaire à finalité thérapeutique ?	88
II. Quelles réglementations peuvent s'appliquer à la PCE « off-line » ?	? 89
A. Statut et réglementation applicable à la machine d'irradiation	89
B. Statut et réglementation applicable à la poche d'irradiation	91
C. Le statut du 8-MOP et réglementation applicable	93
Le 8-MOP est-il un médicament ?	
2. Le 8-MOP est-il un dispositif médical ?	
3. Le 8-MOP est-il un produit thérapeutique annexe?	99
4. Le 8-MOP est-il un MTI, un MTI-PP ou un produit cellulai thérapeutique ?	
D. Quid des cellules traitées ?	102
1. Les cellules traitées peuvent-elles être considérées comme M7	ΓI ? 102
2. Les cellules traitées peuvent-elles être considérées comme MT	TI-PP ? . 105
3. Les cellules traitées par PCE peuvent-elles être considérées produit cellulaire à finalité thérapeutique ?	
III. Propositions de stratégies réglementaires pour la mise sur le march	
A. Enregistrer le 8-MOP en tant que médicament	108
Choisir la base légale de son AMM	108
2. Choisir le type de procédure d'enregistrement	112
B. Enregistrer le 8-MOP dans le cadre d'un dispositif médical inco substance médicamenteuse.	•
1. Evaluation de l'utilité par l'ON	120
<ol> <li>Avis scientifique d'une autorité compétente en matière de méd la qualité pharmaceutique et la sécurité de la substance, y compris bénéfice/risque lié à l'incorporation de la substance dans le DM</li> </ol>	sur le profil
3. Précautions	122
4. Avantages	123
5. Inconvénients	123
ANNEXE	126

BIBLIOGRAPHIE	131
TABLE DES FIGURES	136
TABLE DES TABLEAUX	137

# - PREMIERE PARTIE -

La photochimiothérapie extracorporelle : aspects scientifiques

# I. <u>Historique - De l'héliothérapie à la photochimiothérapie</u> extracorporelle

L'utilisation médicinale des rayonnements du soleil remonte à de très nombreuses années. Les premières notions **d'héliothérapie** (traitement médical par exposition aux rayonnements solaires) tiennent de l'antiquité. Déjà vénéré à l'époque par les égyptiens, le soleil prouvait également ses bienfaits chez les personnes atteintes de vitiligo (dépigmentation locales de la peau). En effet, les médecins recommandaient à leurs patients atteints de cette maladie, d'ingérer des feuilles d'une plante poussant sur les bords du Nil, l'*Ammi majus* (<u>Figure 1</u>), puis de s'exposer au soleil<sup>1</sup>.



Figure 1 : Ammi majus

En 1400 avant JC, l'héliothérapie est utilisée à des fins thérapeutiques dans le traitement de maladies cutanées<sup>2</sup>.

A la fin du XIXème siècle, Niels Finsen, docteur en médecine de l'université de Copenhague, et lui-même atteint de la maladie de Pick<sup>3</sup>, est convaincu des effets bénéfiques du soleil pour la santé. Il montre l'existence de « rayons chimiques », aujourd'hui appelés **rayonnements ultraviolets**, et de l'importance de leurs natures et de leurs dosages. En 1903, Niels Finsen reçoit le prix Nobel de physiologie ou médecine



<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> F. Heshmati. «Extracorporeal photochemotherapy: a historical perspective.» *Transfusion and Apheresis Science* n°28, pp. 25-34, 2003.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> R. Roelandts, «The history of phototherapy: Something new under the sun?» *J Am Acad Dermatol.*, vol. 46, n°16, pp. 926-930, June 2002.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Maladie entrainant une détérioration des lobes fronto-temporaux du cerveau et responsable de troubles intellectuels, du langage, comportementaux et alimentaires.

pour avoir découvert les vertus curatives de doses concentrées de radiations UV sur le lupus vulgaire (lésions cutanées dues à la tuberculose). Il est l'auteur de différents ouvrages : On the Effects of Ligth on the Skin (1893), The Use of Concentrated Ligth in Rays in Medicine (1896) ou La Photothérapie (1899, paru en français)<sup>4</sup>.

La **photothérapie** devient alors une alternative à l'héliothérapie, technique limitante de par la nécessité d'avoir un bon ensoleillement.

En 1947, Fahmy et Abdel El Mofty de l'université du Caire isolent une substance active à partir d'extraits de *l'Ammi majus* : le **8-méthoxypsoralène** (**8-MOP**)<sup>5</sup>. Cette substance fait partie de la famille des furocoumarines ou psoralènes (<u>Figure 2</u>).

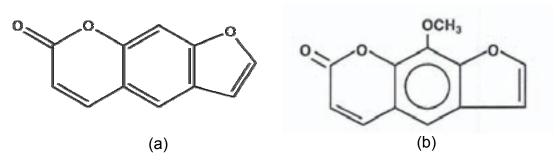


Figure 2 : structure du squelette psoralène (a) et structure du 8méthoxypsoralène ou 8-MOP (b)

A partir de cette année, des essais dans le traitement du vitiligo ont été réalisés à l'aide de 8-MOP et d'une exposition lumineuse. L'ingestion de 8-MOP suivie de l'exposition aux rayonnements entraine une re-pigmentation de la peau des patients. La **PUVAthérapie** (pour Psoralène + UVA) est née. Ce traitement est également appelé **photochimiothérapie** de par l'association d'une exposition lumineuse et de l'administration d'une molécule chimique photosensibilisante (psoralène).

De nombreuses études s'ensuivent alors. Dans les années 1950, Aaron Lerner est faciné par l'idée d'une substance naturelle, biologiquement inactive, pouvant être activée en un agent photosensibilisant par la lumière du soleil. En 1953, il publie avec son équipe une étude montrant la sécurité d'emploi et l'efficacité du 8-MOP, à

<sup>5</sup> Fahmy et al., «Pharmacognostical study and isolation of a crystalline constituent, ammoidin» *Q J Pharm Pharmacol*, vol. 20, n° 13, pp. 281-91, 1947 Jul-Sep.

15

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> S. OTHOMAN, «FINSEN NIELS RYBERG (1860-1904)» [En ligne]. Available: http://www.universalis.fr/encyclopedie/niels-ryberg-finsen. [Accès le 17/04/2016].

faible dose, dans le traitement du vitiligo<sup>6</sup>. Sous l'effet des rayonnements, le 8-MOP semble donc donner un intermédiaire responsable de l'activité biologique. Cette publication engendre un réel intérêt des scientifiques et en 1974, Parrish et al. parviennent à démontrer l'efficacité de l'utilisation d'UVA de haute intensité, combinée à l'administration orale de 8-MOP dans le traitement du psoriasis<sup>7</sup>. L'hyperprolifération de kératinocytes responsable des plaques psoriasiques peut être corrigée par la PUVAthérapie.

Au début des années 1980, un autre type de photochimiothérapie est développé : la photochimiothérapie extracorporelle (PCE) (ou photophérèse). Cette technique résulte des travaux de recherche d'Edelson, un dermatologue américain, sur le traitement du lymphome cutané à cellules T (LCCT)<sup>8</sup>. Il s'agit de la première immunothérapie ciblée contre un cancer (LCCT) autorisée par la Food and Drug Administration (FDA: autorité américaine en charge des produits alimentaires et médicamenteux) aux Etats-Unis.

La particularité de cette technique est que **l'irradiation se passe** *ex vivo*. Environ deux heures après l'ingestion du 8-MOP, le sang du patient est prélevé. Les composants sanguins sont séparés et la fraction de sang enrichie en leucocytes et contenant l'agent photosensibilisant est irradiée par les UVA avant d'être retransfusée au patient. L'irradiation se passe donc en dehors du corps du patient.

La technique évoluera encore par la suite. En effet, le psoralène ne sera plus administré directement au patient mais sera injecté dans une poche d'irradiation contenant les cellules cibles. De cette façon, le patient n'est plus exposé aux effets indésirables dus à l'ingestion du 8-MOP et l'efficacité de la méthode se trouve améliorée.

Le principe de la méthode est détaillé dans la partie suivante.

<sup>6</sup> A. Lerner et al., Clinical and experimental studies with 8-methoxypsoralen in vitiligo. Presented at the Thirteenth Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Inc., June 8, 1952, Chicago, Illinois. From the Department of Dermatology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Parrish et al., «Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxalen and longwave ultraviolet light,» *N Engl J Med,* vol. 291, n°11207-11, 1974.

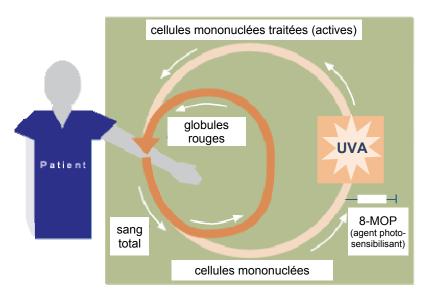
<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Edelson R et al., «Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results.» *N Engl J Med,* vol. 316, pp. 297-303, 1987.

#### II. Aspects techniques de la photochimiothérapie extracorporelle

#### A. Principe de la technologie

Aujourd'hui, la PCE se déroule en 4 étapes successives (Figure 3) :

- a. Le **prélèvement** de sang chez le patient
- b. La **séparation et l'extraction** des cellules mononuclées du sang (CMN) par leucaphérèse
- c. Le traitement des CMN:
  - administration ex vivo du 8-MOP
  - ii. irradiation aux UVA
- d. Retransfusion aux patients des CMN traitées



<u>Figure 3 :</u> schéma résumant les quatre étapes de la photochimiothérapie extracorporelle

L'ensemble de ces étapes peut être réalisé grâce à une technique dite « américaine » (en système clos) ou grâce à une technique dite « française » (en système ouvert).

Ces deux méthodes très différentes en pratique nécessitent cependant toutes les deux la maîtrise de deux paramètres importants, car pouvant modifier les effets thérapeutiques de la PCE :

- La concentration de 8-MOP dans la poche contenant les cellules mononuclées
- La dose de rayonnement UVA délivrée aux cellules mononuclées

#### B. L'agent photosensibilisant : le 8-MOP

Une fois que les cellules mononuclées du malade sont prélevées et placées dans une poche dédiée, elles sont donc mises en présence, *ex vivo*, d'un agent photosensibilisant : le 8-MOP. D'après des travaux réalisés *in vitro*, la concentration minimale efficace dans la poche de traitement doit être supérieure à 60 ng/ml<sup>9,10</sup>.

Comme évoqué dans l'historique, le 8-MOP était à l'origine administré par voie orale. Cette technique était alors responsable de 2 inconvénients :

- des effets indésirables pour le patient (de type troubles oculaires et gastrointestinaux<sup>11,12</sup>),
- et des variations interindividuelles des doses nécessaires.

  En effet, dans l'organisme, le 8-MOP est absorbé au niveau intestinal, puis métabolisé par le foie. Pour une posologie standard de 0,6 mg/kg, le pic plasmatique est obtenu 1 à 3 heures après l'ingestion et le 8-MOP est éliminé en totalité en 24 heures. Or, en fonction de l'absorption intestinale du psoralène et du métabolisme hépatique du patient, les concentrations plasmatiques en 8-MOP peuvent varier d'un patient à un autre, mais aussi au cours du temps chez un même patient. Ces variations requièrent alors des dosages réguliers afin d'adapter la posologie 13.

Pour pallier à ces inconvénients, la technique a été optimisée et l'administration du 8-MOP est passée de la voie *per* os à une administration directe dans la poche qui servira à l'irradiation. De cette façon, le 8-MOP sera quasiment indétectable dans le plasma après retransfusion et on évitera ainsi les effets secondaires oculaires et

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Edelson R et al., «Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results.» *N Engl J Med*, vol. 316, pp. 297-303, 1987.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> Lee KH et al., «Engineering aspects of extracorporeal photochemotherapy.» Yale J Biol Med, vol. 62, pp. 621-8, 1989.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> S. Vanheste et al., «La photochimiothérapie extracorporelle : revue de son mode d'action et de ses indications.» *Rev Med Brux*, vol. 28, pp. 445-51, 2007.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> Knobler et al., «Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis.» *JEADV*, vol. 28 suppl. 1, pp. 1-37, 2014.

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> F. Aubin et al., «La photochimiothérapie extracorporelle.» *Médecine/Sciences*, vol. 15, n°18-9, pp. 983-9, Août-Septembre 1999.

gastro-intestinaux inhérents à l'agent photosensibilisant ainsi que les variations intraet inter-individuelles des concentrations plasmatiques de 8-MOP.

Enfin, cette nouvelle technique permet également l'utilisation de doses plus faibles.

#### C. L'irradiation par UVA des cellules mononuclées

Le spectre d'absorption du 8-MOP se situe essentiellement dans les UVA (320-400 nm) avec un pic à 365 nm. La dose optimale d'UVA doit être comprise entre 1 et 2 J/cm². Cette dose peut varier en fonction de plusieurs facteurs : la source, la durée d'irradiation et le taux d'hématocrite dans la poche de traitement. En effet, suite à la leucaphérèse, la poche contenant les cellules mononuclées peut être « contaminée » par des globules rouges. Ces globules rouges font effet écran et absorbent une grande partie des rayonnements UV (d'où la nécessité d'effectuer une leucaphérèse a priori). Ainsi, ils sont responsables d'une forte diminution de la dose d'UVA administrée aux cellules mononuclées (atténuation d'un facteur 6)<sup>14</sup>. Il a été démontré qu'avec un hématocrite supérieur à 8%, une fraction minime d'UVA atteignait les cellules mononuclées. Il est donc important que la poche de traitement contienne un minimum d'hématies<sup>15</sup>.

# D. Le système clos et le système ouvert : caractéristiques et comparaison

Il existe 2 types de procédure permettant de réaliser une PCE : selon un système clos (« américain ») ou selon un système ouvert (« français »). Pour ces systèmes, les dispositifs utilisés ne sont pas les mêmes.

#### 1. Le système clos

La procédure « américaine » utilise un système dit « clos » car toutes les étapes sont réalisées en ligne, en une seule opération et au sein d'un même dispositif. Elle est également appelée procédure « in line ».

 $^{15}$  Lee KH et al., «Engineering aspects of extracorporeal photochemotherapy.» *Yale J Biol Med,* vol. 62, pp. 621-8, 1989.

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Gasparro FP et al., «Molecular aspects of extracorporeal photochemotherapy.» *Yale J Biol Med*, vol. 62, pp. 579-93, 1989.

Cette procédure a été développée par une société américaine : Therakos®.

Le dispositif, UVAR® XTS<sup>TM</sup> (<u>Figure 4</u>), associe deux fonctions. Il est à la fois un séparateur de cellules à flux discontinu et un système d'irradiation par UVA. Il reste connecté au patient du début à la fin de la procédure. Après prélèvement du sang, les globules rouges sont séparés des globules blancs (les cellules mononuclées) et du plasma par centrifugation (leucaphérèse). Les globules rouges et l'excédent de plasma sont réadministrés au patient. Le sang enrichi en leucocytes (*Buffy coat*) et le plasma sont collectés dans la chambre de photoactivation. Le cycle de collecte est répété 3 à 6 fois. La solution UVADEX® (contenant le 8-MOP) est injectée dans la poche de collecte, en adaptant la quantité de 8-MOP au volume de cellules prélevé. Les cellules sont irradiées par des lampes à UVA de forte densité (1-2 J/cm²). Les cellules photoactivées ainsi traitées sont ensuite réinjectées au patient. La durée de la procédure est de 3h30 en moyenne<sup>16</sup>.

Dans certains centres de traitement, UVAR® XTS<sup>TM</sup> a été remplacé par Cellex®, nouveau dispositif développé par la société Therakos® (<u>Figure 5</u>). L'évolution consiste en une centrifugation en flux continu : le sang est retransfusé au patient simultanément lors de la collecte des cellules mononuclées. Ceci diffère de l'UVAR® XTS<sup>TM</sup> pour lequel il existe un décalage entre le moment d'extraction des cellules et celui de retransfusion. Ceci pouvait notamment être à l'origine d'hypotension chez les patients. La centrifugation en flux continu de Cellex® permet alors 2 améliorations :

- le temps de traitement peut être réduit de moitié,
- et le volume de sang extracorporel nécessaire pour le traitement est également réduit. Ceci pourrait éventuellement permettre une utilisation chez des enfants de moins de 40kg (la sécurité d'emploi restant cependant à démontrer)<sup>17</sup>.

<sup>16</sup> HAS - service évaluation des actes professionnels, «Photochimiothérapie extracorporelle - Rapport d'évaluation» Mars 2010.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> H. G. Rangarajan et al, «The use of novel TherakosTM Cellex® for extracorporeal photopheresis in treatment of graft-versus-host disease in paediatric patients.» *British Journal of Haematology*, vol. 163, pp. 357-364, 2013.



<u>Figure 4</u>: UVAR® XTS<sup>™</sup> System (Therakos®)



Figure 5 : Cellex® System (Therakos®)

#### 2. Le système ouvert

Pour la réalisation de la PCE, il existe une seconde possibilité qui est la procédure en système ouvert ou dissocié. Cette technique a été développée en France sous le nom de « technique Vilbert-Lourmat » il y a une vingtaine d'années. Initialement, cette procédure cherchait à corriger les insuffisances techniques de l'UVAR<sup>TM</sup> de 1<sup>ère</sup> génération, en particulier l'administration *per os* du 8-MOP.

Dans cette procédure les différentes étapes de la PCE sont dissociées. C'est pourquoi elle est également appelée procédure « off line ». En effet, la leucaphérèse et l'irradiation sont réalisées par deux appareils distincts. Le prélèvement est effectué sur un séparateur de cellules à flux continu permettant une extraction importante des cellules mononuclées (avec une pureté supérieure à 90%) et avec une contamination minimale en globules rouges (hématocrite inférieur à 2%). La suspension cellulaire

ainsi obtenue est transférée sous atmosphère contrôlée dans une poche adaptée à l'irradiation UVA. Le 8-MOP y est directement injecté, à une concentration de 200ng/mL. La poche est ensuite placée dans l'appareil d'irradiation. Le temps d'irradiation est calculé directement par l'appareil afin de délivrer la dose demandée selon l'hématocrite de la suspension cellulaire. Les cellules mononuclées activées sont re-transfusées au patient immédiatement après l'irradiation, en 30 minutes. En moyenne, cette procédure dure 3h30<sup>18</sup>.

Cette technique nécessite donc l'acquisition de plusieurs appareils :

- Un séparateur de cellules à flux continu de type Cobe Spectra® (Terumo BCT) (<u>Figure 6</u>) ou ComTec® (Fresenius), souvent déjà présent dans les services hospitaliers.
- Une poche adaptée à l'irradiation UVA pour le recueil de la suspension cellulaire : par exemple, UVA illumination EVA bag® (Maco Pharma) (<u>Figure 7</u> : Poche d'illumination, UVA illumination EVA bag® (Maco Pharma)<u>Figure 6</u>) ou l'UVA PIT KITs® (<u>Figure 8</u>)
- Un flacon de méthoxalène (8-MOP) (Methoxalene (8-MOP) MACOPHARMA,
   20 μg/mL)
- Un appareil pour l'irradiation : par exemple, Macogenic G2 UVA illumination device® (Maco Pharma) (<u>Figure 9</u>) ou l'UVA PIT System® (<u>Figure 10</u>)



Figure 6 : Appareil à leucaphérèse Cobe Spectra® (Terumo BCT)

23

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> HAS - service évaluation des actes professionnels, «Photochimiothérapie extracorporelle - Rapport d'évaluation» Mars 2010.



<u>Figure 7</u>: Poche d'illumination, UVA illumination EVA bag® (Maco Pharma)

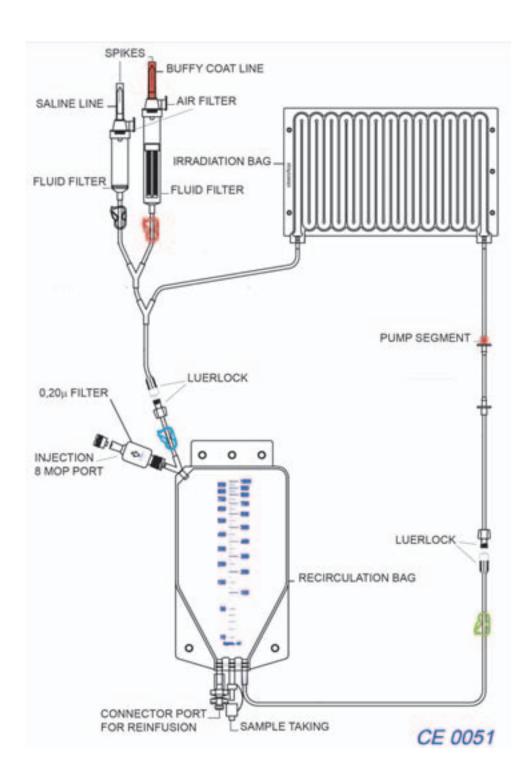


Figure 8: UVA PIT KITs®



Figure 9: Machine d'illumination aux UVA, Macogenic G2 UVA illumination device® (Maco Pharma)



Figure 10: UVA PIT system®

#### 3. Comparaison des deux systèmes

Le choix de la technique par les praticiens est généralement effectué sur des critères organisationnels dépendant de l'environnement de la structure de soins, des pratiques antérieures du service et des appareillages disponibles. En France en 2007, 15 centres (établissements de soin et établissement de transfusion sanguine) ont réalisé plus de 3200 procédures dont 54% ont été réalisées avec le système dissocié (enquête de la société française de photochimiothérapie extracorporelle)<sup>19</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> HAS (Haute Autorité de Santé), Photochimiothérapie Extracorporelle - Rapport d'évaluation technologique, Mars 2010.

La procédure en système fermé, seule technique autorisée aux Etats-Unis, reste la plus utilisée dans le monde.

Il n'a pas été identifié d'étude prospective récente comparant les 2 techniques sur le plan clinique ou biologique, cependant toutes deux sont reconnues par la communauté scientifique. Chacune d'elles présente des avantages et des inconvénients en terme de mise en œuvre et d'organisation du service, de réalisation, de volume sanguin extracorporel et de tolérance secondaire, de qualité et de quantité de la suspension prélevée, de sécurité et de coût<sup>20,21,22</sup>. Le tableau suivant résume les avantages et les inconvénients de chacune des techniques en fonction des principaux axes de comparaisons. Chaque item est détaillé ci-après.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> HAS - service évaluation des actes professionnels, «Photochimiothérapie extracorporelle - Rapport d'évaluation.» Mars 2010.

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> D. Hannani et al., «La photochimiothérapie extracorporelle ou l'immunothérapie par cellules modifiées par photochimie.» *La revue de médecine interne*, vol. 31, pp. 321-324, 2010.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> M. Viguier et al., «La photochimiothérapie extracorporelle» *Transfusion Clinique et Biologique*, 2009.

	·	Technique fermée ou « américaine »		Technique
		UVAR® XTS™	CELLEX®	ouverte ou
	Facilité de mise en	System	System	« française »
1	œuvre	<u>:</u> *	$\odot$	**
2	Nombre d'abords veineux nécessaire	$\odot$	<b>(1)</b>	$\odot$
		(1 abord)	(1 ou 2 abords)	(2 abords)
3	Durée de la procédure	$ \odot $	***	$\odot$
4	Quantité de volume de sang extracorporel	<b>(3)</b>	$\odot$	$\odot$
(5)	Quantité de CMN prélevées	<b>(3)</b>	8	$\odot$
6	Contamination des CMN par des globules rouges	<b>(3)</b>	8	$\odot$
7	Possibilité de réaliser des contrôles qualités sur le prélèvement	©	<b>③</b>	<b>③</b>
8	Risque de contamination bactérienne		<u>:</u>	(3)
9	Risque d'erreurs humaines survenant au cours de la procédure	<u></u>	<b>©</b>	©
10	Coût de la procédure		©	$\odot$
Bilan: nombre de situations avantageuses  3,5/10 4,5/10 5/10				5/10

<sup>\*©</sup> Situation avantageuse (1 point)

Tableau 1: Tableau comparatif des techniques de PCE

# ① Facilité de mise en œuvre :

La première grande différence entre les deux systèmes concerne leur utilisation pratique. En effet, dans la procédure en ligne (c'est-à-dire fermée) un seul appareil est nécessaire. Il est donc entièrement déplaçable au lit du malade et plus simple de mise en œuvre. Avec le système ouvert, le patient doit en général se rendre sur le site de leucaphérèse et d'irradiation et plusieurs appareils sont nécessaires. Cependant, l'avantage de cette dernière technique est que l'appareillage de prélèvement des cellules n'est pas spécifique à une utilisation pour PCE et est souvent déjà disponible aux niveaux des centres (diminuant ainsi des coûts de procédure).

<sup>\*\*</sup> Situation désavantageuse (0 point)

<sup>\*\*\*</sup> Situation intermédiaire (0,5 point)

### ② Nombre d'abords veineux nécessaire :

La réalisation de la PCE en procédure ouverte nécessite un double abord veineux chez le patient, alors qu'un seul accès veineux est nécessaire pour la procédure en système fermé. Avec le système fermé Cellex®, un double abord veineux permet le système de prélèvement et retransfusion en simultané (flux continu). Cependant, en cas d'échec d'un accès veineux, il est possible de passer en mode aiguille unique.

## 3 Durée de la procédure :

La procédure selon le système UVAR<sup>®</sup> XTS<sup>TM</sup> dure 2 à 3 heures comme pour la technique ouverte<sup>23</sup>. Le système CELLEX®, utilisé avec un double abord veineux, permet quant à lui de réduire d'environ 30 minutes le temps de la procédure.

# 4 Quantité de volume de sang extracorporel :

Une autre grande différence entre les deux systèmes est importante à prendre en compte puisqu'elle entraine des variations de tolérance au traitement. Ceci tient du fait des variations du volume sanguin extracorporel nécessaire. Avec le système fermé et une séparation des cellules en flux discontinu, le volume sanguin extracorporel est élevé en fin de cycle (300 à 600mL). Six cycles de collecte sont nécessaires afin de récolter le volume de cellules mononuclées recommandé. Ce prélèvement important de sang peut être associé à un risque d'hypotension et de tachycardie pour le patient.

Le système CELLEX® en flux continu et le système ouvert sont mieux tolérés par les malades car le volume extracorporel est moindre (154-287mL). Ils seraient ainsi également plus adaptés à une utilisation pédiatrique.

# S Quantité de CMN prélevées :

Avec la procédure américaine (fermée), seule une faible quantité de cellules peuvent être collectées et la programmation de l'appareil limite le volume sanguin traité. Avec la procédure française (ouverte), le nombre de cellules mononuclées récoltées est supérieur (avec plus de 90% de pureté), ce qui permet de traiter un volume de sang plus important. En deux heures, l'extraction des cellules mononuclées est 3,5 fois supérieure à la technique UVAR®.

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> P. Lorillon, «Quelles indications pour la photochimiothérapie extracorporelle ?» *Actual Pharm Hosp,* vol. 16, pp. 12-8, 2008.

# 6 Contamination des CMN par des globules rouges :

La contamination de la solution de CMN par des globules rouges dépend de la machine d'aphérèse. Avec UVAR<sup>TM</sup> XTS<sup>®</sup>, la contamination en globules rouges est plus importante avec un hématocrite supérieur à 4%. Pour le système dissocié, la contamination par les globules rouges est minimale : hématocrite inférieur à 2%.

### 7 Possibilité de réaliser des contrôles qualités sur le prélèvement :

Le temps d'irradiation est calculé en fonction de l'hématocrite de la suspension cellulaire. Dans le cadre de la procédure dissociée, il est donc nécessaire d'effectuer un prélèvement de la fraction sanguine afin de déterminer ce taux de globules rouges. Du fait de la séparation physique des différentes étapes, ce prélèvement peut être mis en place relativement facilement. Cette contrainte peut en réalité être perçue comme un avantage car ce prélèvement représente une opportunité pour mettre en œuvre des tests de contrôle qualité comme des formulations sanguines ou des numérations cellulaires ainsi que le test de transformation lymphoblastique (permettant d'évaluer le pourcentage d'inhibition de la prolifération des lymphocytes T : critère de contrôle d'efficacité de la procédure)

Ces tests ne peuvent être mis en place dans le cadre du système clos.

# 8 Risque de contamination bactérienne :

Le risque de contamination bactérienne diffère également en fonction des pratiques. Dans le système fermé, le risque de contamination des poches est diminué du fait de l'unicité du circuit extracorporel. L'injection du 8-MOP dans le système peut cependant constituer une porte d'entrée pour des agents infectieux.

Ce risque infectieux est à prendre en compte dans la procédure en système ouvert et un contrôle bactériologique systématique du produit fini est à mettre en œuvre.

# Risque d'erreurs humaines survenant au cours de la procédure :

Du fait de la différenciation physique des étapes, le système ouvert est associé à un risque d'erreur d'attribution des poches (re-transfusion d'une poche à un autre patient). Le système ouvert peut également être source d'une erreur supplémentaire en comparaison avec le système fermé, qui est celle de l'oubli d'irradiation d'une poche ou d'une double irradiation de la poche. C'est pourquoi, afin de limiter ces

risques au maximum, un important système d'identification et de traçabilité des poches a été mis en place.

