



HAL
open science

La photochimiothérapie extracorporelle pourrait-elle être un frein à la GVH pulmonaire ?

Caroline Régny

► **To cite this version:**

Caroline Régny. La photochimiothérapie extracorporelle pourrait-elle être un frein à la GVH pulmonaire?. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01553668

HAL Id: dumas-01553668

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01553668v1>

Submitted on 3 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2017

N°

LA PHOTOCHEMIOThERAPIE EXTRACORPORELLE POURRAIT-ELLE
ETRE UN FREIN A LA GVH PULMONAIRE ?

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Caroline RÉGNY

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le : 20 juin 2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean-Yves Cahn

Directeur de thèse : M. le Professeur Frédéric Garban

Membres :

M. le Docteur Philippe Drillat

M. le Professeur Christophe Pison

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Table des matières

Remerciements :	7
Abréviations :	10
Introduction :	11
Généralités sur la GVH.....	11
Un peu d'immunologie	13
GVH Pulmonaire	17
Concernant la nosologie :	17
Concernant le diagnostic de la GVH pulmonaire :	18
A. La clinique :	18
B. Eliminer une cause extra-pulmonaire et apprécier le retentissement	19
C. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)	20
D. L'imagerie	20
E. La biopsie pulmonaire trans-bronchique ou chirurgicale	21
F. Consensus	21
Traitement de la GVH pulmonaire chronique	23
La Photo chimiothérapie extracorporelle (PCE)	26
<i>Rationnel</i>	26
Objet de l'étude	30
Matériel et méthodes	30
Population étudiée	30
Matériel utilisé.....	31
Analyses statistiques.....	31
Critères de jugements.....	31
Méthodes statistiques	31
Résultats	33
Caractéristiques de la population.....	33
Résultats sur les critères de jugements	35
Discussion	42
Conclusion.....	46
Bibliographie:.....	47
Résumé :	53
Abstract	53

Remerciements :

A mon jury

- Au Pr Jean Yves Cahn : Merci pour l'enseignement dispensé, pour la bienveillance que vous portez sur les internes, pour votre disponibilité et votre franchise que j'apprécie.
- Au Pr Frédéric Garban : Merci pour l'enseignement dispensé au sein du centre de santé et pour avoir accepté d'être mon maître de thèse.
- Au Pr Christophe Pison : Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et pour l'expertise pneumologique que vous allez apporter
- Au Dr Philippe Drillat : Merci d'avoir accepté de juger mon travail, surtout de me faire avancer dans mes réflexions personnelles et professionnelles, de m'avoir permis de découvrir de nouveaux horizons hématologiques et de m'avoir rendu moins bête sur la géopolitique du monde. J'écoute, j'apprends, tout s'enregistre.

Aux chefs d'hématologie...

- Anne Thiébaud : Pr a tolérance et la bienveillance dont tu as fait preuve à mon égard, ta sensibilité, l'amitié que tu me témoignes et j'essaie de suivre ta ligne de conduite.
- Brigitte Pegourié : Pr ta patience à toute épreuve en HDJ et grâce à toi j'ai aussi compris l'intérêt de se poser 2 minutes et de fouiller les dossiers « papiers ». Je dis ceci en toute honnêteté sincèrement.
- Lysiane Molina : Pr ton humour, tes boucles d'oreilles Lucky et love, tes voyages, les jeux vidéo, les BD, tes convictions et ta sensibilité médicale. La cool-attitude professionnelle, c'est ça qu'on veut !
- Remy Gressin : Pr l'ASH, les voies veineuses centrales ☺, l'enseignement sur les lymphomes, pour ta capacité chevaleresque à toujours te ranger du côté du plus faible. J'admire cette faculté.
- Stéphane Courby : Pr le Japon, les discussions sérieuses que l'on a parfois sur d'autres sujets et pour le café et les madeleines à toute heure de l'après-midi.
- Claude-Eric Bulabois : Pour le premier jour où tu m'as accueilli ou en une journée j'ai compris comment s'organiser dans un service et surtout pr la rince cochon. C'est ça qu'on aime !
- Sophie Park : Pr l'enseignement de biologie moléculaire apportée
- Les CCA : Martin et Clara, pour me montrer en vrai à quoi l'assistantat ressemble.