### (10) Coût de la procédure :

Concernant les coûts des procédures, une nette différence est également à rapporter. Il n'a pas été identifié d'étude de coût comparatif cependant il serait plus important pour une séance de PCE par système fermé que par système dissocié. En effet, une évaluation a estimé les coûts inhérents à ces deux techniques : environ 1200€ par séance pour la technique Therakos®, contre moins de 700€ par séance pour la technique en deux temps (surtout s'il n'est pas nécessaire d'acquérir le concentrateur et l'irradiateur)<sup>24</sup>.

Après avoir envisagé le 8-MOP dans la technique de PCE, nous allons voir quel est son intérêt et de quelle façon il apporte une plus-value à la technique thérapeutique.

#### III. <u>Mécanisme d'action de la photochimiothérapie extracorporelle</u>

La PCE est une thérapie cellulaire développée par Edelson en 1986 et utilisée en premier lieu dans le traitement des lymphomes cutanés à cellule T (CTCL)<sup>25</sup>. Par la suite, les applications se sont élargies à diverses maladies immunitaires médiées par les cellules T telles que la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) ainsi que la prévention du rejet de greffe. L'efficacité et la sécurité du traitement ont permis l'accroissement de son utilisation dans le monde. Cependant, malgré plusieurs publications démontrant les bénéfices cliniques de la PCE, il existe encore peu de données provenant des études cliniques et permettant d'élucider le mécanisme d'action exacte de la thérapie. En effet, la PCE est utilisée depuis plus de 25 ans, mais le mécanisme d'action *in vivo* reste encore mal connu. Les données disponibles aujourd'hui sont encore fragmentaires voire contradictoires. Pourtant, une connaissance approfondie des conséquences immunitaires de la PCE *in vivo* 

<sup>25</sup> P. W. Heald and R. Edelson, «Photopheresis therapy of cutaneous T Cell Lymphoma» *Keio J med*, vol. 37, pp. 155-167, 1988.

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> P. Lorillon, «Quelles indications pour la photochimiothérapie extracorporelle ?» *Actual Pharm Hosp,* vol. 16, pp. 12-8, 2008.

pourrait permettre d'adapter et d'optimiser son utilisation dans le traitement de diverses pathologies.

Dans cette partie nous verrons quelle est la conséquence directe de l'irradiation des cellules en présence du 8-MOP, au niveau génétique (A), puis cellulaire (B). Nous nous pencherons ensuite sur le mécanisme général résultant des modifications cellulaires (C) pour enfin tenter d'expliquer les modulations immunitaires de la thérapie (D).

# A. Le 8-MOP activé par les rayonnements UVA s'intercale dans l'ADN des cellules.

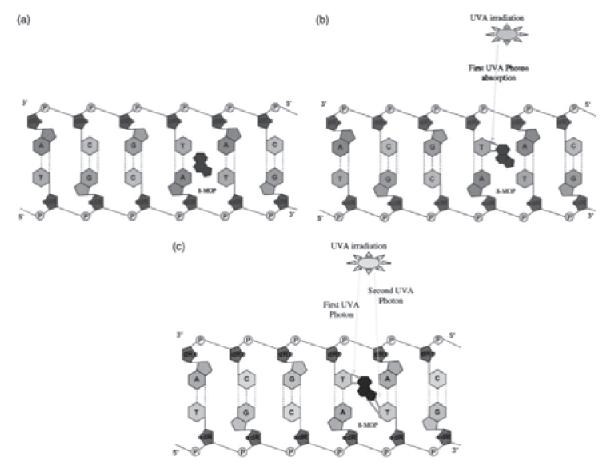
Après l'injection du 8-MOP dans la poche contenant les cellules mononuclées, celuici pénètre dans les cellules et s'intercale entre les deux brins de l'ADN.

En l'absence de rayonnement UVA, cette molécule reste inerte. Sa structure plane lui permet d'établir des liaisons de type hydrogène (liaisons faibles) avec les bases pyrimidiques.

Sous l'influence de rayonnements UVA, celui-ci va former des liaisons covalentes (liaisons fortes) avec l'ADN des cellules mononuclées (principalement avec les bases thymidines). Ainsi, l'absorption du premier photon UVA entraine la formation d'un mono-adduit (ou linkage). Si l'irradiation persiste, le 8-MOP pourra absorber un deuxième photon. Cela entrainera la formation d'une deuxième liaison covalente entre le côté opposé de la molécule du 8-MOP et une deuxième base thymidine présente sur le brin opposé de l'ADN. On obtiendra alors un double-adduit (ou cross-linkage) (Figure 11)<sup>26</sup>.

32

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> F. Heshmati, «Mechanism of action of extracorporeal photochemotherapy» *Transfusion and Apheresis Science*, vol. 29, pp. 61-70, 2003.



<u>Figure 11</u>: (a) 8-MOP et bases pyrimidines sans UVA; (b) 8-MOP et bases pyrimidines avec un premier photon UVA et la production d'un mono-adduit; (c) 8-MOP et bases pyrimidines avec un deuxième photon UVA et un cross-linkage.

L'activation du 8-MOP par les rayonnements UVA affecte également d'autres cibles au niveau des membranes, du cytoplasme, des protéines (lysosomes, albumine etc...), des ARNs et des lipides impliquant d'autres cross-linkages ou des réactions d'oxydo-réduction.

# B. Conséquences de l'action du 8-MOP et modifications cellulaires de la photochimiothérapie extracorporelle

Les modifications de l'ADN par le 8-MOP activé vont entrainer une **inhibition de la prolifération puis une apoptose des cellules**.

A l'origine, seule l'apoptose des **lymphocytes T** avait été décrite<sup>27,28,29,30</sup> et il semblait que les monocytes étaient résistants à ce phénomène<sup>25,31,32</sup>. Cependant, il a récemment été démontré que les **monocytes** puissent également être concernés par l'apoptose mais celle-ci aurait lieu bien après celle des lymphocytes.

En effet, l'apoptose des lymphocytes ne commence qu'environ 6 heures après la procédure de PCE et en moyenne, 40 à 50% des cellules T traitées entrent en apoptose 24 heures après le traitement avec un pic au bout du troisième jour. La séance de PCE durant 3 heures, il est important de remarquer que l'apoptose de ces cellules se fera donc dans l'organisme du patient. Ceci permettra notamment de mieux appréhender les mécanismes d'immunomodulation (voir parties C et D suivantes).

Quant aux monocytes, ceux-ci seraient également sujets à l'apoptose. Leur niveau de prolifération (c'est-à-dire leur capacité à se multiplier) étant faible, l'apoptose serait moins importante et moins rapide que celle des lymphocytes. Suite au traitement, et avant leur apoptose, les monocytes conserveraient leur capacité d'endocytose et de stimulation des lymphocytes T. Ils seraient également capables de se différencier en cellules dendritiques avec une stimulation au GM-CSF et à l'IL-4. Seule leur capacité migratoire serait altérée. 1 jour après le traitement, seuls 20% des monocytes seraient apoptotiques alors qu'ils seraient 80% au 6ème jour<sup>33</sup>.

<sup>27</sup> Morison WL et al., «Sensitivity of mononuclear cells to PUVA: effect on subsequent stimulation with mitogens and on exclusion of trypan blue dye.» *Clin Exp Dermatol*, vol. 6, n°13, p. 273, 1981.

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> Kraemer KH et al., «Effects of 8-methoxypsoralen and ultraviolet radiation on human lymphoid cells in vitro.» *J Invest Dermatol*, vol. 76, n°12, p. 80, 1981.

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> Bladon J et al., «Extracorporeal photopheresis induces apoptosis in the lymphocytes of cutaneous T-cell lymphoma and graft-versus-host disease patients.» *Br J Haematol*, vol. 107, n°14, p. 707, 1999.

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> Di Renzo M et al., «ECP-treated lymphocytes of chronic graft-versus-host disease patients undergo apoptosis which involves both the Fas/FasL system and the Bcl-2 protein family.» *Arch Dermatol Res*, vol. 295, n°15, p. 175, 2003.

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> Tambur AR. et al, «Extracorporeal photophoresis induces lymphocyte but not monocyte apoptosis.» *Transpl Proc*, vol. 32, pp. 747-8, 2000.

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> Yoo EK et al., «Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T cell Lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action.» *J Invest Dermatol*, vol. 107, n°12, pp. 235-42, 1996.

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> D. HANNANI et al., «Photochemotherapy induces the apoptosis of monocytes without impairing their function.» *Transplantation*, vol. 89, pp. 492-499, 2010.

Les monocytes pourraient en outres être affectés par les étapes de la procédure en elle-même. En effet, il a été envisagé que les changements de l'environnement cellulaires (tels que la diminution de la température, la centrifugation, le changement de forme des cellules, le contact avec le plastique de l'appareillage et les modifications de pH) pourraient avoir différents effets sur les ARNm et la synthèse des protéines. Plusieurs de ces changements pourraient accroître l'activation des monocytes et conduire à leur différenciation en cellules dendritiques<sup>34</sup>. Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPAg) professionnelles. Elles permettent notamment les réponses immunitaires suite à l'entrée d'un pathogène.

#### C. Mécanisme général résultant de l'apoptose des cellules

Les études portant sur le mécanisme d'action de la PCE ainsi que les données cliniques d'efficacité ont permis de confirmer des hypothèses mais également d'en réfuter.

#### 1. Ce qui ne peut expliquer l'efficacité de la thérapie

De prime abord, l'efficacité de la PCE pourrait s'expliquer par une lymphopénie engendrée par l'apoptose des lymphocytes. Cependant, des expérimentations animales ont démontré qu'il n'y avait aucune lymphopénie ainsi qu'aucune diminution ou destruction des cellules immunitaires compétentes<sup>35</sup>. Par ailleurs, un phénomène intéressant est apparu chez un patient présentant un rejet de son greffon pulmonaire associé à une lymphopénie marquée (50 lymphocytes/µL) (du fait de l'utilisation d'immunosuppresseurs) et souffrant de 2 infections opportunistes. Le protocole de PCE engagé chez ce patient a permis d'initier une réduction du traitement

<sup>35</sup> F. Heshmati et al., «Updating ECP action mechanisms.» *Transfusion and Apheresis Science*, vol. 50, pp. 330-9, 2014.

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> Berger CL et al., «Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy.» *Transfus Apher Sci,* vol. 26, n°13, pp. 205-16, 2002.

immunosuppressif, tout en permettant la guérison des infections opportunistes et l'amélioration de son état de santé<sup>36,37</sup>.

Ainsi, l'apoptose des lymphocytes ne peut justifier l'efficacité du traitement.

L'action de la PCE repose sur la neutralisation des clones de lymphocytes T pathogènes (tumoraux dans le lymphome cutané à cellules T, alloréactifs dans la GVHD et le rejet de greffe). Mais l'action déplétive par apoptose de ces cellules pathogènes ne peut être liée, à elle seule, à l'efficacité de la thérapie. En effet, le contingent circulant des cellules pathogènes ne représente que 10% de leur contingent total. Le reste des cellules est localisé essentiellement au niveau des tissus et n'est pas directement affecté par la thérapie.

Les réponses immunitaires de la PCE ne peuvent donc être reliées qu'à la destruction par apoptose des clones pathogènes des cellules T.

En réalité, la neutralisation d'une partie des clones de lymphocytes T pathogènes va permettre d'induire une immunité dirigée contre l'ensemble de ces clones (immunité anticlonotypique ou anti-idiotypique).

#### 2. L'immunité induite par la photochimiothérapie extracorporelle

La notion générale de **lymphocytes T pathogènes** comprend les clones malins du lymphome cutané, les clones alloréactifs survenant à la suite d'une greffe allogénique ainsi que les clones autoréactifs des maladies autoimmunes.

Il existe une **spécificité** de la PCE vis-à-vis de ces clones. Les clones pathogènes de lymphocytes T correspondent aux cellules mononuclées les plus actives et dominantes dans le sang. Ces cellules sont probablement plus sensibles à l'action des rayonnements UVA en présence de 8-MOP et aboutissent donc plus rapidement

<sup>37</sup> Andreu G et al., «Extracorporeal photochemotherapy treatment for acute lung rejection episode.» *J Art Lung Transplant*, vol. 14, pp. 793-6, 1995.

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> F. Heshmati et al., «Updating ECP action mechanisms.» *Transfusion and Apheresis Science*, vol. 50, pp. 330-9, 2014.

à l'apoptose<sup>38,39</sup>. Cela pourrait expliquer la suppression sélective de la réponse immunitaire des dites cellules dominantes et pourquoi la thérapie n'affecte pas les autres réponses immunitaires<sup>40</sup>. En somme, la PCE n'entraine pas un mécanisme immunosuppresseur généralisé.

#### 2.1. L'immunogénicité des cellules apoptotiques

Parmi le pool de cellules récupérées lors de la leucaphérèse, les clones pathogènes de lymphocytes T sont les cellules qui vont majoritairement entrer en apoptose, sous l'action du 8-MOP et des UVA. Pendant de nombreuses années, les cellules apoptotiques ont été décrites comme étant tolérogènes (à l'inverse des cellules nécrotiques, immunogènes). Cependant, récemment, il a été démontré que les cellules apoptotiques pouvaient également être à l'origine d'une réponse immunitaire via différents signaux (notamment la calréticuline, la protéine HMGB1 et le relargage d'ATP)<sup>41</sup>. On dit qu'elles sont immunogènes.

# 2.2. Rôle des monocytes dans l'immunogénicité de la thérapie

Comme décrit dans le point *III.B. Conséquences de l'action du 8-MOP et modifications cellulaires de la photochimiothérapie extracorporelle*, les lymphocytes T ainsi que les monocytes sont sujets à l'apoptose induite par la thérapie. Cependant cette apoptose n'est pas immédiate et plusieurs heures peuvent être nécessaires avant que ces cellules ne meurent réellement. Les monocytes sont un peu plus résistants ce qui leur confère une durée de vie légèrement supérieure à celle des lymphocytes après la procédure. Leur capacité migratoire étant cependant altérée,

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> D. HANNANI et al., «Photochemotherapy induces a faster apoptosis of all reactive activated T cells than of nonalloreactive resting T cells in GVHD.» *Transplantation*, vol. 90, n°111, pp. 1232-8, 2010.

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> Yoo EK et al., «Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T cell Lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action.» *J Invest Dermatol*, vol. 107, n°12, pp. 235-42, 1996.

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> F. Heshmati et al., «Updating ECP action mechanisms.» *Transfusion and Apheresis Science*, vol. 50, pp. 330-9, 2014.

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> D. HANNANI, « Etude des mécanismes d'action de la photochimiothérapie extracorporelle chez l'Homme. » Grenoble, 8 juin 2010.

les monocytes vont mourir comme les autres cellules et ne pourront participer à l'immunogénicité.

Ainsi, il est suggéré que seuls les monocytes non traités puissent être impliqués dans la réponse immunitaire spécifique induite<sup>42</sup>. Ces monocytes sont soumis à différents changements environnementaux dus à la technique de PCE (diminution de la température, centrifugation, contact avec le plastique, modifications de pH...) et une fois re-transfusés au patient, les monocytes vont entrer dans une phase de maturation. Ils deviennent alors des cellules dendritiques immatures. Ce sont des cellules qui ont un fort potentiel de phagocytose. Ces cellules pourront alors phagocyter les clones pathogènes. Les cellules dendritiques deviennent matures et vont présenter à leur surface les peptides antigèniques provenant des clones pathogènes via le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) et I (CHM I). Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes.

Une technique dérivée de la PCE, appelée la transimmunisation, préconise un protocole de traitement légèrement différent. Elle consiste en une incubation des cellules mononuclées traitées par le 8-MOP et les rayonnements UVA, avant la retransfusion au patient. Cette incubation de 24 heures permettrait d'une part, grâce à la production de cytokines induites par la thérapie, une meilleure différenciation des monocytes en cellules dendritiques immatures. D'autre part, grâce à cette configuration, les cellules dendritiques immatures restent à proximité des clones pathogènes apoptotiques. Ceci augmenterait la capacité et l'efficience des cellules dendritiques à phagocyter les clones pathogènes en apoptose et à présenter leurs antigènes via le CMH. La technique de PCE « classique » serait moins efficiente en ce sens que les monocytes activés commencent à se différencier après la retransfusion au patient. Ainsi, dans l'organisme, il n'existe pas de proximité particulière entre les cellules dendritiques immatures et les clones pathogènes apoptotiques pouvant favoriser la phagocytose de ces derniers 43,44.

<sup>42</sup> F. Heshmati et al., «Updating ECP action mechanisms.» *Transfusion and Apheresis Science*, vol. 50, pp. 330-9, 2014.

<sup>&</sup>lt;sup>43</sup> Berger CL et al., «Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy.» *Transfus Apher Sci,* vol. 26, n°13, pp. 205-16, 2002.

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> Berger CL et al., «Induction of human tumor loaded dendritic cells.,» *Int J Cancer*, vol. 91, pp. 438-47, 2001.

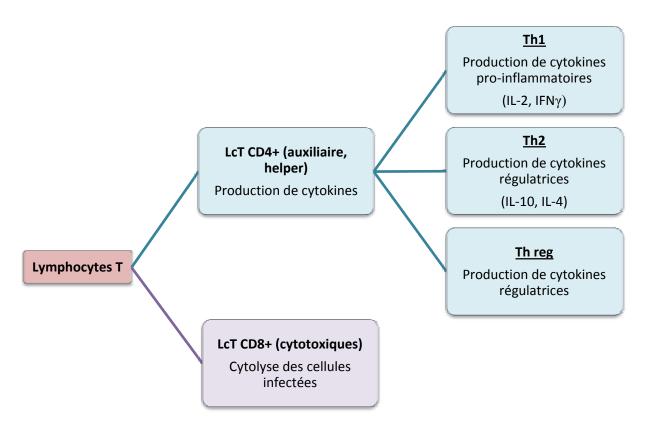
# D. La photochimiothérapie extracorporelle permet une régulation de la réponse immunitaire

La présentation des Ag pathogènes via les cellules dendritiques serait responsable d'une **régulation de la réponse immunitaire** pouvant être de deux ordres. En effet, dans le cas des clones tumoraux (par exemple, le lymphome cutané à cellules T), la PCE serait à l'origine d'une **modulation positive** de la réponse immunitaire (réponse cytotoxique). A l'inverse, dans le cas des clones allogéniques (par exemple dans la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)), la PCE entrainerait une **régulation négative** de la réponse immunitaire (induction d'une tolérance).

Cette modulation de la réponse immunitaire semble passer notamment par une restauration de la balance Th1/Th2. L'équilibre de la balance Th1/Th2 permet à l'organisme de faire prédominer la réponse immunitaire (Th1 ou Th2) la plus adaptée en fonction du type d'antigène à éliminer. En situations pathologiques, il peut donc être nécessaire de modifier la balance et de favoriser une réponse immunitaire plutôt qu'une autre. L'immunité s'adapte à la pathologie et les cellules dendritiques ont un rôle clé dans cette orientation<sup>45</sup>. Les lymphocytes Th1 et Th2 correspondent à des lymphocytes T CD4+, encore appelés auxiliaires ou helper (Th). Parmi les lymphocytes T CD4+, on distingue également les lymphocytes T régulateurs : Th reg (Figure 12). Les cellules dendritiques libèrent des cytokines dans l'environnement et c'est cette ambiance cytokinique qui va polariser une réponse immunitaire particulière et donc la différenciation Th1 ou Th2.

-

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> S. FANFANO. [En ligne]. Available: http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/immunite-et-vaccination/reponse-immunitaire/comprendre/immuniteinnee/cd-et-orientation-de-la-reponse-adaptative-version-bis. [Accès le 17/04/2016].



<u>Figure 12</u>: Les différentes populations de lymphocytes T: place des lymphocytes Th1, Th2 et Th reg (adapté de S. FANFANO).

Les Th1 favorisent une immunité cellulaire. On observera notamment une sécrétion d'IL-2 favorisant la cytotoxicité en stimulant les lymphocytes CD8+, une augmentation de la capacité de phagocytose des cellules présentatrices d'antigènes et une production de médiateurs pro-inflammatoires. Les Th2 quant à eux, seront impliqués dans une immunité humorale liée à la production d'anticorps. La lignée Th2 est donc plutôt adaptée à une réponse contre les pathogènes extra-cellulaires. Les lymphocytes Th reg ont pour rôle de réguler les réponses immunitaires et plus particulièrement de maintenir la tolérance immunitaire. Une rupture de cette tolérance entraine une expansion des lymphocytes T auto-réactifs pouvant être responsable d'apparition de maladies auto-immunes.

Chaque lignée va favoriser sa propre polarisation et inhiber la seconde.

A la suite de cette partie, nous allons essayer de mettre en exergue les différents mécanismes de modulation positive et négative de la réponse immunitaire, induits par la PCE, en prenant l'exemple de 2 maladies : le lymphome cutané à cellules T et la maladie du greffon contre l'hôte.

# 1. Activation de la réponse immunitaire : exemple du lymphome cutané à cellules T

Le lymphome cutané à cellules T (LCCT) est un cancer de la peau peu courant, faisant partie des lymphomes non hodgkiniens et représentant seulement 3% de ces derniers.

Il existe plusieurs types de LCCT dont essentiellement le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary. Le mycosis fongoïde affecte principalement la peau alors que dans le cas plus avancé du syndrome de Sézary, le sang est également touché.

Les résultats des études cliniques d'efficacité et de sécurité seront traités dans la partie IV. La photochimiothérapie extracorporelle : quelles applications cliniques et quelle efficacité ?

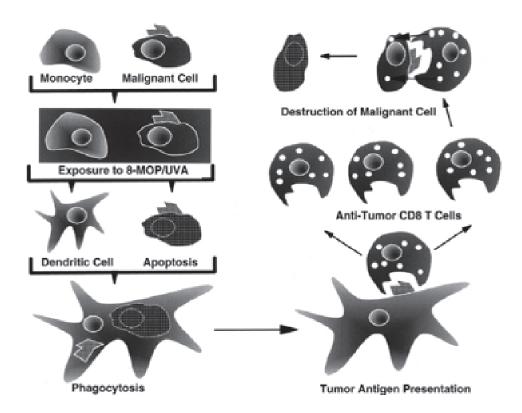
Le lymphome cutané à cellules T est caractérisé par une expansion clonale de lymphocytes T CD4+ malins dans le tissu cutané ainsi que dans le sang (dans le cas du syndrome de Sézary). Associé à cette expansion, un déséquilibre de la balance des réponses immunitaires Th1 et Th2 a également été remarqué, en faveur de la réponse Th2. En effet, chez les patients atteints d'un lymphome cutané à cellules T, une augmentation de la sécrétion de cytokines telles que les IL-4 et IL-5, une réduction de l'activité des cellules NK et de la cytotoxicité des lymphocytes T CD8+<sup>46</sup> ont été observées.

Di Renzo et ses collègues ont montré que la **PCE inversait le profil de la réponse immunitaire : Th2 vers Th1**, rééquilibrant ainsi la balance<sup>47</sup>. La réponse Th1 consiste en une augmentation de l'activité des lymphocytes cytotoxiques CD8+. Les cellules dendritiques matures présentent les Ag pathogènes aux lymphocytes CD8+ via leur CMH de classe I. Associée à des signaux de co-stimulation, cette présentation va permettre une activation des lymphocytes T CD8+, les rendant

<sup>47</sup> Di Renzo M. et al., «Extracorporeal photochemotherapy retores Th1/Th2 imbalance in patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma.» *Immunology*, vol. 92, n°11, pp. 99-103, 1997.

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup> Knobler et al., «Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis.» *JEADV*, vol. 28 suppl. 1, pp. 1-37, 2014.

spécifiquement cytotoxiques envers les clones malins de lymphocytes T CD4+ (Figure 13 <sup>48</sup>).



<u>Figure 13</u>: Mécanisme d'action de la photochimiothérapie extracorporelle, activation de la réponse immunitaire cytotoxique et destruction des clones malins de lymphocytes T.

Finalement, dans le cas des LCCT, la photochimiothérapie va permettre un rééquilibre de la balance immunitaire Th1/Th2 et permettre l'activation des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques menant à la lyse de cellules tumorales. On parle d'**immunomodulation positive** de la réponse immunitaire.

# 2. Inhibition de la réponse immunitaire : exemple de la maladie du greffon contre l'hôte

La maladie du greffon contre l'hôte (ou GvHD – Graft versus Host Disease) est une pathologie apparaissant parfois à la suite d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques chez un patient. Il s'agit d'une réaction des cellules

\_

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> Berger CL et al., «Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy.,» *Transfus Apher Sci*, vol. 26, n° %13, pp. 205-16, 2002.

compétentes du donneur contre les tissus de l'hôte<sup>49</sup>. Les lymphocytes T activés du donneur attaquent les cellules épithéliales du receveur conduisant à une atteinte de la peau (éruption cutanée, dermatite), du foie (hépatite, ictère) et du tractus gastro-intestinal (douleurs abdominales, diarrhée). 35 à 50% des patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques développent une GvHD aiguë et 50% de ces derniers finissent par présenter des manifestations de GvHD chronique. Par ailleurs, certains patients développent directement une GvHD chronique plusieurs années après le traitement.

Les résultats des études cliniques d'efficacité et de sécurité seront traités dans la partie IV. La photochimiothérapie extracorporelle : quelles applications cliniques et quelle efficacité ?

La physiopathologie de la GvHD aiguë est complexe et passe notamment par un déséquilibre de la balance immunitaire Th1/Th2, en faveur de Th1, par un processus en trois étapes<sup>50,51</sup>.

- 1) Le conditionnement standard pré-greffe, consistant en une chimiothérapie et permettant de minimiser les risques de rejet du greffon, va entraîner de nombreux dommages tissulaires. Ceux-ci vont générer des signaux de danger et une « tempête de cytokines » pro-inflammatoires, une augmentation de l'expression des CMH ainsi qu'une augmentation des molécules d'adhésion.
- 2) Les conséquences des dommages cellulaires vont favoriser la reconnaissance des allo-antigènes du receveur par les lymphocytes T du donneur. Cette reconnaissance va induire dans un second temps l'activation des cellules T du donneur. Les cytokines IL-2 et IFNγ vont favoriser la polarisation de l'immunité adaptative vers une réponse Th1, induisant ainsi la prolifération de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques dirigés contre les cellules du receveur.

<sup>50</sup> F. Heshmati et al., «Updating ECP action mechanisms.» *Transfusion and Apheresis Science*, vol. 50, pp. 330-9, 2014.

<sup>&</sup>lt;sup>49</sup> David JACOBSOHN, Georgia VOGELSANG, «opha.net» [En ligne]. Available: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\_Exp.php?Lng=FR&Expert=39812. [Accès le 17/04/2016].

<sup>&</sup>lt;sup>51</sup> M. de Carvalho Bittencourt et al., «Mécanismes de l'alloréactivité, des rejets de greffe.».

3) Les lymphocytes cytotoxiques ciblant les cellules du receveur, les tissus de ce dernier s'endommagent. Ainsi, une inflammation est maintenue et contribue à favoriser le processus pathologique de la GvHD.

Si la connaissance de la physiopathologie de la GvHD aiguë a récemment nettement progressée, celle de la GvHD chronique reste à définir<sup>52</sup>. Plusieurs hypothèses sont tout de même émises comme la persistance de cellules T alloréactives, un switch Th2-Th1 de la réponse immune, un échec du contrôle par les lymphocytes Th reg ou enfin un rôle plus important pour les lymphocytes B produisant des allo- et auto-anticorps contre les tissus du receveur conduisant à une inflammation chronique et produisant une fibrose dans les organes atteints.

En synthèse, les effets de la PCE sur la GvHD seraient de plusieurs ordres<sup>53</sup>.

Tout d'abord, il semblerait que l'injection de cellules apoptotiques modifierait l'environnement cytokinique (production d'IL-10 et diminution de la libération de cytokines pro-inflammatoires : IL-1 et  $\mathsf{TNF}\alpha$ ). Par ailleurs, les cellules apoptotiques aurait un effet suppresseur sur les cellules présentatrices d'antigènes.

La photochimiothérapie extracellulaire permettrait également un rééquilibre de la balance immunologique avec un switch Th1 vers Th2. Ainsi, l'expansion des clones Th2 et l'augmentation des cytokines de profil Th2 telles que l'IL-4 et l'IL-10, permettent une régulation négative de la polarisation Th1 et stoppent la réponse immunitaire cytotoxique de la GvHD.

Enfin, les lymphocytes Th reg joueraient aussi un rôle important. Ils seraient induits par contact avec les cellules dendritiques présentant les antigènes, dans un environnement cytokinique riche en IL-10 et TGFβ. Ainsi, d'une part les cellules T naïves, évoluant en Th reg, ne peuvent plus être polarisées en lymphocytes T effecteurs et, d'autre part, les lymphocytes Th reg en grand nombre permettraient d'inactiver les lymphocytes T effecteurs (Figure 14)<sup>54</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>52</sup> M. Mohty et N. Milpied., «Maladie chronique du greffon contre l'hôte.» *Correspondances en Onco-hématologie,* vol. 5, n°11, p. Editorial, 2010.

<sup>&</sup>lt;sup>53</sup> F. Heshmati et al., «Updating ECP action mechanisms.,» *Transfusion and Apheresis Science*, vol. 50, pp. 330-9, 2014.

<sup>&</sup>lt;sup>54</sup> E. Goussetis et al., «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*, vol. 46, pp. 203-209, 2012.

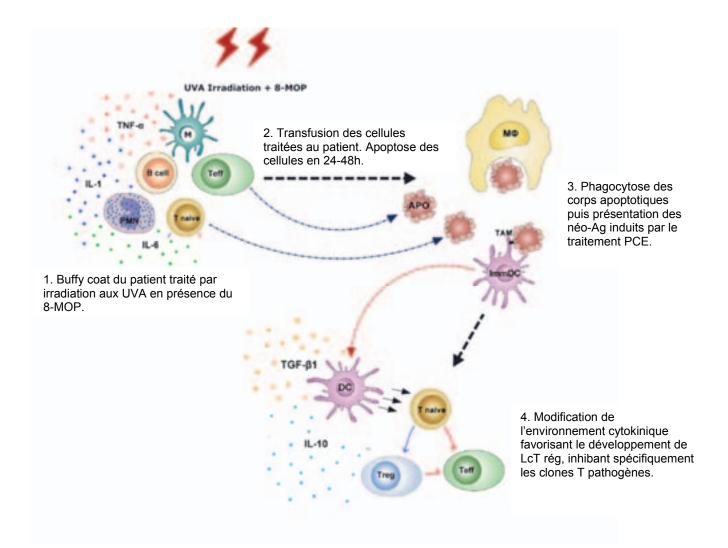


Figure 14 : Rôle des lymphocytes Th reg dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte.

Pour conclure sur cette troisième partie, même si le mécanisme d'action de la PCE reste incertain et couvert par de nombreuses zones d'ombres, quelques hypothèses ont pu être émises au fil du temps afin de tenter d'expliquer les différents effets de la thérapie. D'une façon générale, l'immunité induite contre les clones pathogènes de lymphocytes T permet d'expliquer les effets de la PCE dans l'ensemble de ces maladies. En effet, l'hypothèse d'immunomodulation des clones de lymphocytes T pathogènes expliquerait que cette technique soit efficace dans des pathologies du système immunitaire, que ce soit en situation autologue (lymphome, maladies autoimmunes) ou en situation allogénique (GVHD, greffes). Selon la pathologie, la technique d'induire cytotoxique permet ainsi une réponse ou régulatrice/tolérogène envers les pathogènes (

Figure 15).

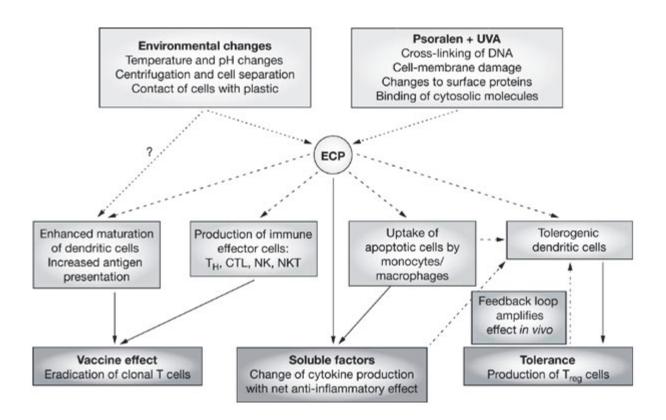


Figure 15: Mécanismes généraux de la photochimiothérapie extracorporelle<sup>55</sup>

La partie suivante, plus accès sur la clinique, nous permettra d'évaluer l'efficacité du traitement sur différentes pathologies immunitaires.

# IV. <u>La photochimiothérapie extracorporelle : quelles applications cliniques et quelle efficacité ?</u>

Aujourd'hui, le recours à la PCE est reconnu par la communauté scientifique dans le traitement de plusieurs pathologies : le lymphome cutané à cellules T, la maladie du greffon contre l'hôte et le rejet de transplantation d'organes. Cependant, actuellement, la seule indication approuvée par les autorités de santé (telles que la FDA - Food and Drug Administration : agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, et l'ANSM) est : « traitement palliatif des manifestations cutanées (placards, plaques étendues, érythrodermie) des lymphomes cutanés à cellules T (LCCT), uniquement chez des patients n'ayant pas répondu à d'autres formes de traitement ».

46

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup> Scott R Marshall, "Technology Insight: ECP for the treatment of GvHD—can we offer selective immune control without generalized immunosuppression?", *Nature clinical practice* – *oncology*, vol 3, No 6, pp. 302-314, 2006.

D'autres applications sont encore à l'étude : la maladie de Crohn, le lichen érosif muqueux, le diabète de type 1 et la sclérodermie systémique en font partis.

# A. Des applications avérées

## 1. Le lymphome cutané à cellules T

#### 1.1. Généralités

Le lymphome cutané à cellules T est un type de cancer majoritairement représenté par deux pathologies : le mycosis fongoïde et le syndrome de Sézary<sup>56</sup>. Le syndrome de Sézary correspond à la forme leucémique, avancée, du mycosis fongoïde.

Le lymphome cutané à cellules T est une pathologie chronique, rare et qui peut s'exprimer cliniquement de façons très différentes. Pour le mycosis fongoïdes ces manifestations correspondent à des macules, des plaques ou des tumeurs se situant le plus souvent au niveau du tronc, du pelvis et des extrémités proximales. Pour le syndrome de Sézary, les patients présentent typiquement une érythrodermie diffuse associée à une polyadénopathie.

Habituellement, le LCCT est diagnostiqué chez des adultes âgés de 40 à 60 ans et il semblerait que les hommes soient plus touchés que les femmes (ratio 2 : 1).

Les lymphomes cutanés ont une incidence annuelle estimée entre 0,4 et 0,5 pour 100 000 habitants. Le syndrome de Sézary est considéré comme étant une maladie rare : peu d'études cliniques sont donc disponibles.

La classification TNM (Tumor, Nodes, Metastases) permet d'évaluer le stade de n'importe quelle tumeur. « T » permet d'évaluer la taille de la tumeur, « N » concerne le statut ganglionaire et « M » la présence de métastase ou non. Cette classification a été reprise par l'International Society for Cutaneous Lymphomas pour stadifier le LCCT et a été adaptée afin de prendre en compte l'envahissement sanguin : « B » pour « Blood » (

Tableau 2). La classification TNMB mène à la définition de stades cliniques (du stade le plus précoce IA au plus avancé IVB) permettant alors d'adapter la prise en charge thérapeutique des patients (

47

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> HAS - service évaluation des actes professionnels, «Photochimiothérapie extracorporelle - Rapport d'évaluation» Mars 2010.

# Tableau 3)<sup>57</sup>.

Tableau 2 : Classification TNMB du Lymphome Cutané à Cellules T

Stados	TNMB	
T : Pea		
T1	iu	Macules, papules et/ou plaques <10 % de la surface corporelle
T2		Plaques ≥ 10 % de la surface corporelle
T3		Tumeur(s) de plus de 1 cm de diamètre
T4		Erythrodermie ≥ 80 % de la surface corporelle
N : Ga	nglions	
N0		Absence d'adénopathie clinique ; la biopsie n'est pas nécessaire
N1		Adénopathie(s) périphérique(s) ; histologie : Dutch grade 1 ou NCI LN0-2
	N1a	Clone négatif
	N1b	Clone positif
N2		Adénopathies périphériques ; histologie : Dutch grade 2 ou NCI LN3
	N2a	Clone négatif
	N2b	Clone positif
N3		Adénopathies périphériques cliniques ; histologie : Dutch grade 3-4 ou NCI LN4 ; clone positif ou négatif
Nx		Adénopathies périphériques avec absence de confirmation histologique
M : Or	ganes	•
MO		Absence d'envahissement viscéral
M1		Atteinte viscérale prouvée histologiquement et organe spécifié
B : Sai	ng	
B0		<5 % de lymphocytes atypiques dans le sang (cellules de Sézary)
	B0a	Clone négatif
	B0b	Clone positif
B1		>5 % de lymphocytes atypiques dans le sang
	B1a	Clone négatif
	B1b	Clone positif
B2		Cellules de Sézary >1000/mm³ avec clone positif

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> Elise Olsen et al., «Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer.» *Blood*, vol. 110, n°16, 2007.

<u>Tableau 3</u>: Stades cliniques des lymphomes cutanés à cellules T de type Mycosis fongoïde et Syndrome de Sézary

Stades	T	N	M	В
IA	1	0	0	0 - 1
IB	2	0	0	0 - 1
IIA	1 - 2	1 - 2, X	0	0 - 1
IIB	3	0 - 2, X	0	0 - 1
IIIA	4	0 - 2, X	0	0
IIIB	4	0 - 2, X	0	1
IVA <sub>1</sub>	1 - 4	0 - 2, X	0	2
IVA <sub>2</sub>	1 - 4	3	0	0 - 2
IVB	1 - 4	0 - 3, X	1	0 - 2

X : ganglion cliniquement anormal sans confirmation histologique ou incapacité de remplir totalement les critères histopathologiques.

Le pronostic du mycosis fongoïde est considéré comme bon quand il est diagnostiqué au stade précoce, c'est à dire quand la maladie est limitée à la peau. La survie à 5 ans est estimée entre 70 et 90% avec une médiane de survie de 10-12 ans.

Le syndrome de Sézary est quant à lui de mauvais pronostic. La survie à 5 ans est estimée entre 10 et 15% avec une médiane de survie à 3 ans.

Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement curatif, ni de traitement de référence. Plusieurs traitements sont utilisés et peuvent être classés en quatre catégories. Le but de ces thérapies étant de réduire les lésions cutanées et les prurits afin de soulager le patient et d'améliorer sa qualité de vie.

- Les traitements locaux superficiels :
  - o Corticostéroïdes
  - o Méclorétamine, armustine, caryolysine
  - Photothérapie, puvathérapie
- La radiothérapie : irradiation cutanée totale ou irradiation localisée
- Les modificateurs de la réponse biologique : rétinoïdes, cytokines, interféron,

interleukine 2, alemtuzumab...

- La chimiothérapie systémique : méthotrexate, gemcitabine, pentostatine et analogues de la purine, chimiothérapie d'association,
- Greffe de moelle osseuse/de cellules souches.

Dans le mycosis fongoïde, le choix thérapeutique est fonction du stade d'extension et du type de lésion. Dans le syndrome de Sézary, le traitement de première intention fait appel à l'interféron alpha, la photophérèse ou la mono chimiothérapie (méthotrexate).

# 1.2. Quelle efficacité de la photochimiothérapie extracorporelle dans le traitement du lymphome cutané à cellules T ?

L'utilisation de la PCE dans le traitement du lymphome cutané à cellules T date de 1987 avec Edelson. Il fut le premier à publier une étude montrant les effets prometteurs de la thérapie<sup>58</sup>.

Aujourd'hui, il n'existe pas d'étude clinique prospective, contre placébo et randomisée permettant d'évaluer l'impact de la PCE<sup>59</sup>. De plus, le LCCT étant une maladie orpheline, la mise en place d'études cliniques de haut niveau de preuve est difficile. En 2014, Knober *et al.* ont adapté le tableau de la déclaration de consensus britannique sur l'utilisation de la PCE dans le traitement des LCCT et GvHD. Ce nouveau tableau reprend l'ensemble des résultats d'études cliniques menées entre 1987 et 2007 (<u>Tableau 4</u>). Ces 34 études cliniques qui regroupent au total 857 patients, démontrent un taux de réponse global<sup>60</sup> de 63% (variant de 31 à 100%) qui

<sup>59</sup> Knobler et al., «Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis.» *JEADV*, vol. 28 suppl. 1, pp. 1-37, 2014.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>58</sup> Edelson R. et al., «Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy preliminary results.,» *N Engl J Med,* vol. 316, pp. 297-303, 1987.

Le taux de réponse global correspond au nombre de patients répondant complètement au traitement par PCE (score cutané = 0 sans manifestation sanguine périphérique ou lymphoadénopathie palpable) ainsi que le nombre de patients n'ayant qu'une réponse partielle : (i) amélioration du score cutané 50-99 % chez les patients au stade III sans manifestation périphérique sanguine, ratio CD4/CD8 normal et nombre de cellules de Sézary <5 %, (ii) amélioration du score cutané 50-99 % chez les patients avec manifestation périphérique sanguine avec réduction du ratio CD4/CD8>50 % ou avec normalisation ou réduction du nombre de cellules de Sézary >50 % ; (iii) amélioration du score cutané 50-99 % chez les patients au stade IVA avec réduction >50 % du nombre de nodules lymphoïdes palpables (>15 mm)) sur le nombre total de patients inclus dans l'étude.

est plus important en cas de lymphome cutané à cellules T érythrodermique. Le taux de réponse complète<sup>61</sup> moyen est de 20% (variant de 0% à 62%). Ce tableau récapitulatif permet de constater des grandes variations de réponse au traitement entre les patients atteints de lymphome cutané à cellules T. Ces différences d'efficacité peuvent notamment s'expliquer par le fait qu'il n'existait pas de consensus sur le protocole de traitement par photochimiothérapie. Les centres de thérapie prodiguent les soins et évaluent la réponse au traitement selon des protocoles qui leur sont propres. Depuis, la sélection des patients et le protocole thérapeutique ont évolué afin d'optimiser le traitement. Une proposition de définition des critères de réponses a également été émise<sup>62</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> Le taux de réponse complète correspond au nombre de patients répondant complétement au traitement par PCE (score cutané = 0 sans manifestation sanguine périphérique ou lymphoadénopathie palpable) sur le nombre total de patients inclus dans l'étude.

<sup>&</sup>lt;sup>62</sup> J.J. Scarisbrick et al., «UK consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host-disease.» British Journal of Dermatology, vol. 158, pp. 659-678, 2008.

<u>Tableau 4</u> : Résumé des études cliniques mesurant l'efficacité de la photochimiothérapie extracorporelle en monothérapie ou en combinaison d'autres thérapies dans le traitement du Lymphome Cutané à Cellules T.

	Patients (n)	OR	CR	PR	MR
Edelson et al. <sup>5</sup>	37 (erythrodermic 29)	73% (27/37) 83% (24/29)	24% (9/37)	35% (13/37)	14% (5/37)
Heald et al. 58	32 (erythrodermic 22)	NK 86% (19/22)	23% (5/22)	45% (10/22)	18% (4/22)
Nagatani et al.288	7	43% (3/7)	NK	NK	
Zic et al. <sup>290</sup>	20	55% (11/20)	25% (5/20)	30% (6/20)	
Koh et al. 291	34 (erythrodermic 31)	53% (18/34)	15% (5/34)	38% (13/34)	
Prinz et al. 290	17 (erythrodermic 3)	71% (12/17)	096 (0/17)	41% (7/17)	29% (5/17)
Duvic et al. <sup>293</sup>	34 (erythrodermic 28)	50% (17/34)	18% (6/34)	32% (11/34)	
Gottlieb et al. 60	28 (erythrodermic NK)	71% (20/28)	25% (7/28)	46% (13/28)	
Stevens et al. 254	17 (erythrodermic)	53% (9/17)	29% (5/17)	24% (4/17)	
Zic et al. <sup>61</sup>	20 (erythrodermic 3)	50% (10/20)	25% (5/20)	25% (5/20)	
Konstantinow and Balda <sup>296</sup>	12 (erythrodermic 6)	67% (8/12) 50% (3/6)	8% (1/12) 0% (0/6)	42% (5/12) 50% (3/6)	17% (2/12)
Miracco et al. <sup>296</sup>	7	88% (6/7)	14% (1/7)	7196 (5/7)	
Russell-Jones et al. 1947	19 (erythrodermic)	53% (10/19)	16% (3/19)	37% (7/19)*	
Vonderheid et al. <sup>298</sup>	36 (erythrodermic 29)	33% (12/36) 31% (9/29)	14% (5/36) 10% (3/29)	19% (7/36) 21% (6/29)	
Zouboulis et al. 2019	20	65% (13/20)	NK	NK	
Jiang et at. 300	25 (erythrodermic)	80% (20/25)	20% (5/25)	60% (15/25)	
Bisaccia et al. <sup>65</sup>	37	54% (20/37)	14% (5/37)	41% (15/37)	
Crovetti et al. 301	30 (erythrodermic 9)	73% (22/30) 66% (6/9)	33% (10/30) 33% (3/9)	40% (12/30) 33% (3/9)	
Wollina et al. 302	20	65% (13/20)	50% (10/20)	15% (3/20)	
Wollina et al. 64	14	50% (7/14)	29% (4/14)	21% (3/14)	
Bouwhuis et al. 303	55 SS	80% (44/55)	62% (34/55)	18% (10/55)	
Knobler et al. 304	20 (erythrodermic 13)	50% (10/20) 85% (11/13)	15% (3/20) 15% (2/13)	54% (7/13)	15% (2/13)
Suchin et al. 60	47	79% (37/47)	26% (12/47)	53% (25/47)	
Quaglino et al. 309	19	63% (12/19)	NK	NK	
De Misa et al. 306	10 (advanced SS)	60% (6/10)	10% (1/10)		
Rao et al. 107	16	44% (7/16)	NK	NK	
Gasova et al. 308	8 (2 with CTCL)	100% (2/2)	NK	NK	
Tsirigotis et al. <sup>51</sup>	5 (SS 2)	80% (4/5)	20% (1/5)	60% (3/5)	
Arulogun et al.52	13 (all SS; 12 erythrodermic)	62% (8/13)	15% (2/13)	46% (6/13)	
Booken et al. 63	12 (all SS)	33% (4/12)	0%6 (0/12)	33% (4/12)	
McGirt et al.54	21 (18 erythrodermic)	57% (12/21)	14% (3/21)	19% (4/21)	24% (5/21)
Quaglino et al.57	48 (all erythrodermic; 12 MF, 36 SS)	60% (29/48)	13% (5/48)	48% (23/48)	
Raphael et al. <sup>56</sup>	98 (all erythrodermic)	74% (73/98)	30% (29/98)	45% (44/98)	
Talpur et al.55	19 (all early-stage MF)	63% (12/19)	11% (2/19)	53% (10/19)	7

<sup>\*</sup>Combined PR and MR.

CR, complete response; MF, mycosis fungoides; MR, minor response (>25% improvement in skin scores); NK, not known; OR, overall response (CR + PR); PR, partial response (>50% improvement in skin scores); SS, Sézary syndrome.

# 1.3 Quelles sont les recommandations actuelles quant à l'utilisation de la PCE dans le cadre du traitement du LCCT ?

Un groupe d'experts de la photophérèse a émis en 2008, une déclaration de consensus sur l'utilisation de la PCE dans le traitement de lymphomes cutanés à cellules T et de la maladie chronique du greffon contre l'hôte<sup>63</sup>. Il y est établi que la PCE devait être considérée chez des patients souffrant d'un lymphome cutané à cellules T et remplissant les deux critères majeurs d'éligibilité ainsi qu'au moins un critère mineur listés ci-dessous.

### Critères majeurs :

- Une érythrodermie
- Un lymphome cutané à cellules T de stade III ou IVA

#### Critères mineurs :

- Clones de cellules T circulants
- Cellules de Sézary circulants (>10% des lymphocytes circulants)
- Ratio CD4+/CD8+ > 10

Des critères d'exclusion ont également été établis comme une sensibilité aux composés dérivés du psoralène tel que le 8-méthoxypsoralène (8-MOP).

En 2010, la HAS a émis un rapport d'évaluation technologique dans lequel elle conclue que, selon l'analyse de la littérature, le PCE devrait être utilisée comme une thérapie adjuvante, en complément des stratégies thérapeutiques habituelles<sup>64</sup>.

Le résumé des caractéristiques du 8-MOP de Thérakos (UVADEX®) précise que celui-ci doit être employé conjointement au Système de Photophérèse THERAKOS CELLEX® ou UVAR® XTS<sup>TM</sup> dans le traitement palliatif des manifestations cutanées (placards, plaques étendues, érythrodermie) des lymphomes cutanés à cellules T (CTCL) au stade avancé (T2-T4), **uniquement chez des patients n'ayant pas** 

<sup>&</sup>lt;sup>63</sup> J.J. Scarisbrick et al., «UK consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host-disease.,» *British Journal of Dermatology,* vol. 158, pp. 659-678, 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>64</sup> HAS - service évaluation des actes professionnels, «Photochimiothérapie extracorporelle - Rapport d'évaluation» Mars 2010.

**répondu à d'autres formes de traitement** (puvathérapie, corticoïdes systémiques, caryolysine, interféron alpha).

En revanche, la guideline sur l'utilisation de la PCE publiée dans le Journal de l'Académie Européenne de Dermatologie et Vénéréologie stipule que la PCE peut être indiquée **en 1**ère **ligne** de traitement pour les stades érythrodermiques IIIA ou IIIB ou pour les stades IVA1-IVA2<sup>65</sup>.

Le protocole thérapeutique recommandé consiste en un traitement initiatique d'un cycle (c'est-à-dire sur deux jours consécutifs) toutes les 2 semaines puis toutes les 3 à 4 semaines pendant 6 mois. Au bout de 3 mois, une évaluation intermédiaire de la réponse est réalisée. Le traitement doit tout de même être poursuivi jusqu'à 6 mois avant de conclure sur son efficacité.

Lorsque la réponse maximale a été atteinte, la fréquence de traitement est diminuée avant d'être stoppée.

### 2. La maladie du greffon contre l'hôte

## 2.1. <u>Généralités</u>

La maladie du greffon contre l'hôte (ou GvHD – Graft versus Host Disease) est une complication pouvant survenir à la suite d'une greffe de cellules souches hématopoïètiques allogéniques. Il existe deux sortes de GvHD :

- la GvHD aiguë, qui affecte typiquement la peau (éruption cutanée, dermatite),
   le foie (hépatite, ictère) et le tractus gastro-intestinal (douleurs abdominales,
   diarrhée). En fonction de ces atteintes, la GvHD aiguë est stadifiée de l
   (légère) à IV (risque de mortalité) (
- Tableau <u>5</u>). Elle survient chez le tiers à la moitié des personnes ayant reçu une allogreffe, entre 2 et 4 semaines après la greffe.
- la GvHD chronique survient habituellement 100 jours après le traitement mais peut se manifester plus d'un an après et faire suite à une GvHD aiguë. Elle touche jusqu'à 60% des receveurs d'une allogreffe. Le tableau clinique est

54

<sup>&</sup>lt;sup>65</sup> Knobler et al., «Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis.» JEADV, vol. 28 suppl. 1, pp. 1-37, 2014

plus hétérogène que la GvHD aiguë. La pathologie mime une variété de maladies auto-immunes.

La prise en charge de la GvHD consiste le plus souvent en un traitement préventif et curatif à base d'immunosuppresseurs (corticostéroïdes, méthotrexate, cyclosporine, tacrolimus). La prise en charge inclue également un traitement des infections en cas de GvHD cutanée et une nutrition adaptée en cas de GvHD gastro-intestinale<sup>66,67</sup>.

Tableau 5 : Stades de la GvHD aiguë

Stade	Description	
I (légère)	Eruption cutanée qui couvre moins de 25% du corps	
II (modérée)	Eruption cutanée qui couvre plus de 25% du corps	
	Légers troubles du foie et de l'intestin	
III (grave)	Rougeur de la peau généralisée	
	Troubles modérés du foie et de l'intestin	
IV (met la vie en danger)	Ampoules et desquamation	
	Troubles graves du foie et de l'intestin	

# 2.2. <u>Quelle efficacité de la photochimiothérapie extracorporelle dans le</u> traitement de la maladie du greffon contre l'hôte

Environ 25% des patients atteints de GvHD résistent aux corticostéroïdes, malgré une intensification des doses. Aucun consensus n'a été émis aujourd'hui sur une thérapie de seconde ligne et les approches actuelles consistent en une immunosuppression augmentée. La photochimiothérapie trouve sa place dans le traitement de la GvHD du fait de sa cible différente et plus sélective de la maladie : les lymphocytes Treg. Ainsi, la PCE n'entraine pas d'immunosuppression généralisée à l'inverse des immunosuppresseurs aujourd'hui utilisés.

<sup>&</sup>lt;sup>66</sup> «Société canadienne du cancer,» [En ligne]. Available: http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/stem-cell-transplant/side-effects-of-stem-cell-transplant/graft-versus-host-disease-gvhd/?region=qc. [Accès le 17/04/2016].

<sup>&</sup>lt;sup>67</sup> D. Jacobsohn et al., «Orpha.net,» 2007. [En ligne]. Available: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\_Exp.php?Lng=FR&Expert=39812. [Accès le 17/04/2016].

La GvHD est une maladie rare. La population cible est donc faible ce qui entraine des difficultés pour la mise en place d'études cliniques de haut niveau de preuve. Nous allons tout de même présenter les principales études issues de la littérature afin d'avoir un aperçu de l'efficacité de la PCE dans le cadre de la GvHD aiguë puis chronique.

#### Evaluation de l'efficacité de la PCE dans le cadre de la GvHD aiguë :

Une publication récente reprend les quelques essais réalisés chez des patients atteints de GvHD aiguë, résistants aux corticostéroïdes et traités par PCE<sup>68</sup>. Douze études ont été analysées et résumées en un tableau comparatif (

Tableau <u>6</u>). Au total, 340 patients sont représentés. On constate que le taux de réponse global varie de 65% à 100% et la survie globale moyenne est de 57% (42%-87%). L'efficacité de la PCE semble plus importante dans le traitement des troubles cutanés de la GvHD avec un taux de réponse complète de 81% (176/218), puis dans le traitement des troubles gastro-intestinaux de la GvHD avec un taux de réponse complète de 62% (66/106) et enfin dans le traitement des troubles hépatiques de la GvHD avec un taux de réponse complète de 57% (54/95). Le Tableau 6 permet aussi d'observer qu'une partie des études a été réalisée chez la population pédiatrique et que cette dernière répond tout aussi bien au traitement.

Il faut cependant être prudent lors de la lecture de ce tableau, car il est issu d'une méta-analyse présentant principalement des études rétrospectives. Le niveau de preuve des conclusions qui peuvent en être tirées est donc assez faible.

<u>Tableau 6 :</u> Résultats des études d'efficacité de la PCE chez des patients atteints de GvHD aiguë et résistants aux corticostéroïdes

Study type	No. of patients	Overall response (%)	Overall survival (%)	CR skin no (%)	CR liver no (%)	CR gut no (%)
Phase I/II	59	70%	47%	47/57 (82%)	14/23 (61%)	9/15 (60%)
Retrospective	57	66%	60%			
Prospective*	50	68%	44%	39/47 (83%)	16/24 (67%)	8/11 (73%)
Retrospective	34	65%	51%	34	9	13
Retrospective*	33	75%	55%	27/33 (82%)	9/15 (60%)	15/20 (75%)
Retrospective	23	52% (CR)	48%	15/23 (65%)	3/11 (27%)	8/20 (40%)
Retrospective*	21	90%	43%	81%	67%	55%
Retrospective*	15	100%	87%	12/13 (93%)	1/1 (100%)	10/14 (71%)
Retrospective*	15	66%	63%	13/14 (93%)	5/7 (71%)	6/10 (60%)
Pilot	12	75%	42%	8/12 (67%)	0/2 (0%)	2/5 (40%)
Prospective*	12	83%	75%	9/10 (90%)	5/9 (56%)	5/6 (83%)
Phase I/II*	9	77%	67%	6/9 (67%)	1/3 (33%)	3/5 (60%)

Abbreviations: no = number, CR = complete response.
\* Indicates an exclusively pediatric publication.

<sup>&</sup>lt;sup>68</sup> C. L. Kitko et al., «Extracorporeal photopheresis in prevention and treatment of acute GVHD.» *Transfusion and Apheresis Science*, n°152, pp. 151-156, 2015.

Il est à noter qu'aujourd'hui, des essais prometteurs sont en cours afin de déterminer l'efficacité d'un traitement prophylactique de la GvHD aigüe, avant ou juste après la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

#### Evaluation de l'efficacité de la PCE dans le cadre de la GvHD chronique :

Dans le cas des GvHD chroniques, la revue *Transfusion and Apheresis Science* publie également une revue des études évaluant le rôle de la PCE<sup>69</sup>. Quatorze études sont analysées ainsi que deux revues d'études et sont résumées dans le Tableau 7.

<u>Tableau 7</u>: Résumé des études cliniques (>20 patients) évaluant le rôle de la photochimiothérapie extracorporelle dans le traitement de la GvHD chronique chez les populations adulte et pédiatriques.