Aux services d'hématologie...

- Le 5emeB, 5emeC et HDJ : Pr les fous rires en garde, les potins, les couscous, les moments plus durs aussi, pr regarder nos prescriptions correctement et nous signaler nos bêtises, votre bienveillance envers les internes et les patients, votre énergie, votre patience, soyez sûrs que j'aime travailler avec vous.
- Mes co-internes : Eléonore, Paul, Mathieu, Mathilde, Claire, Natacha, Clémence : Pr la super entente que vous avez entre vous, les grosses soirées et votre humour.

- Christina : Tu gagnes à être bien plus connue et je suis sûre que tu feras le bon choix, tu es la seule qui peut le faire. C'est toi qui décides, le bateau a un capitaine. Merci de ton amitié

... Et aux autres services :

- Annick Bosseray : Pour m'avoir appris la médecine littéralement, une pensée diagnostique structurée et je suis sûre que mon passage dans ton service a été un tournant et un palier dans mon évolution. Et surtout pour toutes les sorties en rando, au ski et pr les courses que l'on fait ensemble. En résulte une belle amitié.
- Le 3emeC : aux IDE, aides-soignantes et ASH pour les moments qu'on a passés ensemble, à Barbara colombe également pour les barbecues a la maison.
- La réa 3 : Merci au Pr Carole Schwebel de me faire confiance et de m'accueillir dans son service en novembre 2017, à toute l'équipe des IDE, des Aides-soignantes et des ASH de la rea3 avec qui j'ai passé un super semestre et des bonnes gardes. Aux PH de la réa 3 : Agnès, Clémence, Rebecca, Claire, merci à vous de m'accueillir également et de toujours me faire me sentir bien en garde dans une bonne ambiance.

A Gaby : Pour notre rencontre, nos moments partagés, notre projet de vie, nos fous rires et pour ta patience et ton organisation qui me font défaut. Tu me cadres et me calmes au quotidien. Je t'aime

A ma famille

- Ma sœur : Je suis très proche de toi et je t'adore, on passe toujours de supers moments ensemble à rignasser et c'est un réel plaisir de prendre du temps pour être ensemble. Vivement que le minuscule sache faire du ski ☺. Merci Manu de rendre ma sœur heureuse.
- Ma mère : Pr s'être toujours arracher pour qu'on soit dans les meilleures conditions pour bosser moi et ma sœur. Pr nos fous rires, pour les jeux de société jusqu'à pas d'heure, pour les vacances au ski régulières. Quoiqu'il arrive on reste unie c'est notre plus grande force, un seul cri d'alerte et tout le monde revient auprès de toi.
- Ma grand-mère : Pour les parties de cartes endiablées : le tripot ! Pour m'avoir emmené en montagne et me demander régulièrement quand était ma thèse : ça m'a motivé !
- Mon père : Pr toujours trouver des solutions à tous les problèmes, c'est fabuleux : mécanique, ordinateur... et j'en passe.
- Papy REGNY: Saloperie le lymphome hein?

Aux copains

- Les oncos : Emmanuelle, Claudine (et secotine), Delphine, Julien, Julian, Hélène pour les barbecues de l'oncologie, les grosses grosses soirées, pr ramener la voiture avec moi dedans au bon endroit, les grosses bouffes devant des dessins animés ou autres

niaiseries, les derniers potins, les fou- rires comme les moment de dépression. Vous êtes de belles personnes, c'est génial de vous avoir rencontrés.