	N	Response rates (%)			
		Overall	Cutaneous	Extracutaneou	
Randomized controlled trial					
Flowers et al., 2008	48		40	11-53	
Prospective studies					
Seaton et al., 2003	28		48	0-36	
Foss et al., 2005	25	64	60	0-46	
Greinix et al., 2011	29		31	42-100	
Retrospective studies					
Apisamthanarax et al., 2003	32	56	56		
Messina et al., 2003	44	73 78 61	55	60	
Rubegni et al., 2005	32	78	100	60-100	
Couriel et al., 2006	71	61	59	54-71	
Jagasia et al., 2009	43	88			
Perotti et al., 2010	23	70	83	75-100	
Dignan et al., 2012	82	79	100	100	
Del Fante et al., 2012	102	88 70 79 81 57			
Tsirigotis et al., 2012	58 32	57	60	0-67	
Hautmann et al., 2013	32	44	59	33-100	
Systematic reviews					
Abu-Dalle et al., 2014	79	64	71	12-63	
Malik et al., 2014	595	64	74	48-72	

Ce tableau permet d'observer un taux de réponse global moyen de 68% (44%-88%). Concernant l'efficacité sur les formes cutanées de GvHD chronique, les taux de réponses sont relativement bons. A l'inverse, les formes viscérales de GvHD chroniques répondent de façon plus hétérogène à la PCE avec des taux variant de 0% à 100% selon les études.

Il est a noté que parmi les 14 études comparées dans ce tableau, une seule est contrôlée et randomisée. La comparaison et l'évaluation de ces données semblent difficiles au vu de plusieurs facteurs. Tout d'abord, la majorité des études réalisées

<sup>&</sup>lt;sup>69</sup> V. Radojcic et al., «The role of extracorporeal photopheresis in chronic graft-versus-host disease.» *Transfusion and Apheresis Science,* n°152, pp. 157-161, 2015.

ne sont pas de haute qualité statistique et manquent de robustesse<sup>70</sup>. Les modalités de traitement de la GvHD chronique par la PCE varient d'une étude à une autre. Enfin, les définitions même de chronicité de GvHD ou de critères de réponse au traitement ne sont pas harmonisées et amènent à des conclusions difficilement comparables.

# 2.3 Quelles sont les recommandations actuelles quant à l'utilisation de la PCE dans le cadre du traitement de la GvHD ?

### Recommandations pour la GvHD chronique

La déclaration de consensus de 2008 propose des critères d'inclusion et d'exclusion pour le traitement de la GvHD chronique par la PCE<sup>71</sup>. Cette dernière est notamment recommandée en deuxième ligne de traitement, après échec des corticostéroïdes ou en cas de dépendances aux corticostéroïdes. Le protocole thérapeutique proposé est d'un cycle (c'est-à-dire sur deux jours consécutifs) toutes les deux semaines.

La HAS propose quant à elle 1 à 2 séances par semaine pendant 3 mois, suivi d'un traitement d'entretien avec maintien ou espacement progressif. En cas de progression ou d'absence totale de réponse à 3 mois, le traitement doit être interrompu<sup>72</sup>.

# Recommandations pour la GvHD aiguë

Dans le cas de la GvHD aiguë, la déclaration de consensus de 2008 n'émet pas de recommandation. Cependant, la guideline sur l'utilisation de la PCE publiée en 2014 répond à la nécessité d'harmonisation des pratiques dans l'indication GvHD aiguë<sup>73</sup>. A ce titre, elle propose une initiation de traitement par PCE en cas de non réponse

To La robustesse est un élément statistique qui permet d'apprécier la fiabilité et la résistance d'une méthode d'étude à des petites variations de paramètres, dans des conditions d'usage de routine. Une bonne robustesse laisse présager de la qualité d'une étude et de son niveau de preuve.

<sup>&</sup>lt;sup>71</sup> J.J. Scarisbrick et al., «UK consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graft-versus-host-disease.» *British Journal of Dermatology*, vol. 158, pp. 659-678, 2008.

<sup>&</sup>lt;sup>72</sup> HAS - service évaluation des actes professionnels, «Photochimiothérapie extracorporelle - Rapport d'évaluation» Mars 2010.

<sup>&</sup>lt;sup>73</sup> Knobler et al., «Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis.» *JEADV*, vol. 28 suppl. 1, pp. 1-37, 2014.

aux corticostéroïdes dosés à 2mg/kg/j (donc en traitement de seconde intention), 2 à 3 traitements par semaine avec arrêt de la procédure lorsque le patient atteint une réponse complète, ainsi qu'une évaluation de la réponse à la thérapie toutes les semaines et prenant en compte la qualité de vie du patients, du fait de morbidités multiples.

# 3. Le rejet de transplantation d'organes

La photochimiothérapie extracorporelle est également reconnue dans la prévention des rejets d'organes à la suite d'une transplantation. L'application la plus développée dans ce domaine correspond à la prévention des rejets aigus de transplantation cardiaque, touchant 25 à 40% des receveurs au cours de la première année<sup>74</sup>. Par ailleurs, les vasculopathies liées aux greffes cardiagues allogéniques représentent la complication la plus importante à long terme chez ces patients. Les effets de la PCE sont très vite étudiés dans la prévention de complications des transplantations cardiaques. Dès 1992, des résultats préliminaires montrent un intérêt de la thérapie selon un protocole de 2 à 4 traitements. En 1998, la première étude multicentrique et randomisée est publiée<sup>75</sup>. Elle évalue l'utilisation prophylactique de la PCE en complément d'une trithérapie immunosuppressive, chez des patients venant de recevoir une transplantation cardiaque. Après 6 mois, les patients traités par une trithérapie immunosuppressive et PCE montrent une diminution significative des épisodes de rejets aigus par rapport aux patients traités uniquement par trithérapie immunosuppressive (Figure 16). Dans le même temps, cette étude a également permis de rassurer sur le risque infectieux en démontrant une absence d'augmentation de l'incidence des infections associées à la PCE.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>74</sup> Knobler et al., «Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis.» JEADV, vol. 28 suppl. 1, pp. 1-37, 2014.

<sup>&</sup>lt;sup>75</sup> ML. Barr et al., «Photophoresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. Photopheresis Transplantation Study Group.» *N Engl J Med,* vol. 339, pp. 1744-51, 1998.

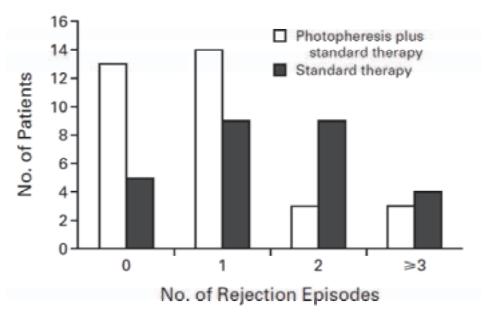


Figure 16 : Résultats de la première étude multicentrique et randomisée<sup>76</sup>.

Outre une utilité dans la prévention des rejets de transplantations cardiaques, des études évaluant l'efficacité de la PCE dans la prévention des rejets de transplantations pulmonaires, rénales et hépatiques ont également montré des résultats encourageants<sup>77,78</sup>. Cependant, ces études pourraient être améliorées d'un point de vue robustesse via notamment un nombre de patients traités plus important. De plus, les traitements immunosuppresseurs associés à la PCE varient entre les différentes études cliniques, compliquant les comparaisons des résultats.

Aujourd'hui, il n'existe pas de recommandation claire quant à la sélection des patients, le protocole thérapeutique ou le monitoring des patients traités.

La HAS propose d'indiquer la PCE comme thérapie adjuvante, en complément des stratégies thérapeutiques habituelles, dans le cas de transplantation d'organes : 2 séances par semaine pendant 4 semaines puis 1 séance par semaine en cas de rejet aiguë. Le traitement est administré pendant 3 mois et jusqu'à plus de 6 mois

<sup>77</sup> C. Perrotti et al., «A concise review on extracorporeal photochemotherapy: where we began and where we are now and where are we going!» *Transfusion and Apheresis Science*, 2015.

<sup>&</sup>lt;sup>76</sup> ML. Barr et al., «Photophoresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. Photopheresis Transplantation Study Group.» *N Engl J Med,* vol. 339, pp. 1744-51, 1998.

<sup>&</sup>lt;sup>78</sup> HAS - service évaluation des actes professionnels, «Photochimiothérapie extracorporelle - Rapport d'évaluation» Mars 2010.

dans le cas de la greffe pulmonaire (délai minimum pour observer les premiers résultats).

### B. Des indications potentielles pour la PCE

En dehors des indications les plus reconnues par les praticiens et citées ci-dessus, la PCE invite, de par son mécanisme d'action, à s'interroger quant à son intérêt dans de nombreuses autres pathologies mettant en jeu le système immunitaire, comme la maladie de Crohn (1.), le diabète de type 1 (2.), le lichen érosif muqueux (3.), ou la sclérodermie systémique (4.).

#### 1. La maladie de Crohn

La maladie de Crohn, est une maladie inflammatoire chronique pouvant toucher l'ensemble du système digestif (de la bouche à l'anus), responsable de douleurs abdominales et de diarrhées ainsi que parfois, de saignements rectaux, d'une perte de poids et de fièvre<sup>79</sup>. Elle fait partie de la classe des MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) qui comprend également la recto-colique hémorragique. La maladie de Crohn peut débuter à tout âge mais apparaît le plus souvent chez des personnes de 13 à 30 ans. En France, cette pathologie touche 1 personne sur 1000 et l'incidence est de 5 pour 100 000 habitants par an<sup>80</sup>.

L'étiologie de la maladie de Crohn n'est pas tout à fait déterminée. Plusieurs facteurs ont été décrits tels que des facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires. D'un point de vue immunitaire, en situation normale, les antigènes commensaux ne génèrent pas de réponse forte. En effet, ces antigènes sont naturellement présents dans le tube digestif et un équilibre de la balance immunitaire permet leur tolérance. Dans le cadre de la maladie de Crohn, il existe une anomalie de régulation de la réponse immunitaire au niveau de la muqueuse digestive. La balance penche en faveur d'une réaction immunitaire, dirigée contre des éléments de la flore intestinale. De nombreuses cytokines sont alors libérées (IFNγ, IL-2, IL-6, IL-12, IL-23, IL-18, TNFα), et participent à l'amplification et à la localisation de la réponse inflammatoire. C'est pourquoi la base des traitements conventionnels porte sur une diminution de

<sup>&</sup>lt;sup>79</sup> «Maladie de Crohn.eu» [En ligne]. Available: http://maladiedecrohn.eu/. [Accès le 17/04/2016].

<sup>&</sup>lt;sup>80</sup> HAS / Service des affections de longue durée et accords conventionnels, «Guide -Affection de longue durée : Maladie de Crohn» 2008.

l'action du système immunitaire en ciblant la réaction inflammatoire intestinale. Ils comprennent:

- des dérivés aminosalicylés (sulfasalazine, mésalazine),
- des corticoïdes (prednisone, prednisolone, budésonide),
- des immunosuppresseurs utilisés en cas de corticodépendance (azathioprine, méthotrexate),
- des biothérapies comme les anticorps anti TNFα (infliximab, adalimumab)

Cependant ces traitements ne sont pas la panacée. Les dérivés aminosalicylés sont peu efficaces. Les corticoïdes ne sont pas exempts d'effets indésirables et peuvent entrainer une dépendance. Les immunosuppresseurs sont responsables quant à eux, d'effets indésirables importants voire graves et constituent une porte d'entrée pour les infections opportunistes. Enfin, certains patients semblent échapper à l'efficacité des biothérapies.

Suite à des essais peu prometteurs de plasmaphérèses et de leucaphérèses pour le traitement de la maladie de Crohn, des études ont été réalisées avec la PCE. En 2001, parmi 10 patients corticodépendants, 8 ont eu une réponse clinique et 4 sont entrés en rémission suite au traitement par PCE<sup>81</sup>. En 2013, 31 patients en rémission clinique mais corticodépendants ont subi des séances de PCE. Après 24 semaines de traitement, 22.6% des patients ont pu arrêter les corticoïdes tout en maintenant leur rémission clinique et 65% des patients ont pu diminuer la dose des corticoïdes de plus de 50% avec maintien de la rémission<sup>80</sup>. Il est cependant à noter que ces études ont été réalisées en open-label, sans randomisation et contrôle contre placebo. Des essais complémentaires devraient alors être mis en place afin de confirmer ces résultats encourageants.

En 2014, une recommandation de protocole de traitement a été émise dans le Journal de l'Académie Européenne de Dermatologie et Vénéréologie. Il est fait mention d'un cycle de 2 traitements toutes les 2 semaines pendant 12 à 24 semaines<sup>82</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>81</sup> Reinisch W et Al., «Extracorporeal photopheresis (ECP) in patients with steroiddependent Crohn's disease: a prospective pilote study.» Aliment Pharmacol Ther, n°115, pp. 1313-1322, 2001.

<sup>&</sup>lt;sup>82</sup> Knobler et al., «Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis.» JEADV, vol. 28 suppl. 1, pp. 1-37, 2014.

### 2. Le lichen érosif muqueux

Le lichen érosif muqueux est une dermatose due à une suractivation non expliquée du système immunitaire. Cette maladie douloureuse affecte les muqueuses de la bouche, de l'œsophage (dont la gorge) ainsi que de la région ano-génitale et peut parfois se transformer en carcinome. Très invalidante pour les personnes qui en souffrent, le traitement est difficile et plutôt palliatif que curatif<sup>83</sup>. Le but est d'atténuer la douleur grâce à une corticothérapie locale (voire systémique) avec de puissants dermocorticoïdes tels que le clobétasol, et de prévenir les complications cicatricielles. 30% des patients traités par un dermocorticoïde développent une candidose buccale. L'apparition de celle-ci peut être prévenue par un antifongique comme le miconazole. En seconde intention, des immunosuppresseurs (tacrolimus, pimécrolimus ou sirolémus) peuvent être administrés mais les effets indésirables sont plus importants et ceux-ci peuvent, au long cours, favoriser la survenue de cancers cutanés ou de lymphomes ou la transformation maligne des lichens muqueux et génitaux<sup>84</sup>.

D'un point de vue physiopathologique, le lichen érosif muqueux correspond à une cytotoxicité des lymphocytes T CD8+ sur les kératinocytes basaux. L'efficacité démontrée de la PCE dans le traitement des phases aiguës de la maladie de la réaction du greffon contre l'hôte et la similitude immunohistochimique de ces deux pathologies ont poussé les cliniciens à réaliser des essais thérapeutiques dans le cadre du lichen érosif muqueux.

En 2008, A.-S. Marchesseau-Merlin *et Al.* rapportaient 2 cas de lichen érosif bucal, résistants aux corticoïdes et traités avec succès par PCE : un homme âgé de 61 ans et une fille de 17 ans.

Le protocole de traitement pour le 1<sup>er</sup> cas était de 2 séances par semaines pendant 5 semaines, puis 1 séance par semaine pendant 8 semaines, puis 1 séance tous les 15 jours pendant 12 semaines, puis 1 séance par mois pendant 3 mois, puis 1 séance tous les 2 mois sans reprise du traitement corticoïdes ni adjonction d'immunosuppresseurs.

\_

<sup>83 «</sup>www.chochrane.org,» [En ligne]

<sup>&</sup>lt;sup>84</sup> B. Delisle, «http://lemedecinduquebec.org/archives/2014/4/3-le-lichen-plan-des-muqueuses/» 2014. [En ligne]. [Accès le 17/04/2016].

Le protocole de traitement pour le 2<sup>ème</sup> cas était d'une séance par semaine pendant 12 semaines, puis 1 séance tous les 15 jours pendant 20 semaines, puis 1 séance par mois.

A partir de la 9<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> séance respectivement, les patients notaient une amélioration des symptômes, leur permettant notamment de retrouver progressivement une alimentation normale et de diminuer les traitements antalgiques (<u>Figure 17</u>: Fille de 17 ans atteinte d'un lichen érosif bucal (langue et lèvres), avant photochimiothérapie extracorporelle (a) et après 29 séances de traitement par photochimiothérapie extracorporelle (b).)<sup>85</sup>.



<u>Figure 17</u>: Fille de 17 ans atteinte d'un lichen érosif bucal (langue et lèvres), avant photochimiothérapie extracorporelle (a) et après 29 séances de traitement par photochimiothérapie extracorporelle (b).

En 2014, une recommandation a été émise dans le Journal de l'Académie Européenne de Dermatologie et Vénéréologie quant à l'utilisation de la PCE dans le

64

<sup>&</sup>lt;sup>85</sup> A.-S. Marchesseau-Merlin et Al., «La photophérèse : une alternative thérapeutique aux corticoïdes pour le lichen érosif muqueux corticorésistant.» *Annales de dermatologie et de vénérologie*, n°1135, pp. 209-212, 2008.

traitement du lichen érosif muqueux<sup>86</sup>. L'ECP pourrait représenter une alternative thérapeutique pour les lichens érosifs muqueux récalcitrants aux autres traitements classiques (une utilisation en première ligne n'est donc pas recommandée).

Le protocole de traitement proposé consiste en une phase d'initiation d'un cycle de 2 traitements toutes les 2 semaines pendant 12 semaines, puis toutes les 4 semaines de la 12<sup>ème</sup> à la 24<sup>ème</sup> semaine pour atteindre la réponse complète. Puis, le traitement doit être diminué progressivement en fonction de la réponse clinique.

### 3. Le diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une pathologie dont l'incidence ne cesse de progresser dans le monde. Elle représente 10% des cas de diabètes et touche, en France, 13,5 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. La moitié des cas se déclarent avant l'âge de 20 ans et son apparition est de plus en plus précoce. Comme le lichen érosif muqueux, le diabète de type 1 est une maladie auto-immune. L'élévation prolongée du taux de glucose dans le sang est due à la destruction des cellules du pancréas spécialisées dans la production d'insuline : les cellules bêta des îlots de Langherans<sup>87</sup>. Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ sont impliqués dans ce mécanisme en reconnaissant les cellules bêta comme étant des cellules du non-soi à éliminer. Les symptômes de la maladie n'apparaissent qu'une fois 80% des cellules bêta détruites.

Plusieurs essais d'immunothérapies ont été réalisés chez les patients atteints de diabète de type 1 en vue de préserver la fonction des cellules bêta. Malheureusement les résultats se sont avérés peu probants en termes de rapport bénéfices/risques. Afin de diminuer les effets indésirables dus à une immunosuppression, l'idée d'utiliser la PCE a émergé. En effet, celle-ci permet une modulation du système immunitaire et entraine moins d'effets secondaires qu'une immunosuppression<sup>88</sup>.

-

<sup>&</sup>lt;sup>86</sup> Knobler et al., «Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis.,» *JEADV*, vol. 28 suppl. 1, pp. 1-37, 2014.

<sup>&</sup>lt;sup>87</sup> Pr Christian Boitard, «Diabète de type 1 (DID,» Inserm, [En ligne]. Available: http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-1-did. [Accès le 17/04/2016].

<sup>&</sup>lt;sup>88</sup> Knobler et al., «Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis.,» *JEADV*, vol. 28 suppl. 1, pp. 1-37, 2014.

En 2001, J. Ludvigsson *et al.* publient les résultats d'un essai clinique (randomisé et en double aveugle) évaluant les effets de la PCE versus placebo dans le traitement du diabète de type 1 nouvellement diagnostiqué, au sein d'une population pédiatrique<sup>89</sup>. Dans cette étude, 49 patients atteints de diabète de type 1 ont été inclus. Parmi ceux-ci, 40 sont allés au bout de l'étude et ont été suivis pendant 3 ans. 19 ont reçu un traitement par PCE et les 21 restants ont reçu un placebo. Au cours de cette étude, les quantités de peptide C urinaires et sanguines ont été mesurées (reflétant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langherans). Il a été démontré que chez les patients sous PCE, les concentrations urinaires et sanguines en peptide C étaient plus importantes que dans le groupe placebo. La sécrétion d'insuline par les cellules β était donc plus importante. De plus, la dose insuline/poids, nécessaire pour atteindre un taux cible d'hémoglobine glyquée (HbA1c) était moins importante chez les patients traités par PCE (bien que le taux d'hémoglobine glyquée était identique dans les deux groupes). Enfin, d'un point de vue sécurité, le traitement était bien toléré par les jeunes patients.

Aujourd'hui, les données scientifiques ne permettent pas d'émettre des recommandations d'utilisation de la PCE dans le cadre du DT1. Cette utilisation devrait se faire dans le cadre d'études cliniques au design robuste afin d'obtenir des résultats de bon niveau de preuve.

### 4. La sclérodermie systémique

La sclérodermie systémique est une maladie rare du tissu soutenant les organes (tissu conjonctif) et des petites artères (artérioles) dont la principale caractéristique est un durcissement de la peau. Bien que les lésions cutanées soient les plus évidentes, les poumons, le tube digestif, le cœur, les articulations, le rein peuvent également être atteints ; raison pour laquelle on parle de sclérodermie systémique.

En France, environ 8000 personnes sont concernées par cette maladie dont 4 femmes pour 1 homme environ<sup>90</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>89</sup> J.Ludvigsson et Al., «Photopheresis at onset of type 1 diabetes: a randomised, double blind, placebo controlled trial.,» *Arch Dis Child*, n° %185, pp. 149-154, 2001.

<sup>90</sup> http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC Exp.php?Lng=FR&Expert=90291

Le phénomène de Raynaud est souvent le premier signe de la maladie. Les autres signes apparaissent habituellement quelques mois plus tard dans la forme cutanée diffuse et quelques années plus tard dans la forme cutanée limitée. Dans la forme cutanée limitée, l'atteinte cutanée est limitée aux mains, visage, pieds et avant-bras alors que dans la forme cutanée diffuse elle se généralise rapidement.

Des complications mettant en jeu le pronostic vital peuvent apparaître, en particulier une fibrose pulmonaire et, moins souvent, une hypertension artérielle pulmonaire.

La sclérodermie systémique est une maladie auto-immune au cours de laquelle des fibres de collagène s'accumulent au niveau du tissu conjonctif, venant perturber son architecture et entrainant différentes manifestations cliniques.

Cette « cicatrisation excessive » est la conséquence d'une réaction inflammatoire inadaptée.

Des facteurs génétiques et environnementaux (silice, solvants, hydrocarbures...) ont été décrits comme pouvant être responsables de l'apparition de la maladie. Une fois initié, le processus pathogénique aboutit à un dysfonctionnement conjoint des fibroblastes, des cellules endothéliales et des cellules du système immunitaire. Une implication des lymphocytes T et lymphocytes B a été décrite ainsi qu'un profil cytokinique particulier (parfois Th1, parfois Th2)<sup>91</sup>.

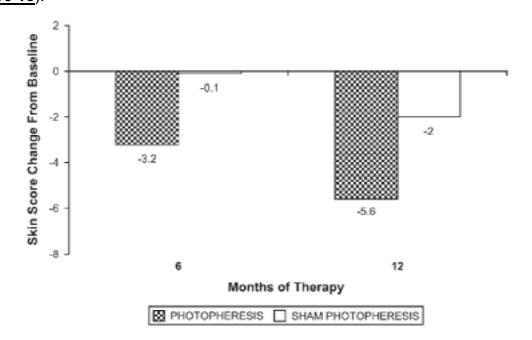
La prise en charge est surtout symptomatique. Le phénomène de Raynaud peut être traité par des inhibiteurs des canaux calciques. Des inhibiteurs de la pompe à protons sont donnés en cas de reflux gastrique. Des corticostéroïdes à faible dose associés à des agents immunosuppresseurs sont nécessaires en cas d'atteinte cutanée récente et sévère ou en cas de fibrose pulmonaire progressive. Des vasodilatateurs pulmonaires sont donnés en cas d'hypertension artérielle pulmonaire.

En 2006, Knobler *et al.* publient un article démontrant les effets positifs de la PCE chez 64 patients atteints de sclérodermie systémique dont les troubles cutanés (épaississement) sont apparus depuis moins de 2 ans<sup>92</sup>. L'étude est réalisée versus placebo (fausse PCE: pas de centrifugation, pas d'injection de 8-MOP, pas

<sup>92</sup> Knobler et al., «A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis.» *J Am Acad Dermatol,* n°154, pp. 793-799, 2006.

<sup>&</sup>lt;sup>91</sup> A. Servettaz et al., « Physiopathologie de la sclérodermie systémique : état des lieux sur une affection aux multiples facettes. », *Press Med*, vol 35, pp. 1903-15, 2006.

d'irradiation aux UV). Les traitements ont eu lieu sur 2 jours consécutifs (équivalant à 1 cycle de traitement), toutes les 4 semaines pendant 12 mois. Au total, 27 patients ont été traités par PCE et tous ont subi plus de 4 cycles de traitement. 37 patients ont été inclus dans le groupe placebo. Dans ce groupe, 30 patients ont subi plus de 4 cycles de « faux » traitement. Au bout de 6 et 12 mois de traitement, une évolution positive des symptômes cutanés est notée avec une amélioration du score cutané (un score élevé correspondant à une épaisseur sévère de la peau). L'évolution du score cutané est statistiquement significative par rapport au score de référence dans le groupe de patients ayant reçu le traitement par PCE (et non significatif dans le groupe placebo). En revanche, la comparaison des scores cutanés entre les 2 bras de l'étude n'a pas permis de démontrer une différence statistiquement significative (

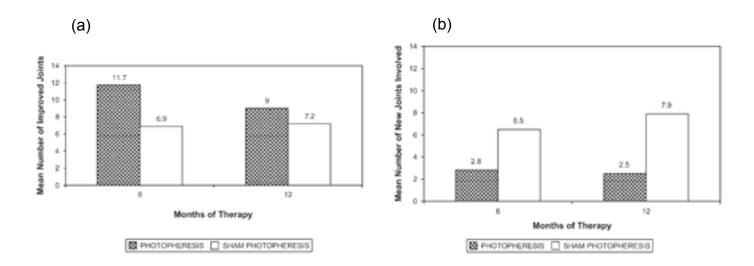


<u>Figure 18</u> : Effets moyens du traitement par PCE et fausse PCE sur les symptômes cutanés.

L'étude a également évalué les symptômes au niveau des articulations des patients ; la sclérodermie systémique pouvant entrainer une fibrose des tissus entourant les articulations ainsi responsable de contractions de l'articulation. La diminution des symptômes de contractures a touché un nombre plus important d'articulations chez les patients traités par PCE que dans le groupe placébo (

<u>Figure 19a</u>). Le nombre de nouvelles articulations touchées par des contractures était également plus faible dans le groupe PCE versus placebo à 6 et 12 mois (

# Figure 19b).



<u>Figure 19</u>: Effets du traitement par PCE et fausse PCE sur la mobilisation des articulations : nombre d'articulations moins contracturées (a), nombre de nouvelles articulations contracturées (b).

Cette étude a révélé un intérêt de l'utilisation de la PCE chez les personnes atteintes de sclérodermie systémique. Il faut cependant noter que malgré une amélioration clinique observée, l'étude n'a pas permis d'obtenir des résultats PCE *versus* placebo significatifs sur le plan statistique, du fait d'un nombre trop faible de participants retenus.

Les recommandations émises en 2014 par le Journal de l'Académie Européenne de Dermatologie et Vénéréologie quant à l'utilisation de la PCE<sup>93</sup> sont basées sur l'étude présentée ci-dessus, c'est-à-dire un traitement sur 2 jours consécutifs toutes les 4 semaines pendant 12 mois. Le groupe d'experts considère tout de même qu'il pourrait être bénéfique d'augmenter le nombre de traitements à 2 par mois.

69

<sup>&</sup>lt;sup>93</sup> Knobler et al., «Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis.,» *JEADV*, vol. 28 suppl. 1, pp. 1-37, 2014.

Ils préconisent l'installation d'un traitement par PCE en seconde intention ou en tant que traitement adjuvant en monothérapie ou thérapie combinée.

En conclusion sur les applications thérapeutiques de la PCE, celle-ci est aujourd'hui utilisée dans le traitement d'une multitude de pathologies. Un tableau récapitulatif est présenté ci-après (Tableau 8). Toutes ses pathologies ont en commun une dérégulation du système immunitaire (sur-activation ou inhibition) impliquant notamment des lymphocytes T. De nombreuses applications sont toujours à l'étude et méritent des essais complémentaires. Ceux-ci seraient également facilités par l'approfondissement des connaissances liées au mécanisme d'action du traitement. A ce jour, la PCE a notamment été autorisée par l'ANSM et la FDA, dans la seule indication du traitement du lymphome cutané à cellules T. En mars 2010, la HAS (Haute Autorité de Santé) a émis un rapport d'évaluation technologique dont le but était de déterminer les indications principales de la PCE ainsi que ses conditions de réalisation, par un avis argumenté prenant en compte les différentes dimensions du sujet<sup>94</sup>. Dans ce rapport, la HAS confirme l'efficacité de la PCE dans le traitement du lymphome cutané à cellules T. De plus, elle constate que la PCE possède des effets prometteurs dans le traitement curatif et préventif de la GvHD (en cas de résistance, dépendance ou intolérance aux corticoïdes) et dans les cas de transplantations d'organes en préventif et curatif. Néanmoins, la HAS précise que des données comparatives seraient nécessaires pour confirmer les résultats obtenus dans ces 2 dernières indications (GvHD et transplantations d'organes). Suite à ce rapport, la commission de thérapie génique et cellulaire de la HAS s'est réunie en novembre 2010. Durant cette séance, les membres présents ont voté à l'unanimité l'indication suivante : « la PCE est un traitement adjuvant en complément des stratégies thérapeutiques habituelles pour le lymphome cutané à cellules T aux stades érythrodermiques III ou IV (avec une présence confirmée de clones T circulants et/ou un taux de cellules de Sérazy circulantes > 10% des lymphocytes circulants et/ou un ratio CD4/CD8 > 10) » ainsi que pour la maladie du greffon contre l'hôte (« traitement préventif ou curatif des GvHD, aigües ou chroniques, sévères ou extensives, en cas

-

<sup>&</sup>lt;sup>94</sup> HAS - service évaluation des actes professionnels, «Photochimiothérapie extracorporelle - Rapport d'évaluation» Mars 2010.

de résistance ou de dépendance aux traitements initialement recommandés (corticostéroïdes) ou en cas d'effets indésirables des traitements (chez immunosuppresseurs les patients intolérants traitements aux corticostéroïdes) »). La transplantation d'organes ne fait pas partie des indications validées par la commission, qui réclame l'implication d'experts dans ce domaine.

Finalement, en dehors du LCCT, il est aujourd'hui difficile d'émettre des recommandations claires quant à l'utilisation de la PCE. Peu de consensus ont été établis. Il persiste un certain mystère autour du mécanisme d'action de la technique et cela n'aide pas à préciser des protocoles d'essais cliniques. La littérature comporte aujourd'hui des données trop peu nombreuses (les études sont difficiles à mettre en place du fait d'une population cible faible), pas forcément très robustes, et difficilement comparables du fait de méthodes d'études non harmonisées. Ainsi, l'exploitation de l'ensemble des données disponibles semble quelque peu périlleuse. En revanche, toutes les études s'accordent quant au niveau de sécurité de la procédure : la PCE est une technique bien supportée par les patients. Les effets indésirables sont peu nombreux et non majeurs. Des évènements d'hypotension et d'hypovolémie résultant de l'étape de séparation des cellules ont été relevés. Ce bon point représente certainement un axe de motivation supplémentaire pour les équipes médicales pour poursuivre les essais et confirmer les différentes applications.

<u>Tableau 8</u> : Tableau récapitulatif des pathologies pouvant être traitées par la PCE ou encore à l'étude, et protocoles de traitement recommandés

Pathologies	Indications	Protocole proposé de prise en charge par la PCE
Lymphome cutané à cellules T	Erythrodermie associée au lymphome cutanée à cellules T de stade III ou IVA et : des clones T circulants ou des cellules de Sézary circulantes (>10% des Lc circulants) ou un ratio CD4+/CD8+ >10%). La place dans la stratégie thérapeutique n'est pas unanime : - En 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement, en complément des stratégies thérapeutiques habituelles, pour les LCCT érythrodermiques de stade IIIA ou IIIB ou pour les LCCT de stade IVA1-IVA2 (d'après l'Académie Européenne de Dermatologie et Vénéréologie et la HAS) En dernière ligne de traitement pour les LCCT de stade avancé (T2-T4) (d'après l'AMM européenne d'UVADEX®, utilisé en association au système CELLEX® ou UVAR® XTS <sup>TM</sup> ).	Initiation de traitement : 1 cycle* toutes les 2 semaines  Puis : 1 cycle toutes les 3-4 semaines pendant 6 mois (avec une évaluation intermédiaire de la réponse à 3 mois)  Lorsque la réponse maximale est atteinte : diminuer la fréquence de traitement avant l'arrêt.
Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) chronique	2 <sup>nd</sup> ligne en cas d'échec du traitement par corticostéroïdes ou en cas de dépendance aux corticostéroïdes.	D'après l'Académie Européenne de Dermatologie et Vénéréologie : 1 cycle* toutes les 2 semaines pendant 12 semaines  D'après la HAS : 1 à 2 cycles* par semaine pendant 12 semaines puis maintenir en traitement d'entretien. Arrêter en cas d'échec au bout de 3 mois de thérapie.
Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë	En cas d'échec du traitement par corticostéroïdes (2 mg/kg/j)	2 à 3 traitements par semaine. Evaluation de la réponse toutes les semaines. Arrêt du traitement quand la réponse complète est atteinte.
Transplantation d'organes	Thérapie adjuvante en complément des stratégies thérapeutiques habituelles de prise en charge des transplantations d'organes.	1 cycle* par semaine pendant 4 semaines puis 1 séance par semaine en cas de rejet aiguë.  Dans le cadre d'une transplantation pulmonaire et chez des patients souffrant du syndrome de bronchiolite oblitérante : le traitement doit durer 6 mois.
Maladie de Crohn	Maladie de Crohn sévère à modérée dépendante aux stéroïdes et réfractaires ou intolérantes aux anti-TNF	1 cycle* toutes les 2 semaines pendant 12 à 24 semaines
Lichen érosif muqueux	En cas d'échec des thérapies conventionnelles	Initiation de traitement : 1 cycle* toutes les 2 semaines pendant 12 semaines Puis : 1 cycle* toutes les 4 semaines de la 12 <sup>ème</sup> à la 24 <sup>ème</sup> semaine Diminution du rythme de traitement en fonction de la réponse clinique
Diabète de type 1	Aucune recommandation à ce jour	Aucune recommandation à ce jour
Sclérodermie systémique	2 <sup>eme</sup> ligne ou traitement adjuvant (monothérapie ou thérapie combinée) pour le traitement des manifestations cutanées uniquement.	1 cycle* toutes les 4 semaines pendant 12 mois.

<sup>\* 1</sup> cycle de traitement équivaut à 2 séances réalisées sur 2 jours consécutifs.

# - <u>DEUXIEME PARTIE</u> -

La photochimiothérapie extracorporelle : stratégie réglementaire

Après avoir détaillé la technique de PCE et ses différentes applications cliniques, nous allons dans cette seconde partie nous pencher sur ses aspects réglementaires. Dans un premier temps, nous définirons la réglementation des produits de santé en retraçant son historique et en s'intéressant à une sélection de statuts réglementaires (I.). Puis nous verrons quelles réglementations s'appliquent ou pourraient s'appliquer à la PCE, en essayant de déterminer les statuts réglementaires de la machine et de la poche d'irradiation ainsi que du 8-MOP (II). Enfin, nous proposerons une stratégie réglementaire pour la mise sur le marché de 8-MOP, dans le cadre d'une procédure de traitement « off-line » (III).

# I. <u>La réglementation des produits de santé</u>

La commercialisation de produits, quels qu'ils soient, doit répondre à des exigences réglementaires essentielles. Cette notion a été implémentée dans le Code de la Consommation en vue de protéger le consommateur. En effet, l'article L. 212-1 du Code précédemment cité stipule que :

« Dès la première mise sur le marché, les produits doivent répondre aux prescriptions en vigueur relatives à la sécurité et à la santé des personnes, à la loyauté des transactions commerciales et à la protection des consommateurs. Le responsable de la première mise sur le marché d'un produit est donc tenu de vérifier que celui-ci est conforme aux prescriptions en vigueur. »

Il incombe donc à une personne commercialisant pour la première fois un produit, de vérifier que cette commercialisation se fait en accord avec la réglementation en vigueur et se rapportant au dit produit.

Mais qu'est-ce qu'une réglementation et comment savoir à quelle réglementation se rapporte le produit ?

#### A. A quoi sert la réglementation des produits de santé?

Les réglementations sont apparues notamment dans le but de protéger le consommateur.

En France, la protection du patient remonte à la Révolution et à la lutte contre le charlatanisme : aucun remède ne pouvait être vendu si la formule était inconnue.

Puis, la loi du 11 septembre 1941 impose l'obtention d'un visa ministérielle pour la vente de médicaments. L'octroi de ce visa reposait notamment sur l'innocuité du produit. Par l'ordonnance de 1959, le visa devient Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), telle qu'entendue aujourd'hui. Cette notion repose sur des impératifs de qualité, de sécurité, et d'efficacité<sup>95</sup>.

Malgré les précautions prises par l'Etat français, des catastrophes sanitaires se sont succédées, obligeant l'adoption de nouvelles réglementations.

En 1961 éclate le scandale de la thalidomide. La thalidomide est une molécule ayant été prescrite chez des femmes enceintes entre 1957 et 1961 en vue de soulager les nausées matinales. Cette molécule a été responsable de malformations congénitales graves (de type phocomélies) chez plus de 10 000 nouveau-nés.

Suite à cette affaire de portée internationale, la première Directive Communautaire concernant la réglementation pharmaceutique a été mise en place. Cette Directive 65/65/CEE marque alors le début de l'harmonisation communautaire dans le domaine du médicament à usage humain. Elle reprend notamment le principe d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) et définit la notion de spécialités pharmaceutiques (« tout médicament préparé à l'avance, mis sur le marché sous une dénomination spéciale et un conditionnement particulier »).

Afin de respecter le principe de libre échange et donc de libre circulation des médicaments au sein de l'UE, tout en garantissant la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, la Directive impose que chaque médicament fasse l'objet d'une AMM délivrée par l'un des pays membres de l'UE.

Dans les années 80, le scandale du sang contaminé a conduit à l'élaboration de la loi du 4 janvier 1993 relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament.

Cette loi met notamment en place l'agence du médicament en France.

En 1997, le constat est fait que de nombreux produits de santé ou produits frontières font l'objet d'une réglementation ou d'un contrôle insuffisant.

-

<sup>95</sup> Marine Auloit-Griot, Le dossier d'AMM : historique et évolution.

Ainsi, la loi de 1<sup>er</sup> juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, est à l'origine de la création de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps, en remplacement de l'agence du médicament). L'agence française voit alors son domaine d'application étendu à de nouveaux types de produits, décrits dans l'article L. 5311-1 du Code de la santé publique: les médicaments, les biomatériaux et les dispositifs médicaux, les produits sanguins labiles, les organes, tissus, cellules et produits d'origine humaine ou animale, les produits de thérapie génétique et cellulaire, les produits thérapeutiques annexes, les aliments diététiques, les produits cosmétiques etc<sup>96</sup>...

Finalement, en 2012, l'affaire Médiator et des conflits d'intérêts conduisent à la fin de l'Afssaps et à la création de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) via la nouvelle loi de renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé du 29 décembre 2011.

En parallèle, l'UE a aussi fait évoluer la Directive 65/65/CEE. Celle-ci a notamment été complétée par la Directive 75/318/CEE relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matières d'essais de spécialités pharmaceutiques, par la Directive 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques, et par le Règlement (CEE) n°2309/93 établissant les procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMEA, aujourd'hui EMA).

La Directive 2001/83/CE, entrée en vigueur en 2001, a abrogé et remplacé la Directive 65/65/CEE afin de regrouper l'ensemble des différentes Directives et Règlements cités précédemment. Elle institue alors un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, applicable dans l'ensemble des pays membres de l'UE.

\_

 $<sup>^{96}</sup>$  Martine Ruch, La loi sécurité sanitaire, une réponse à l'émergence, actualité et dossier en santé publique n° 23 juin 1998 page XXXIII

Pour résumer, les scandales et différentes affaires sanitaires ont été à l'origine de la création et des évolutions successives de la réglementation du médicament. Ces améliorations ne sont pas restées exclusives aux médicaments mais à l'ensemble des produits de santé. En effet, l'innovation amène régulièrement sur le marché de nouveaux types de produits. Dans un souci de maintien de la santé publique, le législateur doit donc suivre l'innovation et réglementer l'ensemble des produits de santé.

L'industriel, quant à lui, a obligation de respecter cette réglementation, afin de commercialiser un produit de qualité.

Mais comment savoir à quelle réglementation se rapporte un produit ?

#### B. Les produits de santé sont classifiés selon leur statut

Afin de déterminer la réglementation à laquelle se rapporte un produit de santé, il convient de le définir et de le classifier selon son statut juridique. En effet, chaque réglementation se rapporte à un ou plusieurs statuts. En France, la liste des catégories des produits de santé (statuts) est déterminée par l'article L.5311-1 du Code de la Santé publique. Celle-ci comprend les différents produits de santé définis par la Commission Européenne, mais aussi quelques produits au statut franco-français, réglementés nationalement.

Nous allons dans cette partie, définir quelques-uns de ces statuts avec tout d'abord les médicaments (1.), puis les médicaments de thérapie innovante (2.), les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (3.), les dispositifs médicaux (4.), les produits thérapeutiques annexes (5.) et enfin les produits cellulaires à finalité thérapeutique (6.), afin d'essayer de déterminer, dans un second temps, quelle réglementation s'applique à la technique de photochimiothérapie extracorporelle « off-line » (II.).

## 1. Qu'est-ce qu'un médicament ?

La définition du médicament en France est issue de la transposition de la Directive européenne 2001/83/CE (d'application pour tous les Etats membres de l'UE).

Ainsi, au terme de l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique, on entend par médicament :

« toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.»

#### Cet article précise :

« Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament.»

Deux notions peuvent être extraites de cette définition :

- Une définition par présentation
- Une définition par fonction

Cependant, il n'est pas nécessaire pour qu'un produit soit qualifié de médicament qu'il remplisse cumulativement ces deux critères.

#### a. <u>Définition par présentation</u>

D'après la première partie de la définition du médicament (« toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales »), des produits peuvent être considérés, aux plans législatif et réglementaire, comme des médicaments, du fait de de leur composition ou de leur présentation.

La substance désigne tout produit d'origine humaine (hormones, immunoglobulines...), animale (insuline, hormones, héparines...), végétale (digitale, curares, colchique, if...), minérale (métaux-ions, platine...), synthétique (hémisynthèse, synthèse chimique *de novo*), biotechnologique (cellules, gène...).

La composition quant à elle, est un mélange de produits. Elle n'est pas définie précisément. Sa qualification en tant que telle est décidée par le juge, au cas par cas en cas de litige.

# La définition du médicament par présentation est subjective car elle renvoie à l'intention du vendeur ou du fabricant.

De ce fait, un produit présenté comme possédant des propriétés à l'égard des maladies sera considéré comme un médicament. De plus, chaque fois qu'il apparaît de manière implicite mais certaine, aux yeux d'un consommateur moyennement avisé, que le produit devrait avoir l'effet d'un médicament, alors il sera considéré comme tel. Cela permet de prendre en compte les produits qui ne seraient pas suffisamment efficaces ou qui n'auraient pas l'effet que les consommateurs ou les patients seraient en droit d'attendre au regard de leur présentation. Le juge qualifiera alors de médicament, tout produit présenté comme possédant des vertus thérapeutiques, même s'il n'en possède aucune.

Il faut également noter l'importance de la sémantique. Ainsi, les termes « prévenir », « soigner », « traiter » renvoient à un médicament, alors que les termes « aide à », « favorise », « soulage » peuvent être attachés à un produit cosmétique.

Il convient également de définir les maladies humaines et de les différencier des affections bénignes. Les maladies correspondent à des altérations de la santé, à des pathologies bien individualisées. Par exemple, les migraines, les rhumatismes et les dermatoses sont considérés comme étant des maladies. En revanche, les affections bénignes relèvent plus communément de la disgrâce voire de simples incommodités. La cellulite, l'acné et les tâches de rousseurs peuvent ainsi être considérés comment étant des affections bénignes. Si nous prenons l'exemple d'un déodorant antitranspirant : la transpiration étant un phénomène naturel, celui-ci est considéré comme étant un produit cosmétique. En revanche, s'il est utilisé dans le but de réduire les transpirations excessives, il sera un produit médicamenteux.

# b. Définition par fonction

La deuxième partie de la définition (« ...ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.») reprend la notion de fonction du médicament. Elle ne se lit pas de manière cumulative avec la première. Elle est alternative ; répondre à une seule des deux parties de la définition suffit à qualifier un produit de médicament.

La définition du médicament par fonction ne prend pas en compte la notion de maladie.

A l'origine, cette définition avait pour but de prendre en compte les produits sans vertus thérapeutiques mais qui produisaient des effets sur le corps humain, donc des produits pouvant être dangereux. De cette façon, ils pouvaient être considérés comme médicaments.

En général, ce sont des produits qui sont utilisés dans une finalité purement diagnostique et non thérapeutique. Cette définition recouvre deux catégories de produits :

- Les produits administrés en vue d'établir un diagnostic (par exemple : les produits de contraste)
- Les produits administrés afin de restaurer, modifier ou corriger une fonction physiologique (par exemple : les contraceptifs. Ceux-ci visent à modifier des fonctions physiologiques permettant d'éviter la grossesse. La grossesse n'étant pas une maladie, ces produits ne peuvent répondre à la première partie de la définition du médicament.)

La difficulté de cette définition est de s'assurer de la réalité des propriétés revendiquées. Pour cela, des experts sont appelés afin de rechercher si l'action du produit est effectivement due à des propriétés pharmacologiques, immunologiques ou métaboliques.

La qualification de médicament par fonction peut également être retenue en tenant compte des modalités d'emploi de celui-ci, de l'ampleur de sa diffusion, de la

connaissance qu'en ont les utilisateurs et des risques que peut entraîner son utilisation.

Nous allons donc rechercher une action significative du produit. Cette notion peut paraître subjective. Si nous prenons l'exemple des compléments alimentaires, ceux-ci ne peuvent être considérés comme médicaments car leurs effets ne sont pas assez importants. Ainsi, un comprimé de vitamine C pourra être considéré comme complétement alimentaire s'il ne dépasse pas une certaine dose en vitamine C. Audessus de cette dose, des effets plus significatifs pourraient apparaître, ce qui ferait de lui un médicament.

### 2. Qu'est-ce qu'un médicament de thérapie innovante ?

Les médicaments de thérapie innovante (MTI) représentent une catégorie particulière de médicaments. Ces médicaments ont été définis par un Règlement européen en 2007 : le Règlement (CE) n°1394/2007.

Le terme MTI regroupe 3 types de produits de santé :

- Les médicaments de thérapie génique (a.), tels que définis dans l'annexe I, partie IV de la Directive 2001/83/CE
- Les médicaments de thérapie cellulaire somatique (b.), tels que définis dans l'annexe I, partie IV de la Directive 2001/83/CE
- Les produits issus de l'ingénierie cellulaire et tissulaire (c.), définis dans le même règlement (CE) 1394/2007

# a. <u>Le médicament de thérapie gén</u>ique

Le médicament de thérapie génique est défini comme étant un médicament ayant les caractéristiques suivantes :

il contient une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique; ❖ son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou au produit de l'expression génétique de cette séquence

#### b. <u>Le médicament de thérapie cellulaire somatique</u>

Le médicament de thérapie cellulaire somatique est défini comme étant un médicament biologique, ayant les caractéristiques suivantes :

- ❖ il contient ou consiste en des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurelles par rapport à l'usage clinique prévu, ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur:
- il est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective.

La notion de modification substantielle est reprise dans l'annexe I du Règlement 1394/2007 : ne sont pas considérées comme substantielles, les manipulations de découpage, broyage, façonnage, centrifugation, trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes, stérilisation, irradiation, séparation, concentration ou purification de cellules, filtration, lyophilisation, congélation, cryoconservation, et vitrification.

Il faut cependant porter attention aux successions de modifications, qui même si individuellement ne sont pas substantielles, peuvent conduire à un procédé qui modifie les propriétés des cellules ou tissus, constituant ainsi une modification substantielle.

## c. <u>Le produit issu de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire</u>

Le produit issu de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire est défini comme étant un produit :

- a) qui contient des **cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire**, ou en est constitué, et
- b) qui est **présenté** comme possédant des propriétés lui permettant de **régénérer**, **réparer ou remplacer un tissu humain**, ou est **utilisé** chez l'être humain ou administré à celui-ci **dans ce but**.

Les cellules ou tissus peuvent être d'origine humaine et/ou animale, et viables ou non viables.

Des substances supplémentaires peuvent être ajoutées comme des produits cellulaires, des biomolécules, des biomatériaux, des substances chimiques, des supports ou matrices.

# Qu'entend-on par « issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire » ?

Pour être qualifié de tel, il faut répondre à moins une des deux conditions suivantes :

- les cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle (définition dans le paragraphe relatif aux médicaments de thérapie cellulaire somatique (b)), de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés.
- les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur;

# 3. Qu'est-ce qu'un médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement ?

Les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP) constituent une exemption au Règlement relatif aux médicaments de thérapie

innovante. On parle d'« exemption hospitalière ». En effet, selon l'article 28 de ce Règlement, amendant l'article 3 de la Directive 2001/83/CE, il est prévu que les MTI, préparés de façon « non routinière », selon des normes qualités spécifiques, à l'intention d'un malade déterminé, et utilisés dans un hôpital, sous la responsabilité d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée, relèvent de la tutelle de l'autorité nationale.

Les MTI-PP ne sont donc pas soumis au Règlement (CE) n°1394/2007 mais à la transposition nationale de l'article 3 de la Directive 2001/83/CE.

Ainsi, en France, ce nouveau type de produit a été introduit dans le Code de la Santé Publique par la loi n°2011/302 du 22 mars 2011. Les MTI-PP sont depuis décrits à l'article L.5232-1 point 17° du CSP :

« tout médicament tel que défini dans le règlement (CE) n° 1394/2007 [...] fabriqué en France selon des normes de qualité spécifiques et utilisé dans un hôpital en France, sous la responsabilité d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé. »

Les MTI-PP sont des MTI, mais fabriqués et utilisés au sein d'un unique Etat membre.

D'après l'ANSM, la distinction entre MTI et MTI-PP pourrait notamment se faire sur l'origine du produit. Un produit autologue répondrait plus naturellement à la définition de MTI-PP car il serait spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé. Cela reste cependant au demandeur de le justifier<sup>97</sup>.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>97</sup> http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Le-produit-est-il-un-MTI-un-MTI-PP-ou-une-preparation-Comment-le-determiner/%28offset%29/3

# 4. Qu'est-ce qu'un dispositif médical?

Le dispositif médical n'est réglementé que depuis les années 90 avec l'apparition de Directives européennes successives et notamment de la Directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs (DMIA) et de la Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux (DM).

Ces directives ont vu le jour dans le cadre du principe de « nouvelle approche ». Il s'agit d'un cadre juridique permettant la mise sur le marché de nombreux produits de consommation. Il définit un niveau d'exigence à atteindre pour assurer la sécurité des consommateurs sans toutefois préjuger des solutions techniques à mettre en œuvre pour y arriver. Les produits qui respectent ce cadre portent le marquage CE, qui garantit leur libre circulation au sein de l'UE<sup>98</sup>.

La définition du DM de la Directive 93/42/CEE a été transposée en droit national au sein du Code de la Santé Publique (article L. 5211-1) :

« On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »

Les « fins médicales » correspondent à des fins :

- de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie (par exemple, un scanner, un lecteur de glycémie...),
- de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap (par exemple, un fauteuil roulant, des bandes de contention, des lentilles de contact, les appareils d'aide auditive...),

-

<sup>98</sup> http://www.snitem.fr/le-cadre-reglementaire

- d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique, (par exemple, une prothèse de hanche, un stent coronaire...)
- **de maîtrise de la conception** (par exemple, un stérilet, un diaphragme, un préservatif...).

La Directive 93/42/CEE classifie les DM en 4 groupes : classe I, classe IIa, classe IIb, classe III.

La classe I représente les DM dont le risque lié à leur utilisation est le plus faible et la classe III représente les DM dont le risque lié à leur utilisation est le plus élevé.

#### A titre d'exemple :

- La classe I (faible degré de risque) regroupe les compresses, fauteuils roulants, lunettes et bandes de contention... Ces DM peuvent être stériles (Is) ou avoir une fonction de mesurage (Im).
- **La classe lla** (degré moyen de risque) peut comprendre des lentilles de contact, des agrafes cutanées, des dispositifs de conservation de sang ou de cellules...
- La classe IIb (potentiel élévé de risque) comporte des hémodialyseurs, des pompes à perfusions, des préservatifs...
- La classe III (potentiel très sérieux de risque) regroupe des stents coronaires actif, des prothèses de hanche...

Pour savoir à quelle classe appartient un dispositif, il faut déterminer :

- la durée d'utilisation (temporaire si < 1 heure, court terme si comprise entre 1h et</li>
   1 mois, long terme si > 1 mois),
- si le dispositif est invasif ou implantable,
- s'il est destiné à accomplir un acte chirurgical,
- s'il dépend d'une source d'énergie,
- s'il est en contact avec le système nerveux ou circulatoire.

Cette classification est utilisée en Europe pour définir le mode de marquage CE applicable, soit le niveau de contrôle nécessaire pour assurer la conformité du DM aux exigences essentielles.

A l'exception des DM de classe I, le marquage CE est délivré par un organisme notifié (ON - organisme nommé par un État membre de l'Union européenne et accrédité par la Commission Européenne pour l'évaluation de la conformité d'un produit aux normes du marquage CE définies dans des Directives Européennes).

En juin 2016, un projet de nouveau Règlement Européen sur les dispositifs médicaux a été publié. Ce règlement a pour principale vocation de veiller à la sécurité des DM en renforçant les règles de mise sur le marché et en intensifiant leur surveillance lorsqu'ils sont disponibles. Ce nouveau Règlement impacte aussi bien les fabricants que les organismes notifiés (ON). Le Conseil a en effet durci les règles de désignation des ON, en ce qui concerne le suivi de leurs activités d'évaluation par les autorités nationales compétentes et la coopération avec lesdites autorités. Le nouveau Règlement intègre également l'obligation de la mise en place d'audits inopinés, une augmentation des exigences quant à l'évaluation clinique et scientifique et une amélioration de la transparence et de la traçabilité.

Des discussions doivent maintenant être engagées avec le Parlement Européen avant adoption définitive du texte. Le texte devra s'appliquer 3 ans après son approbation.

## 5. Qu'est-ce qu'un produit thérapeutique annexe?

Un produit thérapeutique annexe correspond à un statut juridique existant exclusivement en France. Il est uniquement décrit au niveau national dans le Code de la Santé Publique, article L.1261-1 :

« On entend par produit thérapeutique annexe tout produit, à l'exception des dispositifs médicaux [...], entrant en contact avec des organes, tissus, cellules ou produits issus du corps humain ou d'origine animale au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur transport avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme, ainsi que tout produit entrant en contact avec des embryons dans le cadre d'une activité d'assistance médicale à la procréation. »

Il est important de noter que l'article L.1261-1 du Code de la Santé publique a été **abrogé** par la loi de modernisation de notre système de santé n° 2016-41 du 26 janvier 2016. Le statut de PTA a donc été supprimé de Code de la Santé publique et ces produits devront donc être enregistrés sous un nouveau statut (médicament ou dispositif médical). Les entreprises ont 3 ans à compter de la date de promulgation de la loi pour se mettre en conformité et obtenir une AMM ou un marquage CE.

# 6. Qu'est-ce qu'un produit cellulaire à finalité thérapeutique ?

Il s'agit de préparations à finalité thérapeutique contenant des tissus ou des cellules qui **ne répondent pas à la notion de MTI**<sup>99</sup>. Les produits cellulaires à finalité thérapeutique sont régulés au niveau national par l'ANSM et définis au sein de l'article L.1243-1 du Code de la Santé Publique :

« A l'exception des produits sanguins labiles, sont des produits cellulaires à finalité thérapeutique les cellules humaines utilisées à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, quel que soit leur niveau de transformation, y compris leurs dérivés.

Lorsque ces produits cellulaires à finalité thérapeutique sont des spécialités pharmaceutiques ou d'autres médicaments fabriqués industriellement, ils sont régis par les dispositions du titre II du livre ler de la cinquième partie. Dans les autres cas, ce sont des préparations de thérapie cellulaire régies par les dispositions du présent chapitre, y compris lorsque les cellules humaines servent à transférer du matériel génétique. »

Ce statut diffère des médicaments de thérapie cellulaire somatique en ce sens que :

- les modifications apportées aux cellules ou tissus ne sont pas substantielles (les propriétés essentielles des cellules ou tissus ne sont pas modifiées),
- les cellules ou tissus sont utilisés pour la(les) même(s) fonction(s)
   essentielle(s) chez le receveur et le donneur<sup>5</sup>.

88

<sup>&</sup>lt;sup>99</sup> http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-trois-types-de-produits-les-MTI-les-MTI-PP-et-les-preparations/(offset)/2

Le statut de produit cellulaire à finalité thérapeutique devra être réévalué à chaque modification du procédé de fabrication ou de l'indication, de façon à s'assurer qu'il continue de répondre à sa définition.

# II. Quelles réglementations peuvent s'appliquer à la PCE « off-line » ?

Après avoir défini divers statuts réglementaires, nous allons tenter dans cette seconde partie de déterminer quelles réglementations peuvent et doivent s'appliquer à la PCE, en technique ouverte.