- La médecine interne : Chloé et Fanny merci de votre enthousiasme toujours
- Laure et Julien : Pr l'amitié indéfectible que tu me montres Laure et pour toutes les bières et deconnade qu'on a pu avoir.
- Nastasia : Pr ton amitié et pour me montrer un autre regard sur e monde parfois.
- La réa : Felix, Nephron et Linasse, c'était un super semestre parce que vous étiez la et qu'on a rignassé dans tous les coins de la réa 3.
- Les anciens : Myrlooz, Georges, Olivier, Mélanome, Sandra pour les grosses soirées qu'on a passé, pour trainer ensemble, pour se faire des grosses bouffes...En fait la vie à l'internat c'est loin mais on est resté hyper proche et aussi débiles c'est génial.
- Les colocs : Pauline, Brune, Charles, Benoit.
- Myrlooz : Pour toutes les randos qu'on a faites, pour la sitcom de l'été 2016, pour la vallée de la clarée, pour le tour du Vercors, pour la tente tortue, pour le cubi trainé à 3178m d'altitude, pr l'aversion pour le bio-bio et pour rester ma meilleure pote depuis l'internat.

Aux DC comics, à Kaamelott (le gras c'est la vie), à la montagne, à nuf-nuf, à zombicide et à Hans Zimmer qui a rythmé l'écriture de cette thèse.

Et à tous ceux que j'ai forcément oubliés

Abréviations :

GVH: Graft versus host

PCE: Photochimiothérapie extracorporelle

EFR: explorations fonctionnelles respiratoires

TDM: Tomodensitométrie

VEMS: Volume expiré maximale en 1 seconde

CVF: Capacité vitale fonctionnelle

GCSH: Greffe de cellules souches hématopoïétiques

GVL: graft versus leukemia

BOOP: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

BO: Bronchiolitis obliterans

BOS: Bronchiolitis obliterans syndrome

ETT: Echographie cardiaque trans thoracique

HTAP: Hypertension artérielle pulmonaire

BPCO: Bronchite pulmonaire chronique oblitérante

CPT: Capacité pulmonaire totale

DLCO: Diffusion du CO

HRCT: Scanner ou tomodensitométrie haute résolution

IS: Immunosuppression

ITK: Inhibiteur de tyrosine kinase

LyT: Lymphocytes T

Treg: Lymphocytes T régulateurs

Introduction :

Généralités sur la GVH

La réaction du greffon contre l'hôte (GvH *graft versus host*) est une réaction immune des cellules immunocompétentes du donneur dirigées contre des antigènes des cellules du receveur à la suite d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique quelle qu'en soit la source (moelle, cellules souches périphériques ou sang de cordons).

Ces greffes sont indiquées dans le traitement à visée curative d'hémopathies malignes mais également dans le traitement de pathologies bénignes telles que l'aplasie médullaire, les immunodéficiences congénitales et certaines hémoglobinopathies¹. Le principe d'une GCSH est d'utiliser le système immunitaire du donneur pour éliminer les cellules hématopoïétiques défaillantes du receveur : c'est l'effet anti tumoral bénéfique ou GVL (*graft versus leukemia*).

Les cellules immunocompétentes du donneur reconnaissent donc les cellules du receveur comme étant du non-soi ce qui leur permet de détruire les cellules hématopoïétiques du receveur, cependant elles peuvent reconnaître également comme non-soi, les cellules des tissus non hématopoïétiques du receveur (peau, poumon, tractus digestif...) et en les agressants forment ce que l'on appelle la GVH^{2,4}.

Pour que ces phénomènes soient possibles, Billingham en 1966³ avait déjà montré que le système immunitaire du receveur devait être incompetent à repousser les cellules immunitaires du donneur ce qui a été confirmé de nombreuses fois par la suite.

Pour créer cette incompetence, les patients (receveurs) reçoivent un régime de conditionnement de chimiothérapie et dans des situations très précises une irradiation corporelle totale. Celle-ci a deux effets : 1. Eradiquer les cellules pathologiques éventuelles chez le patient et 2. Détruire partiellement ou complètement le système immunitaire du patient, ce qui permet d'éviter le rejet du greffon par le receveur.