Pour cela, nous considérerons les 3 principaux éléments de la PCE en technique ouverte : la machine d'irradiation (A.), la poche d'irradiation (B.) et la solution de 8-MOP (C.), et nous verrons à quel(s) statut(s) réglementaire(s) ils se rapportent. Nous évoquerons dans un dernier temps le statut des cellules traitées (D.).

# A. Statut et réglementation applicable à la machine d'irradiation.

La machine d'irradiation est un appareil utilisé dans le cadre de l'irradiation aux UVA de composés sanguins, lors d'une procédure PCE destinée à traiter, par la méthode « off-line », les patients souffrant de maladies médiées par les cellules T (par exemple LCCT) ou de réactions immunitaires (par exemple GvHD).

La recherche du statut réglementaire de ce produit est assez simple : l'appareil est destiné par le fabricant à être utilisé dans le cadre d'une procédure thérapeutique, afin de traiter une maladie chez l'Homme. Le moyen de traitement n'est ni pharmacologique, ni immunologique, ni métabolique mais physique (rayonnements irradiants UV).

Cette description répond parfaitement à la définition d'un dispositif médical :

Définition d'un dispositif médical selon la Directive 93/42/CEE	Applicable à la machine d'irradiation ?
[] instrument, <b>appareil</b> , équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels []	✓ La machine est un appareil.
[] destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales []  Fins médicales = de traitement ou d'atténuation d'une maladie	La machine est destinée à l'irradiation de composés sanguins dans le cadre d'un traitement thérapeutique.
[] et dont <b>l'action principale voulue</b> n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme []	L'action principale est obtenue par une irradiation (moyen physique).

La Directive 93/42/CEE est donc d'application obligatoire pour la machine d'irradiation.

Pour déterminer la classe de ce dispositif, il faut se référer à l'annexe IX de la Directive 93/42/CEE (en Annexe I de ce document).

La machine d'irradiation répond à la règle 3 : « Tous les dispositifs non invasifs visant à modifier la composition biologique ou chimique du sang, d'autres liquides corporels ou d'autres liquides destinés à être perfusés dans le corps appartiennent à la classe IIb, sauf si le traitement consiste en une filtration, une centrifugation ou en échanges de gaz ou de chaleur, auquel cas ils appartiennent à la classe IIa. »

Il s'agit donc d'un dispositif de classe IIb.

Ce statut impose de répondre aux exigences essentielles de la Directive 93/42/CEE afin d'apposer le marquage CE. Celui-ci est obligatoire pour la commercialisation de DM en Europe. A l'exclusion des DM de classes I, le fabricant doit choisir un organisme notifié (ON), accrédité pour l'évaluation de la conformité, qui va procéder à cette évaluation selon l'article 11 de ladite Directive.

Par ailleurs, la machine d'irradiation est également soumise à d'autres réglementations telles que des normes de Sécurité électrique (EN 61010-1 : 2010 - Règles de sécurité pour appareils électriques de mesure, de régulation et de laboratoire, EN 61010-2-081 : 2002 - Exigences particulières pour les appareils de laboratoire, automatiques et semi-automatiques, destinés à l'analyse et autres usages, ou EMC EN 61326-1 : 2006 - Systèmes électriques de mesure, de contrôle et de laboratoire).

# B. Statut et réglementation applicable à la poche d'irradiation

La société Maco Pharma commercialise une poche d'irradiation destinée à la procédure de PCE, en procédure ouverte. Il s'agit d'une poche faite en éthylène/acétate de vinyle (EVA).

Elle est destinée à contenir des composés du sang en vue de leur irradiation par rayonnements UV de type A.

De la même façon que pour la machine d'irradiation, la détermination du statut de ce produit est assez simple et sans ambiguïté : il s'agit d'un équipement destiné par le fabricant à être utilisé dans le cadre d'une procédure thérapeutique, afin de traiter une maladie chez l'Homme. Le moyen n'est ni pharmacologique, ni immunologique, ni métabolique mais physique (la poche n'a qu'une fonction de contenant).

Cette description répond une fois de plus à la définition d'un dispositif médical :

Définition d'un dispositif médical selon la Directive 93/42/CEE	Applicable à la poche d'irradiation ?
[] instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels []	✓ La poche correspond à un équipement.
[] destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales []	✓
Fins médicales = de traitement ou d'atténuation d'une maladie	La poche est destinée au traitement par PCE.
[] et dont <b>l'action principale voulue</b> n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme []	Action physique, de contenant.

La Directive 93/42/CEE est donc d'application obligatoire pour la poche d'irradiation.

Pour déterminer la classe de ce dispositif, il faut se référer à l'annexe IX de la Directive 93/42/CEE (en Annexe I de ce document).

La poche d'irradiation répond à la règle 2 : « Tous les dispositifs **non invasifs** destinés à conduire ou à **stocker du sang**, des liquides ou tissus corporels, des liquides ou des gaz en vue d'une perfusion, administration ou introduction dans le corps appartiennent à la **classe lla**:

- s'ils peuvent être raccordés à un dispositif médical actif de la classe lla ou d'une classe supérieure,
- s'ils sont destinés à être utilisés pour le **stockage ou la canalisation du sang** ou d'autres liquides corporels ou le stockage d'organes, de parties d'organes ou tissus corporels.

Dans tous les autres cas, ils appartiennent à la classe I. »

Il s'agit donc d'un dispositif de classe Ila.

De la même façon que pour la machine d'irradiation, la poche d'irradiation doit répondre aux exigences essentielles de la Directive 93/42/CEE afin d'apposer le marquage CE nécessaire pour sa commercialisation en Europe. Une évaluation de la conformité selon l'article 11 de ladite Directive sera effectuée.

# C. Le statut du 8-MOP et réglementation applicable

Concernant le 8-MOP, la recherche du statut est moins évidente. Nous allons dans cette partie voir à quel(s) statut(s) le 8-MOP serait susceptible de répondre en Europe, et quels en seraient les conséquences réglementaires.

#### 1. Le 8-MOP est-il un médicament ?

La solution de 8-MOP administrée dans la poche d'irradiation peut-elle répondre à la définition du médicament telle que présentée dans la Directive 2001/83/CE et dans l'article L.5111-1 du Code de la Santé publique ?

Définition d'un médicament selon la Directive 2001/83/CE et l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique	Applicable à la solution de 8-MOP ?	Justification
« [] toute substance ou composition »	✓	Le 8-MOP est commercialisé sous forme d'une solution composée

		d'une substance active et d'excipients
« présentée comme pos-sédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, »	<b>√</b>	Le 8-MOP est présenté comme possédant des propriétés curatives à l'égard de maladies humaines (LCCT, GvHD, transplantation d'organes) et des propriétés préventives (prévention des rejets de greffes).
« [] en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »	✓	Le 8-MOP en s'intercalant dans l'ADN des CMN exerce une action pharmacologique, ce qui modifie la fonction physiologique des CMN qui entreront en apoptose.

# Le 8-MOP répond à la définition du médicament.

Il existe d'ailleurs des exemples de solutions de 8-MOP commercialisées sous le statut de médicament en Europe.

- Le 8-MOP de la société Therakos<sup>®</sup>, UVADEX<sup>®</sup> 20 microgrammes/ml, solution pour modification de la fraction sanguine, a le statut de médicament. Il a fait l'objet d'une procédure de reconnaissance mutuelle (procédure d'enregistrement européenne) et il est autorisé en France depuis le 15 décembre 2006.
- En Autriche, le fabricant GL Pharma a reçu en juillet 2015 l'autorisation de mise sur le marché pour sa solution 8-MOP : OXSORALEN®. Cette AMM nationale repose également sur un statut de médicament.

## Quelles sont les conséquences d'un tel statut ?

Le statut de médicament impose au fabricant (ou à l'exploitant) le respect des réglementations correspondantes telles que la Directive 2001/83/CE. Celle-ci décrit notamment les règles à suivre en matière de mise sur le marché, de fabrication, d'importation, de distribution en gros, de publicité ou de pharmacovigilance.

D'autres référentiels sont également d'application obligatoire que ce soit pour le fabricant ou le prescripteur. Le plus important est l'AMM du produit. En effet dans cette AMM sont décrites l'ensemble des conditions et précautions d'utilisation. Les indications pour lesquelles le médicament est autorisé sont clairement définies et le médicament ne peut être utilisé en dehors de ce cadre.

Ainsi, par exemple l'indication thérapeutique qui a été octroyée pour UVADEX® est : « L'Uvadex est employé conjointement ou au Système de Photophérèse THERAKOS CELLEX ou UVAR XTS dans le traitement palliatif des manifestations cutanées (placards, plaques étendues, érythrodermie) des lymphomes cutanés à cellules T (CTCL) au stade avancé (T2-T4), uniquement chez des patients n'ayant pas répondu à d'autres formes de traitement (puvathérapie, corticoïdes systémiques, caryolysine, interféron alpha). » En revanche, pour l'OXSORALEN®, l'utilisation du 8-MOP n'est pas restreinte à un système : il peut être administré dans le cadre d'une procédure de traitement par PCE ouverte ou fermée.

Ensuite, le fabricant a l'obligation de respecter d'autres référentiels que ce soit pour la fabrication (Bonnes Pratiques de Fabrication, Pharmacopée Européenne) ou la distribution (Bonnes Pratiques de Distribution) du médicament.

Enfin, d'un point de vue commercialisation, en fonction de la procédure réglementaire d'obtention de l'AMM, le médicament pourra être vendu dans un seul pays de l'UE (procédure nationale), dans plusieurs pays de l'UE (procédure décentralisée) ou dans tous les pays de l'UE ainsi qu'en Norvège, Liechtenstein et Islande (procédure centralisée). Le statut de médicament permet également une exportation (hors Europe) facilitée, grâce aux certificats de libre vente ou certificats de produit pharmaceutique pouvant leur être délivrés.

## 2. Le 8-MOP est-il un dispositif médical?

La solution de 8-MOP administrée dans la poche d'irradiation peut-elle répondre à la définition de dispositif médical telle que présentée dans la Directive 93/42/CEE et dans l'article L.5211-1 du Code de la Santé publique ?

Définition d'un dispositif médical selon la Directive 93/42/CE et l'article L.5211-1 du Code de la Santé Publique	Applicable à la solution de 8-MOP ?	Justification
« [] tout instrument, appareil, équipement, matière, <b>produit,</b> à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, »	<b>√</b>	Le 8-MOP est commercialisé sous forme d'une solution, composée de différents éléments chimiques.
« destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales »	<b>✓</b>	Le 8-MOP est destiné par le fabricant à être utilisé dans le cadre de la PCE, qui permet de traiter des maladies humaines.
« et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. »	~	L'action principale du 8-MOP est de s'intercaler dans l'ADN des CMN (liaisons fortes). Cette action est <b>pharmacologique</b> puisqu'il se crée une interaction entre les molécules de la substance et un composant cellulaire.

Le statut de dispositif médical se justifierait uniquement par le mode d'action permettant d'aboutir à l'inhibition de la prolifération des lymphocytes (représentant un critère de performance *in vitro* de l'ECP). Or, il convient de rappeler qu'en l'absence

de rayonnements UVA, le 8-MOP n'engage que des liaisons faibles (de type hydrogène) avec l'ADN des CMN alors que ce sont les liaisons fortes qui permettent d'inhiber à des taux importants la prolifération cellulaire. Ces liaisons fortes ne sont obtenues que sous l'action conjointe de l'irradiation aux UVA.

En Espagne et en Italie, du 8-MOP (*methoxsalen 20 µg/ml (0,1mg/5ml) solution for extracorporeal photopheresis*) est commercialisé par le laboratoire S.A.L.F. S.p.A. Pharmacological Laboratory, sous un statut de **dispositif médical de** <u>classe IIb</u>.

Ce statut de dispositif médical de classe IIb implique que le 8-MOP n'aurait aucune action pharmacologique (dans le cas contraire, il répondrait plutôt à la définition du médicament). Une justification du statut de DM serait de dire que l'action du 8-MOP à considérer est l'action *in vitro*, et que celle-ci n'est ni immunologique, ni métabolique, ni pharmacologique, mais uniquement **chimique**. Et l'action clinique de l'ECP proviendrait de l'état des cellules retransfusées après traitement par la molécule.

Dans un second temps, pour justifier la classe de ce produit sur le marché, il faut se référer à l'annexe IX de la Directive 93/42/CEE (en Annexe I de ce document).

Selon la règle 3 de cette annexe : « Tous les dispositifs non invasifs visant à modifier la composition biologique ou chimique du sang, d'autres liquides corporels ou d'autres liquides destinés à être perfusés dans le corps appartiennent à la classe IIb, sauf si le traitement consiste en une filtration, une centrifugation ou en échanges de gaz ou de chaleur, auquel cas ils appartiennent à la classe IIa. ».

Le 8-MOP semble pouvoir répondre à cette règle car il permet de modifier *in vitro* la composition biologique ou chimique des CMNs contenues dans le sang.

Cependant, cette règle ne semble pas apporter entière satisfaction au regard des propriétés du 8-MOP. En effet, d'une part le 8-MOP ne peut pas être strictement considéré comme étant un dispositif « non invasif », car une petite quantité de 8-MOP peut être retransfusée dans l'organisme avec les CMNs.

D'autre part, et ceci constitue le point le plus important, la modification de la composition biologique ou chimique du sang résulte uniquement de **l'action** conjointe de l'irradiation aux UVA et du 8-MOP. Le 8-MOP ne peut s'intercaler seul, dans les brins d'ADN des CMNs ; l'irradiation est indispensable. Par ailleurs, la

liaison des molécules de 8-MOP aux brins d'ADN constitue clairement une **action pharmacologique**<sup>100</sup>.

→ On peut donc considérer que l'action du 8-MOP est une action <u>assistée</u> à l'action principale de l'irradiation aux UVA.

Or, la règle 13 de l'annexe IX de la Directive 93/42/CEE (en Annexe I de ce document) stipule que : « Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance qui, si elle est utilisée séparément, peut être considérée comme un médicament au sens de l'article 1<sup>er</sup> de la directive et qui est susceptible d'agir sur le corps par une action accessoire à celle des dispositifs font partie de la classe III. ».

La description du fonctionnement à la fois du 8-MOP et de la machine d'irradiation semble plutôt bien répondre à cette règle.

On pourrait donc également considérer la machine d'irradiation comme le dispositif médical assisté par le 8-MOP ayant une action pharmacologique. On parle aussi de **DM combiné**.

→ La machine serait ainsi commercialisée avec le 8-MOP sous le statut de dispositif médical de classe III.

#### Quelles sont les conséquences d'un tel statut ?

Le statut du 8-MOP en tant que dispositif médical impose de répondre aux exigences essentielles de la directive 93/42/CEE afin d'apposer le marquage CE pour pouvoir être commercialisé en Europe. A l'exclusion des classes I, le fabricant doit choisir un organisme notifié accrédité pour l'évaluation de la conformité selon l'article 11 de ladite Directive. Dans le cas du laboratoire S.A.L.F. S.p.A. Pharmacological

\_

Dans le contexte de la directive dispositif médical, on entend par : "moyens pharmacologique", une **interaction entre les molécules de la substance en cause et un composant cellulaire**, habituellement appelé récepteur, qui se traduit par une réaction directe ou qui inhibe la réaction à un autre agent ; bien que ce critère ne soit pas entièrement fiable, l'existence d'une relation dose-effet est l'indice d'une action pharmacologique.

Laboratory, l'organisme notifié qui a été choisi est italien : INSTITUTO SUPERIORE DI SANITA ISTISAN (ON 0373).

Bien que l'apposition du marquage CE a pour but et principe la libre circulation au sein de l'UE, comme stipulé dans la directive 93/42/CEE, article 1, point 5 : un produit ne peut à la fois être mis sur le marché en tant que DM et en tant que médicament. De ce fait les Etats membres ayant autorisés un 8-MOP dans le cadre de procédure ECP sous le statut de médicament, ne pourrait accepter une commercialisation du 8-MOP sous un statut DM.

# 3. Le 8-MOP est-il un produit thérapeutique annexe?

La solution de 8-MOP administrée dans la poche d'irradiation peut-elle répondre à la définition de produit thérapeutique annexe telle que présentée dans l'article L.1261-1 du Code de la Santé publique ?

Définition d'un produit thérapeutique annexe selon l'article L.1261-1 du Code de la Santé Publique	Applicable à la solution de 8-MOP ?	Justification
« [] tout produit, à l'exception des dispositifs médicaux [], »	✓	Le 8-MOP est commercialisé sous forme d'une solution composée d'une substance active et d'excipients. En France, le 8-MOP n'est pas autorisé en tant que DM.
« entrant en contact avec des organes, tissus, cellules ou produits issus du corps humain ou d'origine animale au cours de leur conservation, de leur préparation, de leur transformation, de leur conditionnement ou de leur	✓	Le 8-MOP agit sur les CMN du patient alors que celles-ci sont conservées, transformées et transportées dans la poche d'irradiation.

transport »		
« avant leur utilisation thérapeutique chez l'homme []. »	✓	Les cellules ainsi modifiées sont retransfusées à l'homme à des fins thérapeutiques.

# Le 8-MOP répond à la définition de **PTA**.

Le METHOXSALEN (8-MOP) MACOPHARMA, 0,002% w/v solution est enregistré sous ce statut via une AMM PTA, octroyée le 19 octobre 2007. Ce statut n'existe qu'en France. Il s'agit donc d'une autorisation purement nationale.

#### Quelles sont les conséquences d'un tel statut ?

Les PTA doivent donc faire l'objet, préalablement à leur mise sur le marché, d'une autorisation (AMM PTA) délivrée par le directeur général de l'ANSM, après évaluation de leur qualité, de leur sécurité et de leur efficacité in-vitro.

L'AMM PTA du METHOXSALEN (8-MOP) MACOPHARMA, 0,002% w/v solution ne précise pas le cadre thérapeutique dans lequel il doit être utilisé. Ainsi, celui-ci n'est pas restreint au traitement des LCCT, contrairement à l'UVADEX®. En revanche, l'utilisation du METHOXSALEN (8-MOP) MACOPHARMA, 0,002% w/v solution est limitée à la technique dite en « système dissocié ».

Un autre point important à soulever est que le RCP du METHOXSALEN (8-MOP) MACOPHARMA, 0,002% w/v solution, stipule que la solution doit être utilisée dans le cadre d'un protocole « validé, conformément à l'autorisation procédé/produit du thérapie cellulaire, telle que prévue à l'article L.1243-5 du code de la santé publique, délivrée par l'Affssaps à l'Unité de Thérapie Cellulaire qui met en œuvre ce procédé. » Cette mention du RCP impose donc l'utilisation de la solution dans un centre de thérapie cellulaire.

Or, ces centres de thérapie cellulaire sont des établissement qui doivent être autorisés par l'ANSM<sup>101</sup>, après avis de l'agence de biomédecine, pour la préparation, la conservation, la distribution et la cession, à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, des préparations de thérapies cellulaires.

Aujourd'hui, seuls 43 établissements possèdent ce type d'autorisation en France.

Ainsi, le METHOXSALEN (8-MOP) MACOPHARMA, 0,002% w/v solution ne peut être utilisé potentiellement que dans ces 43 établissements autorisés.

En comparaison, le 8-MOP UVADEX® avec son statut de médicament et utilisé dans le cadre d'un système « in-line » n'est pas restreint à cette limitation. Il est simplement précisé que « seuls les médecins ayant des compétences particulières dans le diagnostic et le traitement des lymphomes cutanés à cellules T, formés spécialement et ayant une expérience spécifique avec les Systèmes de Photophérèse THERAKOS CELLEX ou UVAX XTS sont habilités à employer l'Uvadex. »

Concernant la vigilance, les PTA sont soumis à la **biovigilance**. Celle-ci est décrite dans le chapitre 1er du titre ler du livre II de la première partie du code de la santé publique (partie Réglementaire), section 3 du CSP et est définie comme étant : « la surveillance des incidents et des risques d'incidents relatifs aux éléments et produits du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques, et aux produits, autres que les médicaments, qui en dérivent, aux dispositifs médicaux les incorporant et aux produits thérapeutiques annexes, ainsi que des effets indésirables résultant de leur utilisation. » (article R.1211-29).

D'un point de vue fabrication du 8-MOP : le statut de PTA impose le respect des bonnes pratiques concernant leur préparation, transformation, conditionnement, conservation, importation, transport et distribution tel que décrit dans l'arrêté du 19 août 2004 (celles-ci sont moins détaillées que les BPF des médicaments).

Enfin, les possibilités d'exportation des PTA sont sommes toutes limitées. En effet, le statut de PTA étant franco-français, il ne peut être reconnu à l'étranger.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>101</sup> Anciennement Afssaps

# 4. Le 8-MOP est-il un MTI, un MTI-PP ou un produit cellulaire à finalité thérapeutique ?

La solution de 8-MOP injectée dans la poche d'irradiation contenant les cellules ne peut répondre aux définitions de MTI, MTI-PP ou produit cellulaire à finalité thérapeutique, telles que respectivement définies au sein du règlement (CE) n°1394/2007, de l'article L.5232-1 point 17° du Code de la Santé Publique et de l'article L.1243-1 du Code de la Santé Publique. En effet, le 8-MOP ne correspond pas à des cellules.

Pour conclure, bien que les réglementations européennes continuent de se développer et malgré la volonté des Etats membres d'harmoniser les processus d'évaluation, des divergences persistent entre les différents Etats et même au sein d'un unique pays.

Aujourd'hui, le 8-MOP est commercialisé sous plusieurs statuts différents : médicament, PTA et DM.

Cependant, l'existence de statuts comme les MTI ou les produits cellulaires à finalité thérapeutique nous poussent à nous interroger quant à la position réglementaire à adopter face aux cellules traitées lors de la procédure de PCE.

#### D. Quid des cellules traitées ?

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, le 8-MOP ne répond pas à la définition d'un MTI, MTI-PP ou produit cellulaire à finalité thérapeutique. Cependant, qu'en est-il des cellules traitées, réadministrées au patient ?

# 1. Les cellules traitées peuvent-elles être considérées comme MTI?

Définition d'un MTI selon le règlement (CE) n°1394/2007	Applicable aux cellules traitées ?	Justification
Médicament de thérapie génique: « [] substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recom-binant [] »		Les cellules traitées ne contiennent pas et ne constituent pas un acide nucléique recombinant.
Médicament de thérapie cellulaire somatique:  «[] cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologi-ques, leurs fonctions physiologiques [] par rapport à l'usage clinique prévu, ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur;  « présenté comme possé-dant des propriétés permet-tant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à		La centrifugation et l'irradiation ne sont pas considérées en tant que telles comme manipulations substantielles des cellules (voir partie I. B. 2. <i>Erreur! Source du renvoi introuvable.</i> ). Cependant, les effets de la PCE consistant en une modification de l'ADN et une apoptose des cellules, il peut être considéré qu'elles ont été substantiellement manipulées.  Les cellules réadministrées sont présentées comme curatives à l'égard de maladies humaines
travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique [] »		(LCCT, GvHD, transplantation d'organes) ainsi que préventives (prévention des rejets de greffes).
Médicament issu de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire : « [] cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué, et [] présenté comme possédant		Les cellules traitées ne répondent pas à cette définition car elles ne sont pas destinées à être utilisées en vue d'une régénération, réparation ou remplacement d'autres cellules.

des propriétés	lui permettant	de
régénérer,	réparer	ou
remplacer un	tissu humain,	ou
est <b>utilisé</b> che	z l'être humain	ou
administré à	celui-ci <b>dans</b>	се
but. »		

Les cellules traitées par PCE pourraient donc être considérées en tant que médicament de thérapie cellulaire somatique (qui est un MTI).

# Quelles sont les conséquences d'un tel statut ?

Les MTI sont régulés au niveau européen (à l'exception des essais cliniques qui sont régulés au niveau national).

La procédure d'obtention de l'AMM est obligatoirement européenne (procédure dite « centralisée »). Bien que plus onéreuse, elle donne lieu à une autorisation unique, délivrée par la Commission Européenne, permettant la commercialisation dans l'ensemble des Pays Membres de l'UE (ainsi que le Liechtenstein, la Norvège et l'Islande).

Aujourd'hui, seuls 7 MTI ont fait l'objet une AMM en Europe. Le 23 juin 2016, le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a recommandé à la Commission Européenne de délivrer une AMM conditionnelle<sup>102</sup> pour un nouveau MTI, ZALMOXIS®, dans le traitement de l'adulte atteint d'un cancer hématologique à haut risque recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques haplo-identiques (HSCT), comme traitement adjuvant, afin d'aider à la reconstitution immunitaire et réduire ainsi le risque de la maladie du greffon contre l'hôte.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>102</sup> Une AMM conditionnelle est une AMM délivrée pour une période d'un an. Elle ne peut être délivrée que sous certaines circonstances : absence de thérapie disponible dans les conditions pathologiques et l'indication thérapeutique visée, les données d'études accumulées sur le médicament permettent d'envisager un rapport bénéfice/risque favorable mais ceci devant être confirmé par des données complémentaires qui feront l'objet d'une réévaluation.

Le développement de ces médicaments innovants et prometteurs est encouragé par des programmes particuliers, et notamment par la mise en place d'un environnement réglementaire cohérent et appropriés. Ainsi, les petites et moyennes entreprises impliquées dans le développement de tels produits peuvent bénéficier d'aides scientifiques et financières, permettant de porter leurs projets plus loin dans le processus de développement.

Les MTI sont contraints aux mêmes règles que les médicaments conventionnels : respect de l'AMM, des BPF<sup>103</sup>, BPD...

En conclusion sur ce point, les cellules traitées par PCE n'ont encore aujourd'hui jamais été qualifiées de MTI par une autorité compétente. Cette qualification apporterait des contraintes supplémentaires, que ce soit pour le laboratoire pharmaceutique, l'utilisateur ou le patient. En effet, le laboratoire pharmaceutique deviendrait responsable du traitement des cellules et celles-ci devraient alors être acheminées vers un établissement pharmaceutique autorisé, pour être traitées avant d'être renvoyées au site de re-transfusion (ce qui impliquerait notamment la mise en place d'une logistique importante). D'autre part, pour les utilisateurs de la technique et les patients eux-mêmes, la procédure de traitement deviendrait bien plus longue et également plus complexe à mettre en place.

# 2. Les cellules traitées peuvent-elles être considérées comme MTI-PP?

Définition d'un MTI-PP selon l'article L.5232-1 point 17°du Code de la Santé Publique	Applicable aux cellules traitées ?	Justification
---	------------------------------------	---------------

\_\_\_

<sup>&</sup>lt;sup>103</sup> Le 28 juin 2016, la Commission Européenne a soumis pour consultation publique un nouveau projet de BPF pour les MTI. Ce document permettra notamment de prendre en compte les spécificités de ces produits (ex : variabilité des matières premières, petite taille de lot, courte durée de péremption). En outre, il intègre le fait que les phases précoces de développement de ces produits peuvent se faire quelquefois à l'hôpital, dans le cadre d'un système de qualité différent de celui de l'industrie pharmaceutique.

« tout médicament tel que défini dans le règlement (CE) n° 1394/2007 [...] fabriqué France selon des normes de Les cellules traitées sont des MTI qui qualité spécifiques et utilisé dans sont effectivement préparés dans le un hôpital en France, sous la cadre d'une prescription médicale et responsabilité d'un médecin, pour qui sont spécialement conçues à une exécuter prescription l'intention d'un malade déterminé. médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé. »

Les cellules traitées par PCE peuvent donc être également considérées, au regard de la législation française, comme **MTI-PP**.

## Quels sont les conséquences d'un tel statut ?

Les MTI-PP sont soumis à la réglementation locale de l'Etat Membre qui les autorise. En France, le décret fixant les conditions d'autorisation des MTI-PP est en attente de publication.

Cependant, quelques spécificités sont déjà accessibles :

- la fabrication doit respecter un référentiel de Bonnes Pratiques spécifique (les BPF des médicaments en cas de fabrication par un établissement pharmaceutique autorisé par l'ANSM, les Bonnes Pratiques de Fabrication des MTI-PP en cas de fabrication par des établissements, non pharmaceutiques, autorisés par l'ANSM),
- la réglementation et les guidelines destinées aux MTI et émises au niveau européen peuvent être utilisées en tant que références pour le développement des MTI-PP, ainsi que la Pharmacopée Européenne ou les Bonnes Pratiques de Laboratoires.

Il est important de noter que ces médicaments ne sont pas exportables.

Enfin, comme mentionné dans la définition même du statut de MTI-PP, ces produits ne peuvent être utilisés que dans des hôpitaux et sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin.

# 3. Les cellules traitées par PCE peuvent-elles être considérées comme un produit cellulaire à finalité thérapeutique ?

Comme nous l'avons vu dans le paragraphe I. B. 6 *Qu'est-ce qu'un produit cellulaire* à finalité thérapeutique ?, ces produits correspondent à des cellules qui ne sont pas des MTI. Les cellules traitées par PCE ne peuvent donc pas répondre à la définition de produit cellulaire à finalité thérapeutique.

# III. <u>Propositions de stratégies réglementaires pour la mise sur le</u> marché d'un nouveau 8-MOP

Après avoir vu à quels statuts pouvaient répondre le 8-MOP (médicament, PTA, dispositif médical incorporant une substance médicamenteuse), nous proposerons dans cette dernière partie quelques positionnements réglementaires et stratégiques en lien avec ces statuts, qui pourraient s'offrir aujourd'hui à une société désirant mettre du 8-MOP sur le marché.

Nous pouvons d'ores et déjà éliminer le positionnement en tant que PTA, car comme nous l'avons mentionné dans la partie I. B. 5. *Qu'est-ce qu'un produit thérapeutique annexe*?, le statut de PTA a été abrogé dans le cadre de la loi de modernisation de notre système de santé (n° 2016-41 du 26 janvier 2016). De ce fait, aucune demande d'enregistrement de PTA ne pourra être acceptée par l'ANSM.

Par ailleurs, d'un point de vue stratégique pour la commercialisation, ce statut ne semblait pas le plus intéressant car son utilisation est limitée aux centres autorisés par l'ANSM et l'exportation du produit est difficile.

Finalement, la question à laquelle nous tenterons de répondre est la suivante : comment obtenir une autorisation de commercialisation pour du 8-MOP en tant que médicament, ou en tant que substance médicamenteuse à titre accessoire, incorporée dans un DM ?

# A. Enregistrer le 8-MOP en tant que médicament

Pour enregistrer un médicament, il faut choisir la base légale de l'AMM ainsi que le type de procédure. L'AMM peut notamment être obtenue sur la base d'une AMM complète, générique, hybride, ou « à usage bien établi », et dans le cadre d'une procédure nationale, décentralisée ou centralisée.

# 1. Choisir la base légale de son AMM

En fonction de la base légale choisie, la composition du dossier de demande et donc les données nécessaires pour l'obtention de l'AMM varient. La Directive 2001/83/CE présente les requis réglementaires liés à chacune de ces bases.

#### \* AMM complète

L'AMM complète correspond à une demande d'AMM sur la base d'un dossier complet (selon la Directive 2001/83/CE, article 8(3)). Il s'agit d'un dossier comprenant notamment une description du mode de fabrication du 8-MOP, les résultats des essais pharmaceutiques, précliniques et cliniques, permettant de justifier la/les indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s), la posologie, le mode d'administration, les effets indésirables et contre-indications du produit, les éventuelles mesures de précautions et de sécurité à prendre lors du stockage du médicament, de son administration au patient et de l'élimination des déchets, ainsi qu'une indication des risques potentiels que le médicament pourrait présenter pour l'environnement, le système de pharmacovigilance du demandeur... Un dossier d'AMM « complet » devra permettre aux autorités compétentes d'évaluer un ratio bénéfices/risques sur la seule base des données fournies par le demandeur. Elles

doivent donc couvrir tous les champs d'évaluation du médicament (qualité/sécurité/efficacité).

L'avantage de l'AMM complète dans le cas du 8-MOP est que le demandeur peut revendiquer une utilisation dans le cadre d'une procédure de PCE « in line » et « off line », ainsi que pour la/les indications qu'il souhaite (LCCT, GvHD ?...), pour autant que les études dont il dispose permettent de démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit dans chacune de ces indications.

#### \* <u>AMM générique</u>

La Directive 2001/83/CE (article 10, point 2, paragraphe b)) définit le médicament générique comme étant « un médicament qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. [...] Le demandeur peut être dispensé des études de biodisponibilité s'il peut prouver que le médicament générique satisfait aux critères pertinents figurant dans les lignes directrices détaillées applicables. ».

La base de l'AMM générique repose sur l'AMM d'un médicament de référence (également appelé « princeps »). Les données à fournir sont donc moins nombreuses.

En effet, la Directive 2001/83/CE précise que dans le cadre d'une demande d'AMM générique, le demandeur n'est pas tenu de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques s'il peut démontré qu'il est générique d'un médicament de référence (princeps). L'évaluation du générique fera alors référence au dossier du princeps.

Une condition est cependant à remplir pour qu'un laboratoire puisse déposer une demande d'AMM générique : le médicament de référence doit être autorisé, sur la base d'une AMM complète, depuis au moins 8 ans dans un Etat membre ou dans la Communauté. Par ailleurs, la commercialisation ne pourra se faire avant le terme de la période protection des données. Il s'agit d'une mesure qui permet de protéger tout nouveau médicament de l'arrivée précoce des génériques. Cette période est de 10

ans et peut être prolongée à 11 ans en cas d'obtention d'une nouvelle indication, du développement d'une nouvelle formulation pharmaceutique ou d'un nouveau dosage.

Pour démontrer l'équivalence à un médicament de référence, le générique doit avoir la même composition qualitative et quantitative en substance active, la même forme pharmaceutique, et le demandeur doit avoir réalisé des études de bioéquivalence pour montrer que le générique possède la même biodisponibilité que le princeps.

Dans notre cas, le 8-MOP pourrait-il être générique de l'UVADEX® de Thérakos® ? UVADEX® a été autorisé en Europe pour la première fois au Royaume-Uni en 2000. Aujourd'hui, un dossier peut donc être déposé car la période de protection des données de 8 ans est dépassée.

La 2<sup>ème</sup> étape est de démontrer l'équivalence à l'UVADEX®. Il faudra donc que le 8-MOP à enregistrer soit de la même composition qualitative et quantitative (soit 20µg de methoxsalene par mililitre de solution), la même forme pharmaceutique (soit une solution) et qu'il soit bioéquivalent à l'UVADEX®. Des études de bioéquivalences sont donc à réaliser. Le but est de démontrer que les 2 médicaments donnent le même effet thérapeutique. Pour cela, il faut évaluer la biodisponibilité des médicaments. Il s'agit de montrer que la fraction de médicament et la vitesse avec laquelle cette fraction atteint la circulation sanguine chez le patient, et est disponible au site d'action, est la même que pour UVADEX®.

Or, comment est-il possible de réaliser de telles études avec le 8-MOP ? En effet, le 8-MOP n'est pas destiné à être administré directement chez le patient. Ces paramètres ne peuvent donc être déterminés.

En conclusion, le dépôt d'un dossier générique ne pourrait être accepté pour le 8-MOP.

#### ❖ AMM hybride

La notion d'AMM hybride apparaît dans l'article 10 (3) de la Directive 2001/83/CE. La base de cette AMM est similaire à celle de l'AMM générique (comparaison à un médicament de référence), mais elle est destinée à des médicaments qui ne peuvent répondre en tout point à la définition de médicament générique, ou lorsque la

bioéquivalence ne peut être démontrée au moyen d'études de biodisponibilité, ou en cas de changement de la ou des substances actives, des indications thérapeutiques, du dosage, de la forme pharmaceutique ou de la voie d'administration, par rapport à ceux du médicament de référence.

Dans ce cadre, seules les parties variables par rapport au médicament de référence doivent être documentées (le reste de l'évaluation reposera sur les données existantes du médicament de référence).

Par exemple, si le laboratoire souhaite obtenir une indication thérapeutique supplémentaire, il devra fournir les résultats des essais précliniques/cliniques de son médicament dans cette indication.

Pour le 8-MOP, cette base d'AMM est intéressante car il pourrait être médicament hybride d'UVADEX®.

En effet, cette base d'AMM est justifiée d'une part par le fait qu'il n'est pas possible de démontrer la bioéquivalence à l'UVADEX® par des études de biodisponibilité. D'autre part, elle permettrait notamment d'essayer d'inclure une utilisation du 8-MOP dans le cadre d'une procédure « off-line », en plus de l'« in-line » déjà prévue pour UVADEX®.

Enfin, elle pourrait permettre d'élargir les indications thérapeutiques.

Cependant, il faudra disposer de l'ensemble des données nécessaires pour justifier de la sécurité et de l'efficacité du médicament dans ces conditions d'utilisation.

#### ❖ AMM selon un usage bien établi (ou « well-established use »)

L'AMM selon un usage bien établi apparait dans l'article 10bis de la Directive 2001/83/CE. Il s'agit de médicaments commercialisés depuis plus de 10 ans dans l'UE et pour lesquels l'efficacité est reconnue et le niveau de sécurité est acceptable. Ainsi, le demandeur sera exempté de fournir les résultats des essais précliniques et cliniques s'il parvient à démontrer que la substance active est d'un usage médical bien établi (depuis au moins 10 ans dans l'UE) et s'il fournit une documentation bibliographique scientifique appropriée pour démontrer l'efficacité et la sécurité de la substance active.

Pour le 8-MOP, cette AMM pourrait être envisageable car son utilisation dans le cadre de la PCE remonte au début des années 1980.

Par ailleurs, il existe un certain nombre de publications scientifiques relatant l'efficacité et la sécurité du produit dans le traitement de multiples pathologies. Cependant, il faudra veiller à la robustesse des études sélectionnées afin de ne présenter que celles de haut niveau de preuve, au risque de se voir refuser l'AMM.

Par ailleurs, seules les indications (pathologies, technique « off-line » et/ou « inline ») décrites dans la littérature et pour lesquelles la qualité, la sécurité et l'efficacité ont été démontrées pourront être accordées au 8-MOP.

Enfin, certains pays tels que le Royaume-Uni semblent réticents à ce type de procédure.

#### 2. Choisir le type de procédure d'enregistrement

L'enregistrement d'un médicament peut suivre une procédure nationale ou européenne (décentralisée ou centralisée). La différence entre ces procédures réside essentiellement dans le nombre de pays participant à l'évaluation du dossier. Seuls ces pays pourront délivrer une AMM.

#### La procédure nationale

Cette procédure n'implique qu'un seul Etat membre de l'UE. Le demandeur choisi l'Etat dans lequel il souhaite commercialiser son produit. L'autorité compétente de cet Etat évaluera le dossier déposé et si la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit sont démontrées, il octroiera l'AMM.

La procédure dure au maximum 210 jours.

Cette procédure est en principe la moins onéreuse car les redevances à payer ne concerne que l'Etat dans lequel la demande d'AMM est déposée (en comparaison avec les procédures européennes).

L'AMM pourra par la suite être étendue à d'autres Etats membres de l'Union Européenne via une procédure de reconnaissance mutuelle (MRP – Mutual Recognition Procedure). Il s'agit d'une procédure qui a pour vocation à mutualiser les évaluations réalisées au sein de l'UE dans un but d'harmonisation des conclusions et de gain de temps. En revanche, pour le laboratoire il est plus judicieux en termes de

délais d'obtention des AMM, d'engager une procédure européenne dès le départ (DCP ou CP – voir ci-après) s'il souhaite pouvoir commercialiser son produit dans plusieurs Etats de l'UE.

#### La procédure européenne

Il existe 2 types de procédures européennes : la procédure décentralisée et la procédure centralisée. La procédure décentralisée permet à un laboratoire de sélectionner les pays dans lesquels il souhaite obtenir une AMM. La procédure centralisée aboutit à une AMM unique, européenne, valable dans l'ensemble des Etats membres de l'UE.

#### o <u>Décentralisée (DCP – Decentralised Procedure)</u>

La procédure décentralisée est prévue par la Directive 2001/83/CE.

Cette procédure permet d'obtenir une AMM dans plusieurs pays européens en même temps. Le demandeur choisi les pays dans lesquels il souhaite commercialiser son produit. Parmi ceux-ci, un seul pays procédera à l'évaluation du dossier d'AMM : il s'agit de l'Etat Membre de Référene (RMS – Reference Member State), choisi par le demandeur. Les autres pays inclus dans la procédure, les Etats Membres Concernés (CMS – Concerned Member States), pourront émettre des remarques ou poser des questions supplémentaires lors du processus d'évaluation. Ces derniers peuvent également s'opposer à l'avis du RMS et refuser l'octroi de l'AMM sur la base d'un risque potentiel grave pour la santé publique.

La procédure d'évaluation dure 210 à 270 jours et est suivie par des phases nationales pendant lesquelles la traduction du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), de la notice et de l'étiquetage est évaluée indépendamment par chaque pays.

Le RMS et les CMS délivreront leur propre AMM ; il s'agit donc d'AMM nationales.

Pour pouvoir faire une demande d'AMM en procédure décentralisée :

le produit ne peut déjà faire l'objet d'une AMM dans un Etat membre de l'UE.
 Dans le cas inverse, il s'agira d'une procédure de reconnaissance mutuelle (l'autorité compétente du pays dans lequel le médicament est déjà autorisé procède à un rapport d'évaluation, en 90 jours, qu'il fait circuler dans les pays

dans lesquels le demandeur souhaite également obtenir une AMM. Ces pays ont alors 90 jours pour émettre un avis favorable ou défavorable pour l'octroi des AMM nationales), et

- le produit n'entre pas dans le champ obligatoire de la procédure centralisée.

#### o <u>Centralisée (CP – Centralised Procedure)</u>

Cette procédure est prévue par le règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004. Pour faire une demande d'AMM en procédure centralisée, le produit ne doit pas déjà faire l'objet d'une AMM dans un Etat membre de l'UE.

La procédure centralisée est **obligatoire** pour les médicaments dérivés des biotechnologies, les médicaments innovants à usage vétérinaire, les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active et destinés au traitement du VIH, des maladies virales, des cancers, des maladies neurodégénératives, du diabète, des maladies auto-immunes et des médicaments orphelins.

La procédure centralisée est **optionnelle** pour tous les autres médicaments contenant une nouvelle substance active, pour les médicaments correspondant à une innovation thérapeutique, scientifique ou technique, pour les médicaments présentant un intérêt pour les patients ou la santé animale au niveau communautaire.

La particularité de cette procédure est qu'elle inclue tous les Etats membres de l'UE (ainsi que la Norvège, le Liechtenstein et l'Islande). Ainsi, une seule demande est à déposer, une seule évaluation sera réalisée (par le Comité des Médicaments à Usage Humain – CHMP) et elle conduit à l'octroi d'une AMM unique, européenne (délivrée par la Commission Européenne), permettant la commercialisation dans l'ensemble des pays précédemment cités.

Cette procédure est plus onéreuse et plus longue (elle peut durer jusque 300 jours).

Dans notre cas, le 8-MOP ne répond pas à l'obligation de suivre la procédure centralisée. En effet, dans le cadre de son utilisation dans le LCCT, il traite les manifestations cutanées du lymphome, et non le cancer directement. Cependant, si le laboratoire souhaite engager une procédure centralisée, il pourrait orienter la justification de son positionnement via le champ optionnel et notamment sur le caractère innovant de la procédure ou sur le fait que le médicament apporte un intérêt pour les patients au niveau communautaire.

La GvHD chronique quant à elle pourrait être considérée comme une maladie autoimmune, entrant alors dans le champ obligatoire de la procédure centralisée.

Par ailleurs, l'obtention d'une désignation orpheline entraine également une obligation pour le laboratoire d'effectuer une demande d'AMM selon la procédure centralisée. La **désignation orpheline** est une procédure légale (définie par la loi (EC) No 141/2000) permettant de désigner une substance médicamenteuse ayant un potentiel thérapeutique dans les maladies rares, avant sa première administration chez l'homme ou au cours de son développement clinique. L'indication thérapeutique précise est définie au moment de l'autorisation de mise sur le marché. Pour obtenir la désignation orpheline, le demandeur doit démontrer :

a) que le médicament est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite,

<u>ou</u> qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire,

<u>et</u>

b) **qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante** de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un **bénéfice notable** à ceux atteints de cette affection.

Dans notre cas de figure, la GvHD est une maladie rare (moins d'1 personne sur 10 000 dans l'UE), pouvant mettre en jeu le pronostic vital et les effets de la PCE semblent être supérieurs à ceux des traitements existants (que ce soit d'un point de vue efficacité ou sécurité). Une désignation orpheline est donc tout à fait envisageable pour cette pathologie. D'ailleurs, celle-ci a été octroyée à Therakos en octobre 2013 dans le traitement de la GvHD.

Le 21 mars 2016, l'EMA a également octroyé cette désignation au laboratoire allemand Clinipace Gmbh pour sa molécule Fenretinide dans le cadre du traitement du LCCT. Trois critères ont été pris en compte : la gravité de la maladie, le bénéfice notable qu'apporte la molécule dans le traitement de la maladie, et la rareté de la maladie (moins de 5 personnes sur 10 000 au sein de l'UE).

Le bénéfice notable apporté par le 8-MOP peut être envisagé pour le 8-MOP au vu de son efficacité reconnue et de son profil de sécurité favorable.

La désignation orpheline présente plusieurs intérêts pour le demandeur. L'Agence Européenne du Médicament (l'EMA) fournira au demandeur une assistance particulière pour l'aider dans le processus de développement du médicament. Ceci augmentera les chances de succès pour la future demande d'AMM. Le demandeur bénéficiera également de réduction des charges financières (annuelles, de demande d'assistance protocolaire, de demande AMM...). Par ailleurs, sur demande du promoteur et sous certaines conditions, la procédure d'évaluation du dossier peut être accélérée (150 jours). Une exclusivité commerciale de 10 ans après obtention de l'AMM sera également octroyée (indépendamment des brevets). Au cours de cette période, aucun autre médicament similaire et directement concurrent ne pourra être mis sur le marché. Enfin, cette désignation orpheline permet de se positionner sur une pathologie donnée et elle donne de la crédibilité au projet dans son développement et dans sa recherche de financements<sup>104</sup>.

Le tableau suivant (<u>Tableau 9</u>) résume les différentes bases légales et procédures détaillées ci-dessus, et intègre les avantages et inconvénients s'y rapportant, dans la cadre d'une volonté de commercialisation du 8-MOP.

<sup>104</sup> http://orphan-dev.org/onewebmedia/OrphanDoc%20La%20Designation%20Orpheline%202015.pdf

<u>Tableau 9</u>: Bases légales et procédures de demande d'AMM envisageables pour la commercialisation du 8-MOP en Europe.

	AMM	Faisabilité	Avantages	Inconvénients
Bases légales	Complète (selon l'article 8(3) de la Directive 2001/83/CE)	Oui	Si les résultats des études le justifient, cette AMM peut permettre de revendiquer plusieurs indications et d'inclure les procédures « in- line » et « off-line ».	<ul> <li>Nécessite d'avoir des études pré-cliniques et cliniques pour justifier la sécurité et l'efficacité dans l'ensemble des indications prévues, que ce soit en procédure « in-line » ou « off-line ».</li> <li>Le dossier est plus difficile à produire, implique d'importants coûts de développement et des délais plus importants.</li> </ul>
	Générique (selon l'article 10(1) de la Directive 2001/83/CE)	Non (impossibilité de démontrer la bioéquivalence)	Non applicable	Non applicable
	Hybride (selon l'article 10(3) de la Directive 2001/83/CE)	Oui	<ul> <li>Permet de monter un dossier simplifié (seules les parties variables par rapport au médicament de référence doivent être documentées)</li> <li>Permet de s'éloigner quelque peu du médicament de référence (possibilité de modifier la dose ou le mode d'administration par exemple)</li> </ul>	<ul> <li>Nécessité d'avoir des données permettant de prouver la qualité, sécurité, efficacité du médicament pour les éléments non identiques au médicament de référence.</li> <li>Peut entrainer des coûts de développement supplémentaires et des délais plus importants.</li> </ul>
	Usage bien établi (selon l'article 10a de la Directive 2001/83/CE)	Oui mais attention à la sélection de la bibliographie	<ul> <li>Permet de monter un dossier simplifié (pas de partie préclinique ni clinique).</li> <li>Les coûts et délais liés au développement sont réduits.</li> </ul>	<ul> <li>La littérature existante doit être rigoureusement évaluée pour ne présenter que des données robustes.</li> <li>Les données de la littérature concernant les effets de la PCE souffrent d'une faible robustesse et d'un manque d'harmonisation des méthodes de traitement les rendant difficilement comparables.</li> </ul>

	AMM	Faisabilité	Avantages	Inconvénients
Types de procédures	Nationale	Oui	- moins onéreux - possibilité d'étendre l'AMM à d'autres Etats dans le cadre d'une reconnaissance mutuelle	<ul> <li>pour la commercialisation : accès au seul Etat de la procédure.</li> <li>procédure plus longue in fine si l'on souhaite étendre l'AMM à d'autres Etats dans le cadre d'une reconnaissance mutuelle.</li> </ul>
	Décentralisée	Oui	<ul> <li>possibilité de choisir les pays dans lesquels on souhaite pouvoir commercialiser le produit</li> <li>obtention d'une AMM dans plusieurs pays aux termes de l'évaluation du dossier.</li> <li>procédure en 270 jours maximum.</li> <li>possibilité d'étendre les AMM à d'autres Etats dans le cadre d'une reconnaissance mutuelle.</li> <li>le coût est fonction du nombre de pays inclus dans la procédure</li> </ul>	- le coût est fonction du nombre de pays inclus dans la procédure
F	Centralisée	- Possible dans le traitement des manifestations cutanées du LCCT Obligatoire dans le traitement de la GvHD chronique.	- AMM unique dans l'ensemble des Etats membres de l'UE (+ Norvège, Liechtenstein, Islande) permettant une commercialisation plus large - possibilité d'aides européennes (scientifiques, financières) - crédibilité supplémentaire pour obtenir des subventions nécessaires au développement du produit	<ul> <li>procédure plus onéreuse (possibilités de réductions pour les médicaments orphelins)</li> <li>la demande de désignation orpheline doit se faire assez tôt pour bénéficier des aides européennes pour le développement</li> <li>risque de reclassification de la PCE en thérapie innovante par les autorités européennes</li> </ul>

# B. Enregistrer le 8-MOP dans le cadre d'un dispositif médical incorporant une substance médicamenteuse.

Comme nous l'avons vu dans la partie II. C. 2. Le 8-MOP est-il un dispositif médical ?, le 8-MOP semblerait également pouvoir être enregistré dans le cadre d'un DM combiné : dispositif médical incorporant une substance médicamenteuse ayant une action accessoire (DM de classe III).

Ainsi, le 8-MOP ferait partie intégrante du dossier de marquage CE de la machine d'irradiation et ferait l'objet d'une évaluation à part entière. En effet, l'annexe I de la Directive 93/42/CE, modifiée par la Directive 2007/47/CE précise que : « Lorsqu'un dispositif incorpore comme partie intégrante une substance qui, si elle est utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament au sens de l'article 1er de la Directive 2001/83/CE et qui peut agir sur le corps humain par une action accessoire à celle du dispositif, la qualité, la sécurité et l'utilité de cette substance doivent être vérifiées par analogie avec les méthodes prévues à l'annexe I de la directive 2001/83/CE. ».

La procédure d'obtention du marquage CE passe par l'évaluation de la conformité aux exigences essentielles par un ON et selon l'article 11 de la Directive 93/42/CEE. Cependant la partie « médicament » du dossier devra être présentée à une autorité compétente (exemple : ANSM en France, Bfarm en Allemagne...). Elle sera évaluée presque de la même façon que lors de l'évaluation d'un dossier de médicament « classique ».

Le dossier technique de marquage CE comprendra une partie décrivant la machine d'irradiation et une partie dédiée au 8-MOP.

Le principe de l'évaluation d'un dossier de DM combiné repose sur 2 axes importants :

- Une évaluation de la partie DM (machine d'irradiation).
- Une évaluation de la partie médicament (8-MOP). Celle-ci consiste en :
  - Une évaluation de l'utilité de l'ajout de la substance médicamenteuse dans le DM, par l'ON.
  - La sollicitation d'une autorité compétente en matière de médicament pour émettre un avis sur la qualité pharmaceutique et la sécurité de la

substance, y compris sur le profil bénéfice/risque lié à l'incorporation de la substance dans le DM.

#### 1. Evaluation de l'utilité par l'ON

L'évaluation de l'utilité par l'ON va permettre de répondre à la question : quelle est l'utilité de la substance médicamenteuse en tant que partie d'un DM, et en tenant compte de la destination de ce DM ?

Il est donc très important pour le fabricant de **démontrer** que le DM (la machine d'irradiation) est responsable de la fonction principale (inhiber la prolifération des cellules), et que la substance médicamenteuse (le 8-MOP) a une fonction accessoire (augmenter les effets de l'irradiation en s'intercalant dans les brins d'ADN des CMN).

→ La substance médicamenteuse assiste positivement les performances du DM.

Un certain nombre de données sera attendu par l'ON :

- Description du dispositif médical et de ses performances
- Description de la substance médicamenteuse ajoutée
- Description de l'impact de la substance médicamenteuse dans les indications et performances du DM (dose / effet / diffusion / ...)
- Résultats de l'analyse des risques y compris ceux liés à la présence de la substance médicamenteuse
- Données de pharmacocinétique
- Analyse critique de la littérature scientifique
- Rapport final des investigations cliniques réalisées (les investigations portées au dossier doivent se limiter à celles dont la finalité permet de documenter l'avis Qualité/Sécurité/Utilité)
- Description du rapport bénéfices/risques en lien avec les risques potentiels liés à la présence de la substance médicamenteuse
- Analyse finale de l'utilité d'incorporer une substance médicamenteuse dans la combinaison

2. Avis scientifique d'une autorité compétente en matière de

médicament, sur la qualité pharmaceutique et la sécurité de la

substance, y compris sur le profil bénéfice/risque lié à

l'incorporation de la substance dans le DM

Une fois que l'ON a procédé à l'évaluation de l'utilité, il transmettra dans un premier

temps une lettre de demande de soumission à l'autorité compétente (choisie par le

fabricant et l'ON). Celle-ci évaluera la recevabilité de la demande sur la base de

l'explication scientifique du mode d'action uniquement accessoire de la substance et

du mode d'action principal du DM.

Une fois la demande de soumission enregistrée, l'ON pourra soumettre le dossier de

demande d'avis.

L'objectif de cette consultation est d'évaluer la qualité pharmaceutique ainsi que la

sécurité de la substance médicamenteuse. Elle aboutira également à l'expression

d'un avis sur le profil bénéfice/risque lié à l'incorporation de la substance dans le

dispositif. Il est émis par une commission d'experts internes et externes de l'autorité.

L'instruction de la demande suit le même principe que l'évaluation d'un dossier de

médicament conventionnel. Elle dure 210 jours maximum (en cas de demande

d'informations complémentaires). La structure du dossier de demande est aussi très

proche de celui d'un médicament conventionnel. Il est composé de 5 parties :

- Partie 1 : dossier administratif

- Partie 2 : résumé

- Partie 3 : dossier qualité

- Partie 4 : dossier non-clinique

- Partie 5 : dossier clinique

L'avis est émis par le Directeur Général de l'autorité compétente et est transmis à

l'ON demandeur. Il sera intégré par l'ON et le fabricant dans la documentation

concernant le dispositif. Cependant, ce n'est qu'un avis et la décision finale revient à

l'ON. Elle devra être communiquée à l'autorité compétente ayant émis son avis.

121

Après avoir vu le déroulement administratif pour l'autorisation du 8-MOP dans le cadre d'une procédure de marquage CE d'un DM combiné, il convient d'émettre quelques précautions et d'envisager quels pourraient être les avantages et inconvénients liés à cette stratégie d'enregistrement.

#### 3. Précautions

Aujourd'hui, il n'existe pas de 8-MOP autorisé dans l'UE en tant que substance médicamenteuse accessoire à un DM.

Ainsi, et au vu des différents types d'autorisations ayant déjà été octroyées pour ce produit dans l'UE (dont une AMM médicament), il apparait important de consulter les ON et les autorités compétentes afin d'évaluer la faisabilité d'un tel projet.

En effet, il est très probable qu'une telle demande soit refusée car deux laboratoires ont déjà obtenu une AMM médicament pour leur 8-MOP en Europe, et les autorités compétentes privilégient généralement la réglementation la plus stricte par principe de précaution : il s'agit de celle relative au médicament.

Cependant, il appartient au laboratoire de monter sa propre stratégie et de la supporter par un dossier solide. Il s'agit d'assurer au plus tôt la recevabilité réglementaire de la demande par l'ON et l'autorité compétente. Il est donc important d'anticiper le dépôt du dossier.

L'axe majeur de défense du projet réside dans la preuve du caractère accessoire du 8-MOP.

Des études de performance appropriées permettraient de démontrer que :

- le 8-MOP utilisé seul dans une solution contenant des CMN est inactif (d'un point de vue pharmacologique, immunologique et métabolique),
- la machine d'irradiation permet à elle seule une apoptose des CMN, et
- l'adjonction du 8-MOP à l'irradiation est utile pour augmenter les effets de la machine d'irradiation sur les CMN.

#### 4. Avantages

L'avantage d'un tel enregistrement est qu'il est en principe moins cher et plus simple qu'un enregistrement de médicament conventionnel.

Par ailleurs, le fabricant choisit l'ON et l'autorité compétente qui évaluera le dossier. L'ON également peut supporter le fabricant dans sa stratégie auprès de l'autorité compétente.

Les fabricants de DM combinés peuvent bénéficier d'un accompagnement par les autorités compétentes, lors du développement de leur produit, sous la forme de « rencontre innovation », permettant d'obtenir des éclairages scientifiques et/ou réglementaires.

Il s'agirait d'un enregistrement unique pour 2 produits, ce qui représente un gain de temps pour le demandeur.

Enfin, le marquage CE ouvre des possibilités de commercialisation à l'ensemble des pays de l'UE, et permet une exportation hors Europe relativement simple.

#### 5. Inconvénients

L'inconvénient lié à ce positionnement réside dans la prise de risque lors du développement ainsi que dans la perte de temps qu'entrainerait un refus de recevabilité de la stratégie d'enregistrement par l'ON et/ou l'autorité compétente.

Des études particulières sont donc à mettre en place pour prouver le caractère accessoire du 8-MOP.

Par ailleurs, cet enregistrement impose au fabricant de disposer d'une machine d'irradiation. Le marquage CE du 8-MOP ne peut se faire indépendamment de celui d'une machine d'irradiation.

Enfin, l'autorisation délivrée imposera la machine d'irradiation avec laquelle devra être utilisé le 8-MOP.

Pour conclure sur les aspects réglementaires de la PCE, alors que la recherche des statuts de la machine et de la poche d'irradiation est relativement aisée, la détermination du statut du 8-MOP représente quant à elle une étape majeure et cruciale pour tout laboratoire souhaitant commercialiser du 8-MOP en Europe. En effet, aucune jurisprudence n'a aujourd'hui tranché sur les réglementations applicables à ce produit. Les laboratoires sont donc libres de monter leur propre stratégie et de la défendre soit auprès des autorités compétentes en matière de médicament, soit auprès des organismes notifiés.

Le statut de PTA n'est plus envisageable car et il est amené à disparaître de la réglementation française (il a d'ores et déjà été supprimé de textes législatifs).

Un enregistrement en tant que médicament est tout à fait envisageable. Il appartient au laboratoire de décider de la base légale de l'AMM qu'il souhaite obtenir. Cette décision se fera notamment sur la base des études dont il dispose et sur la base des indications ou de la dose qu'il souhaite revendiquer. Il est à noter qu'une demande d'AMM générique ne pourrait être envisageable, faute de possibilité de réaliser des études de biodisponibilité.

Le laboratoire devra également choisir le type de procédure de demande d'AMM. Elle dépendra des perspectives de commercialisation du produit en Europe mais aussi d'une éventuelle obligation de procédure centralisée (notamment en cas de revendication de l'indication dans la GvHD chronique, où en cas de désignation orpheline).

Enfin, le statut de DM de classe IIb obtenu par le laboratoire S.A.L.F. S.p.A. Pharmacological Laboratory semble être basé sur une justification peu convaincante et reste assez énigmatique. En revanche, l'enregistrement du 8-MOP dans le cadre d'un DM combiné (machine d'irradiation assistée par le 8-MOP) semble plus pertinent d'un point de vue scientifique et réglementaire.

Le choix de la stratégie globale d'enregistrement (médicament ou DM combiné) sera certainement guidé par le niveau d'avancement du projet, par les premières données scientifiques dont dispose le laboratoire, et pourquoi pas par sa propre expérience dans le domaine des médicaments ou des DM (combinés ou non).

Reste en suspens le statut des cellules traitées et de la réglementation qui devrait alors s'appliquer. La HAS a initié la démarche en qualifiant la technique ouverte de PCE de technique de thérapie cellulaire. Qu'en sera-t-il de la technique « in-line », uniquement commercialisée par le laboratoire THERAKOS® aujourd'hui ? Quelle serait la viabilité commerciale d'un tel produit ?

### **ANNEXE**

#### ANNEXE IX de la Directive 93/42/CEE, point III relatif à la classification

#### 1. Dispositifs non invasifs

#### 1.1. Règle 1

Tous les dispositifs non invasifs font partie de la classe I, sauf si l'une des règles suivantes est d'application.

#### 1.2. Règle 2

Tous les dispositifs non invasifs destinés à conduire ou à stocker du sang, des liquides ou tissus corporels, des liquides ou des gaz en vue d'une perfusion, administration ou introduction dans le corps appartiennent à la classe lla:

- s'ils peuvent être raccordés à un dispositif médical actif de la classe lla ou d'une classe supérieure,
- s'ils sont destinés à être utilisés pour le stockage ou la canalisation du sang ou d'autres liquides corporels ou le stockage d'organes, de parties d'organes ou tissus corporels.

Dans tous les autres cas, ils appartiennent à la classe I.

#### 1.3. Règle 3

Tous les dispositifs non invasifs visant à modifier la composition biologique ou chimique du sang, d'autres liquides corporels ou d'autres liquides destinés à être perfusés dans le corps appartiennent à la classe IIb, sauf si le traitement consiste en une filtration, une centrifugation ou en échanges de gaz ou de chaleur, auquel cas ils appartiennent à la classe IIa.

#### 1.4. Règle 4

Tous les dispositifs non invasifs qui entrent en contact avec de la peau lésée :

- relèvent de la classe I s'ils sont destinés à être utilisés comme barrière mécanique, pour la compression ou pour l'absorption des exsudats,
- relèvent de la classe IIb s'ils sont destinés à être utilisés principalement pour des plaies comportant une destruction du derme et ne pouvant se cicatriser que par deuxième intention,
- appartiennent à la classe lla dans tous les autres cas, y compris les dispositifs destinés principalement à agir sur le microenvironnement des plaies.

#### 2. Dispositifs invasifs

#### 2.1. Règle 5

Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical et qui ne sont pas destinés à être raccordés à un dispositif médical actif ou qui sont destinés à être raccordés à un dispositif médical actif de classe I:

- font partie de la classe I s'ils sont destinés à un usage temporaire,
- font partie de la classe lla s'ils sont destinés à un usage à court terme, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe, jusqu'au tympan ou dans une cavité nasale auxquels cas ils font partie de la classe I,
- font partie de la classe IIb s'ils sont destinés à un usage à long terme, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe, jusqu'au tympan ou dans une cavité nasale et ne sont pas susceptibles d'être absorbés par la muqueuse, auxquels cas ils font partie de la classe IIa. Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirurgical, destinés à être raccordés à un dispositif médical actif de la classe IIa ou d'une classe supérieure, font partie de la classe IIa.

#### 2.2. Règle 6

Tous les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage temporaire font partie de la classe IIa, sauf :

- s'ils sont spécifiquement destinés à contrôler, diagnostiquer, surveiller ou corriger une défaillance du cœur ou du système circulatoire central par contact direct avec ces parties du corps, auxquels cas ils font partie de la classe III,
- s'il s'agit d'instruments chirurgicaux réutilisables, auquel cas ils font partie de la classe I,
- s'ils sont spécifiquement destinés à être utilisés en contact direct avec le système nerveux central, auquel cas ils font partie de la classe III,
- s'ils sont destinés à fournir de l'énergie sous la forme de rayonnements ionisants, auquel cas ils font partie de la classe Ilb,
- s'ils sont destinés à avoir un effet biologique ou à être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe Ilb,
- s'ils sont destinés à administrer des médicaments par un mécanisme de libération et que le mode d'administration peut présenter des risques, auquel cas ils font partie de la classe Ilb.

#### 2.3. Règle 7

Tous les dispositifs invasifs de type chirurgical destinés à un usage à court terme appartiennent à la classe IIa, sauf s'ils sont destinés:

- spécifiquement à contrôler, diagnostiquer, surveiller ou corriger une défaillance du cœur ou du système circulatoire central par contact direct avec ces parties du corps, auxquels cas ils font partie de la classe III,
- spécifiquement à être utilisés en contact direct avec le système nerveux central, auquel cas ils font partie de la classe III ou
- à fournir de l'énergie sous la forme de rayonnements ionisants, auquel cas ils font partie de la classe Ilb ou
- à avoir un effet biologique ou à être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe III ou
- à subir une transformation chimique dans le corps, sauf s'ils sont placés dans les dents, ou à administrer des médicaments, auxquels cas ils font partie de la classe Ilb.

#### 2.4. Règle 8

Tous les dispositifs implantables et les dispositifs invasifs à long terme de type chirurgical font partie de la classe IIb sauf s'ils sont destinés :

- à être placés dans les dents, auquel cas ils font partie de la classe lla,
- à être utilisés en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, auxquels cas ils font partie de la classe III,
- à avoir un effet biologique ou à être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe III,
- à subir une transformation chimique dans le corps, sauf s'ils sont placés dans les dents, ou à administrer des médicaments, auxquels cas ils font partie de la classe III.

#### 3. Autres règles applicables aux dispositifs actifs

#### 3.1. Règle 9

Tous les dispositifs actifs thérapeutiques destinés à fournir ou échanger de l'énergie font partie de la classe IIa, sauf si leurs caractéristiques sont telles qu'ils peuvent fournir de l'énergie au corps humain ou assurer des transferts d'énergie avec celui-ci d'une manière potentiellement dangereuse, compte tenu de la nature, de la densité et du site d'application de cette énergie, auquel cas ils font partie de la classe IIb. Tous les dispositifs actifs destinés à contrôler et à surveiller les performances des dispositifs actifs thérapeutiques de la classe IIb ou destinés à agir directement sur les performances de ces dispositifs font partie de la classe IIb.

#### 3.2. Règle 10

Les dispositifs actifs destinés au diagnostic font partie de la classe lla :

- s'ils sont destinés à fournir de l'énergie qui sera absorbée par le corps humain, à l'exception des dispositifs utilisés pour éclairer le corps du patient dans le spectre visible,
- s'ils sont destinés à visualiser la distribution de produits radiopharmaceutiques in vivo,
- s'ils sont destinés à permettre un diagnostic ou un contrôle direct des processus physiologiques vitaux, sauf s'ils sont spécifiquement destinés à surveiller les paramètres physiologiques vitaux, lorsque des variations de certains de ces paramètres, notamment ceux des fonctions cardiaques ou respiratoires ou de l'activité du système nerveux central, peuvent présenter un danger immédiat pour la vie du patient, auquel cas ils font partie de la classe IIb. Les dispositifs actifs destinés à émettre des rayonnements ionisants et destinés au radiodiagnostic et à la radiologie interventionnelle thérapeutique, y compris les dispositifs qui commandent ou contrôlent ces dispositifs ou agissent directement sur leurs performances, font partie de la classe IIb.
- 3.3 Règle 11 Tous les dispositifs actifs destinés à administrer dans le corps et/ou à en soustraire des médicaments, des liquides biologiques ou d'autres substances font partie de la classe IIa, sauf si cette opération est potentiellement dangereuse, compte tenu de la nature des substances administrées, de la partie du corps concernée et du mode d'administration, auquel cas ils font partie de la classe IIb.

#### 3.4. Règle 12

Tous les autres dispositifs actifs font partie de la classe I.

#### 4. Règles spéciales

#### 4.1. Règle 13

Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance qui, si elle est utilisée séparément, peut être considérée comme un médicament au sens de l'article 1<sup>er</sup> de la directive et qui est susceptible d'agir sur le corps par une action accessoire à celle des dispositifs font partie de la classe III.

Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance dérivée du sang humain font partie de la classe III.

#### 4.2. Règle 14

Tous les dispositifs utilisés pour la contraception ou pour prévenir la transmission de maladies sexuellement transmissibles font partie de la classe IIb, sauf s'il s'agit de

dispositifs implantables ou de dispositifs invasifs à long terme, auxquels cas ils font partie de la classe III.

#### 4.3. Règle 15

Tous les dispositifs destinés spécifiquement à désinfecter, nettoyer, rincer ou, le cas échéant, hydrater des lentilles de contact font partie de la classe IIb.

Tous les dispositifs destinés spécifiquement à désinfecter les dispositifs médicaux font partie de la classe IIa à moins qu'ils ne soient destinés spécifiquement à désinfecter les dispositifs invasifs auquel cas ils font partie de la classe IIb.

Cette règle ne s'applique pas aux produits destinés à nettoyer les dispositifs médicaux autres que les verres de contact par des moyens physiques.

#### 4.4. Règle 16

Les dispositifs destinés spécifiquement à enregistrer les images de radiodiagnostic font partie de la classe IIa.

#### 4.5. Règle 17

Tous les dispositifs fabriqués à partir de tissus d'origine animale ou de dérivés rendus non viables entrent dans la classe III, sauf si ces dispositifs sont destinés à entrer en contact uniquement avec une peau intacte.

#### 5. Règle 18

Par dérogation aux autres règles, les poches à sang figurent dans la classe II.

### **BIBLIOGRAPHIE**

#### **Articles scientifiques:**

- A. Lerner et al., Clinical and experimental studies with 8-methoxypsoralen in vitiligo. Presented at the Thirteenth Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, Inc., June 8, 1952, Chicago, Illinois. From the Department of Dermatology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor
- A.-S. Marchesseau-Merlin et Al., «La photophérèse : une alternative thérapeutique aux corticoïdes pour le lichen érosif muqueux corticorésistant.» *Annales de dermatologie et de vénérologie*, n°1135, pp. 209-212, 2008.
- Andreu G et al., «Extracorporeal photochemotherapy treatment for acute lung rejection episode.» *J Art Lung Transplant*, vol. 14, pp. 793-6, 1995.
- A. Servettaz et al., « Physiopathologie de la sclérodermie systémique : état des lieux sur une affection aux multiples facettes. », *Press Med*, vol 35, pp. 1903-15, 2006.
- Berger CL et al., «Induction of human tumor loaded dendritic cells.» *Int J Cancer*, vol. 91, pp. 438-47, 2001.
- Berger CL et al., «Transimmunization, a novel approach for tumor immunotherapy.» *Transfus Apher Sci*, vol. 26, n°13, pp. 205-16, 2002.
- Bladon J et al., «Extracorporeal photopheresis induces apoptosis in the lymphocytes of cutaneous T-cell lymphoma and graft-versus-host disease patients.» Br J Haematol, vol. 107, n°14, p. 707, 1999.
- C. L. Kitko et al., «Extracorporeal photopheresis in prevention and treatment of acute GVHD.» Transfusion and Apheresis Science, n°152, pp. 151-156, 2015.
- C. Perrotti et al., «A concise review on extracorporeal photochemotherapy: where we began and where we are now and where are we going!» Transfusion and Apheresis Science, 2015.
- D. Hannani et al., «La photochimiothérapie extracorporelle ou l'immunothérapie par cellules modifiées par photochimie.» La revue de médecine interne, vol. 31, pp. 321-324, 2010.
- D. Hannani et al., «Photochemotherapy induces a faster apoptosis of all reactive activated T cells than of nonalloreactive resting T cells in GVHD.» Transplantation, vol. 90, n°111, pp. 1232-8, 2010.
- D. Hannani et al., «Photochemotherapy induces the apoptosis of monocytes without impairing their function.» Transplantation, vol. 89, pp. 492-499, 2010.
- D. Hannani, « Etude des mécanismes d'action de la photochimiothérapie extracorporelle chez l'Homme. » Grenoble, 8 juin 2010.
- Di Renzo M et al., «ECP-treated lymphocytes of chronic graft-versus-host disease patients undergo apoptosis which involves both the Fas/FasL system and the Bcl-2 protein family.» Arch Dermatol Res, vol. 295, n°15, p. 175, 2003.
- Di Renzo M. et al., «Extracorporeal photochemotherapy retores Th1/Th2 imbalance in patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma.» *Immunology*, vol. 92, n°11, pp. 99-103, 1997.

- E. Goussetis et al., «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*, vol. 46, pp. 203-209, 2012.
- Edelson R et al., «Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results.» *N Engl J Med,* vol. 316, pp. 297-303, 1987.
- Edelson R. et al., «Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy preliminary results.» N Engl J Med, vol. 316, pp. 297-303, 1987.
- Elise Olsen et al., «Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer.» Blood, vol. 110, n°16, 2007.
- F. Aubin et al., «La photochimiothérapie extracorporelle.» Médecine/Sciences, vol. 15, n°18-9, pp. 983-9, Août-Septembre 1999.
- F. Heshmati et al., «Updating ECP action mechanisms.» Transfusion and Apheresis Science, vol. 50, pp. 330-9, 2014.
- F. Heshmati, «Extracorporeal photochemotherapy: a historical perspective.» Transfusion and Apheresis Science 28, pp. 25-34, 2003.
- F. Heshmati, «Mechanism of action of extracorporeal photochemotherapy» Transfusion and Apheresis Science, vol. 29, pp. 61-70, 2003.
- Fahmy et al., «Pharmacognostical study and isolation of a crystalline constituent, ammoidin» Q J Pharm Pharmacol, vol. 20, n°13, pp. 281-91, 1947 Jul-Sep.
- Gasparro FP et al., «Molecular aspects of extracorporeal photochemotherapy.» Yale J Biol Med, vol. 62, pp. 579-93, 1989.
- Guideline on human cell-based medicinal products, doc. Ref.EMEA/CHMP/410869/2006
- H. G. Rangarajan et al, «The use of novel TherakosTM Cellex® for extracorporeal photopheresis in treatment of graft-versus-host disease in paediatric patients.» British Journal of Haematology, vol. 163, pp. 357-364, 2013.
- HAS Service évaluation des actes professionnels, «Photochimiothérapie extracorporelle Rapport d'évaluation.» Mars 2010.
- HAS Service des affections de longue durée et accords conventionnels, «Guide Affection de longue durée : Maladie de Crohn» 2008.
- HAS, Photochimiothérapie extracorporelle : le système fermé et le système ouvert Note de cadrage, Juin 2009.
- J.J. Scarisbrick et al., «UK consensus statement on the use of extracorporeal photopheresis for treatment of cutaneous T-cell lymphoma and chronic graftversus-host-disease.» British Journal of Dermatology, vol. 158, pp. 659-678, 2008.

- J.Ludvigsson et Al., «Photopheresis at onset of type 1 diabetes: a randomised, double blind, placebo controlled trial.» Arch Dis Child, n°185, pp. 149-154, 2001.
- Knobler et al., «A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis.» J Am Acad Dermatol, n°154, pp. 793-799, 2006.
- Knobler et al., «Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis.» JEADV, vol. 28 suppl. 1, pp. 1-37, 2014.
- Kraemer KH et al., «Effects of 8-methoxypsoralen and ultraviolet radiation on human lymphoid cells in vitro.» J Invest Dermatol, vol. 76, n°12, p. 80, 1981.
- Lee KH et al., «Engineering aspects of extracorporeal photochemotherapy.» Yale J Biol Med, vol. 62, pp. 621-8, 1989.
- M. Auloit-Griot, Le dossier d'AMM : historique et évolution.
- M. de Carvalho Bittencourt et al., «Mécanismes de l'alloréactivité, des rejets de greffe.».
- M. Mohty et N. Milpied., «Maladie chronique du greffon contre l'hôte.» Correspondances en Onco-hématologie., vol. 5, n°11, p. Editorial, 2010.
- M. Ruch, La loi sécurité sanitaire, une réponse à l'émergence, actualité et dossier en santé publique n° 23 juin 1998 page XXXIII
- M. Viguier et al., «La photochimiothérapie extracorporelle.» Transfusion Clinique et Biologique, 2009.
- ML. Barr et al., «Photophoresis for the prevention of rejection in cardiac transplantation. Photopheresis Transplantation Study Group.» N Engl J Med, vol. 339, pp. 1744-51, 1998.
- Morison WL et al., «Sensitivity of mononuclear cells to PUVA: effect on subsequent stimulation with mitogens and on exclusion of trypan blue dye.» Clin Exp Dermatol, vol. 6, n°13, p. 273, 1981.
- P. Lorillon, «Quelles indications pour la photochimiothérapie extracorporelle ?» Actual Pharm Hosp, vol. 16, pp. 12-8, 2008.
- P. W. Heald and R. Edelson, «Photopheresis therapy of cutaneous T Cell Lymphoma» Keio J med, vol. 37, pp. 155-167, 1988.
- Parrish et al., «Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxalen and longwave ultraviolet light» *N Engl J Med*, vol. 291, n°11207-11, 1974.
- R. Roelandts, «The history of phototherapy: Something new under the sun?» *J Am Acad Dermatol.*, vol. 46, n°16, pp. 926-930, June 2002.
- Reinisch W et Al., «Extracorporeal photopheresis (ECP) in patients with steroid-dependent Crohn's disease: a prospective pilote study.» *Aliment Pharmacol Ther,* n°115, pp. 1313-1322, 2001.
- Reinisch W et Al., «Extracorporeal photopheresis (ECP) in patients with steroid dependent Crohn's disease: an open-label, multi-center, prospective trial.» *Inflamm Bowel Dis*, vol. 2, n°119, pp. 293-300, 2013.
- Scott R Marshall, "Technology Insight: ECP for the treatment of GvHD—can we offer selective immune control without generalized immunosuppression?",

- Nature clinical practice oncology, vol 3, No 6, pp. 302-314, 2006.
- S. Vanheste et al., «La photochimiothérapie extracorporelle : revue de son mode d'action et de ses indications.» Rev Med Brux, vol. 28, pp. 445-51, 2007.
- Tambur AR. et al, «Extracorporeal photophoresis induces lymphocyte but not monocyte apoptosis.» Transpl Proc, vol. 32, pp. 747-8, 2000.
- V. Radojcic et al., «The role of extracorporeal photopheresis in chronic graftversus-host disease.» Transfusion and Apheresis Science, n°152, pp. 157-161, 2015.
- Yoo EK et al., «Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T cell Lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action.» J Invest Dermatol, vol. 107, n°12, pp. 235-42, 1996.
- Zic JA., «The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis.»
   Dermatol Ther., vol. 16, pp. 337-346, 2003.

#### **Sites internet:**

- http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Medicaments-de-therapie-innovante-etpreparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Le-produit-est-il-un-MTI-un-MTI-PP-ou-une-preparation-Comment-le-determiner/%28offset%29/3
- http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Medicaments-de-therapie-innovante-etpreparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-trois-types-de-produitsles-MTI-les-MTI-PP-et-les-preparations/(offset)/2
- Maladie de Crohn.eu. http://maladiedecrohn.eu/.
- Société canadienne du cancer. http://www.cancer.ca/fr-ca/cancerinformation/diagnosis-and-treatment/stem-cell-transplant/side-effects-of-stemcell-transplant/graft-versus-host-disease-gvhd/?region=qc.
- www.chochrane.org
- B. Delisle, http://lemedecinduquebec.org/archives/2014/4/3-le-lichen-plan-des-muqueuses/» 2014
- D. Jacobsohn et al., Orpha.net 2007. http://www.orpha.net/consor/cgibin/OC Exp.php?Lng=FR&Expert=39812.
- David JACOBSOHN, Georgia VOGELSANG, Opha.net. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\_Exp.php?Lng=FR&Expert=39812.
- Pr Christian Boitard, «Diabète de type 1 (DID)» Inserm, http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-1-did.
- Pr Eric Hachulla, « Sclérodermie systémique », http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\_Exp.php?Lng=FR&Expert=90291
  - http://orphan-dev.org/onewebmedia/OrphanDoc%20La%20Designation%20Orpheline%202015.pdf

- S. FANFANO. http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/immunite-et-vaccination/reponse-immunitaire/comprendre/immuniteinnee/cd-et-orientation-de-la-reponse-adaptative-version-bis.
- http://www.snitem.fr/le-cadre-reglementaire
- S. OTHOMAN, «FINSEN NIELS RYBERG (1860-1904)» http://www.universalis.fr/encyclopedie/niels-ryberg-finsen.

## **TABLE DES FIGURES**

Figure 1 : <i>Ammi majus</i> 14
Figure 2 : structure du squelette psoralène (a) et structure du 8-méthoxypsoralène ou 8-MOP (b)
Figure 3 : schéma résumant les quatre étapes de la photochimiothérapie
extracorporelle
Figure 4 : UVAR® XTS™ System (Therakos®)
Figure 5 : Cellex® System (Therakos®)
Figure 6 : Appareil à leucaphérèse Cobe Spectra® (Terumo BCT) 23
Figure 7 : Poche d'illumination, UVA illumination EVA bag® (Maco Pharma) 24
Figure 8 : UVA PIT KITs®25
Figure 9: Machine d'illumination aux UVA, Macogenic G2 UVA illumination device®
(Maco Pharma)
Figure 10 : UVA PIT system®
Figure 11: (a) 8-MOP et bases pyrimidines sans UVA; (b) 8-MOP et bases
pyrimidines avec un premier photon UVA et la production d'un mono-adduit ; (c) 8-
MOP et bases pyrimidines avec un deuxième photon UVA et un cross-linkage 33
Figure 12: Les différentes populations de lymphocytes T: place des lymphocytes
Th1, Th2 et Th reg (adapté de S. FANFANO)
Figure 13 : Mécanisme d'action de la photochimiothérapie extracorporelle, activation
de la réponse immunitaire cytotoxique et destruction des clones malins de
lymphocytes T
Figure 14 : Rôle des lymphocytes Th reg dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte
Figure 15 : Mécanismes généraux de la photochimiothérapie extracorporelle 46
Figure 16 : Résultats de la première étude multicentrique et randomisée
Figure 17: Fille de 17 ans atteinte d'un lichen érosif bucal (langue et lèvres), avant
photochimiothérapie extracorporelle (a) et après 29 séances de traitement par
photochimiothérapie extracorporelle (b)
Figure 18 : Effets moyens du traitement par PCE et fausse PCE sur les symptômes cutanés
Figure 19 : Effets du traitement par PCE et fausse PCE sur la mobilisation des articulations : nombre d'articulations moins contracturées (a), nombre de nouvelles
articulations contracturées (b) 69

## **TABLE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Tableau comparatif des techniques de PCE	28
Tableau 2 : Classification TNMB du Lymphome Cutané à Cellules T	48
Tableau 3 : Stades cliniques des lymphomes cutanés à cellules T de type M	lycosis
fongoïde et Syndrome de Sézary	48
Tableau 4 : Résumé des études cliniques mesurant l'efficacité	de la
photochimiothérapie extracorporelle en monothérapie ou en combinaison d	'autres
thérapies dans le traitement du Lymphome Cutané à Cellules T	52
Tableau 5 : Stades de la GvHD aiguë	55
Tableau 6 : Résultats des études d'efficacité de la PCE chez des patients atte	ints de
GvHD aiguë et résistants aux corticostéroïdes	56
Tableau 7 : Résumé des études cliniques (>20 patients) évaluant le rôle	de la
photochimiothérapie extracorporelle dans le traitement de la GvHD chronique	e chez
les populations adulte et pédiatriques	57
Tableau 8 : Tableau récapitulatif des pathologies pouvant être traitées par la F	CE ou
encore à l'étude, et protocoles de traitement recommandés	72
Tableau 9 : Bases légales et procédures de demande d'AMM envisageables	pour la
commercialisation du 8-MOP et des cellules traitées en Europe	117

#### Université de Lille 2

# FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2015/2016

Nom : DESPRES **Prénom :** Chloé

Titre de la thèse : La photochimiothérapie extracorporelle – Elaboration d'une

stratégie réglementaire

**Mots-clés**: Photochimiothérapie extracorporelle, photophérèse, 8-methoxypsoralène (8-MOP), lymphome cutané à cellules T (LCCT), maladie du greffon contre l'hôte (GvHD), rejet transplantation d'organes, statuts réglementaires des produits de santé, stratégie réglementaire

Résumé: L'utilisation médicinale des rayonnements du soleil remonte à de très nombreuses années. Déjà vénéré à l'époque par les égyptiens, le soleil prouvait également ses bienfaits chez les personnes atteintes de vitiligo. Aujourd'hui, la photochimiothérapie extracorporelle (PCE), ou photophérèse, permet de mettre à profit les effets des rayonnements UVA pour le traitement de plusieurs maladies immunitaires (lymphome cutané à cellules T, maladie du greffon contre l'hôte, rejet d'une transplantation d'organe). L'irradiation extracorporelle des cellules mononuclées issues du sang du patient, en présence de 8-methoxypsoralène (8-MOP), constitue une option thérapeutique intéressante d'un point de vue efficacité mais également grâce au bon profil de tolérance. Au même titre que le mécanisme d'action qui n'est pas encore totalement élucidé, il semblerait que la réglementation applicable au 8-MOP souffre de quelques zones d'ombres. En effet, la définition du statut réglementaire de cette substance n'ai pas si aisée : en témoignent les différents types d'autorisations qui lui ont été octroyées par les autorités compétentes européennes (médicament, dispositif médicaux, produit thérapeutique annexe). Ce travail a pour but de proposer des stratégies réglementaires pour la mise sur le marché d'un nouveau 8-MOP (dans le cadre d'une procédure de PCE « off-line »).

#### Membres du jury :

Président: M. le Professeur André TARTAR, Faculté des

Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Lille 2

Assesseur(s): M. le Professeur Éric SERGHERAERT, Faculté

des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,

Lille 2

M. Benjamin BERTIN, Maître de conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et

Biologiques, Lille 2

Membre(s) extérieur(s): Mlle Marion REUMAUX, Pharmacien chargée

d'affaires réglementaires, Laboratoires MACO

**PHARMA**