La deuxième étape est de maintenir cet effet GVL sans subir les conséquences de la GVHD, en administrant une immunosuppression en post greffe (inhibiteur de la calcineurine, cyclosporine ou tacrolimus, méthotrexate ou mycophénolate mofétil) variable suivant le conditionnement initial. Malgré toutes ces mesures, la GVH survient chez 40% à 60% des

patients en post greffe, c'est la première cause de morbidités et mortalité (15-20% suivant le type de greffe) chez ces patients.^{3,5} Une stratégie pour prévenir la GVHD est l'administration de sérum anti lymphocytaire (SAL), un ensemble d'anticorps polyclonaux dirigés contre une multitude d'épitopes de cellules immunitaires, ce qui entraîne une immunosuppression et une immunomodulation.

Il existe 2 types de GVH : la forme aiguë et la forme chronique. Communément on parlait de forme aiguë dans les 100 premiers jours de la greffe puis de forme chronique au-delà de ce délai, cependant actuellement on reconnaît un syndrome de chevauchement (overlap syndrom) ou des manifestations aiguës apparaissent dans la phase chronique ou inversement³.

La National Institute of Health (NIH) avait réalisé une conférence de consensus basée sur des opinions d'experts pour classer la GVH en forme aiguë ou chronique (figure 1). Cependant cette classification n'arrive pas réellement à définir la différence entre aiguë et chronique puisque 20 à 50% des patients sont encore difficilement classables selon la revue de Socié et al en 2014.⁹

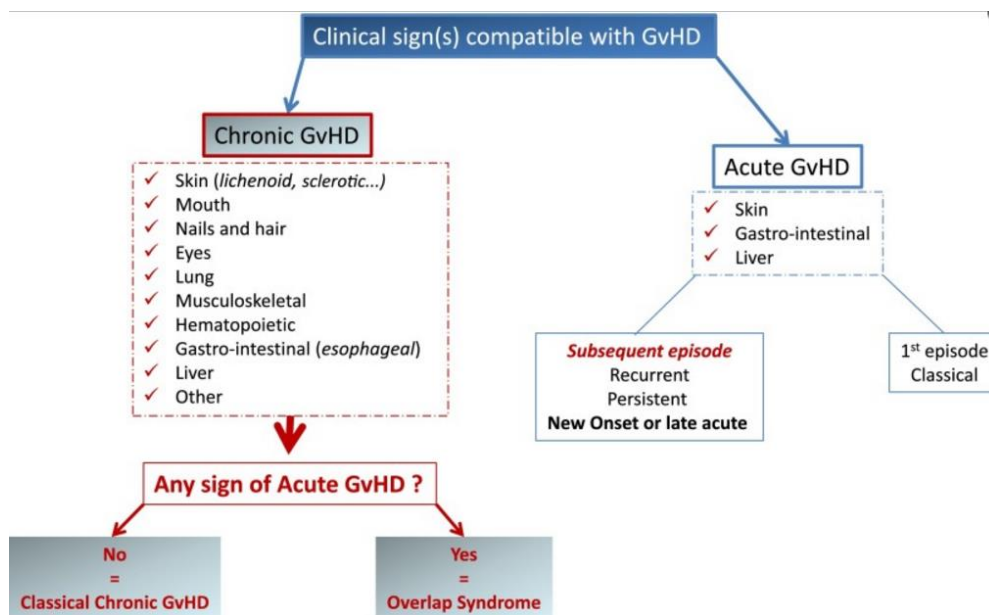


Figure 1 : Critères cliniques de la NIH permettant de classer une GVH entre aiguë ou chronique.

La physiopathologie de la GVH aiguë commence à être mieux appréhendée et serait médiée par les lymphocytes T principalement. Cependant la physiopathologie de la GVH chronique est bien plus complexe et fait appel à des mécanismes inflammatoires, immunitaires

cellulaires, auto-immuns et humorales^{2,6} intriqués et n'est à l'heure actuelle pas encore élucidée.

Un peu d'immunologie

La GVH chronique a une physiopathologie complexe qui ferait intervenir plusieurs acteurs de l'immunité et notamment 3 principaux :

I. La GVHD T médiée

Elle peut être résumée en 5 étapes comme résumé dans la figure 2, tirée de Sung et al, 2012⁴

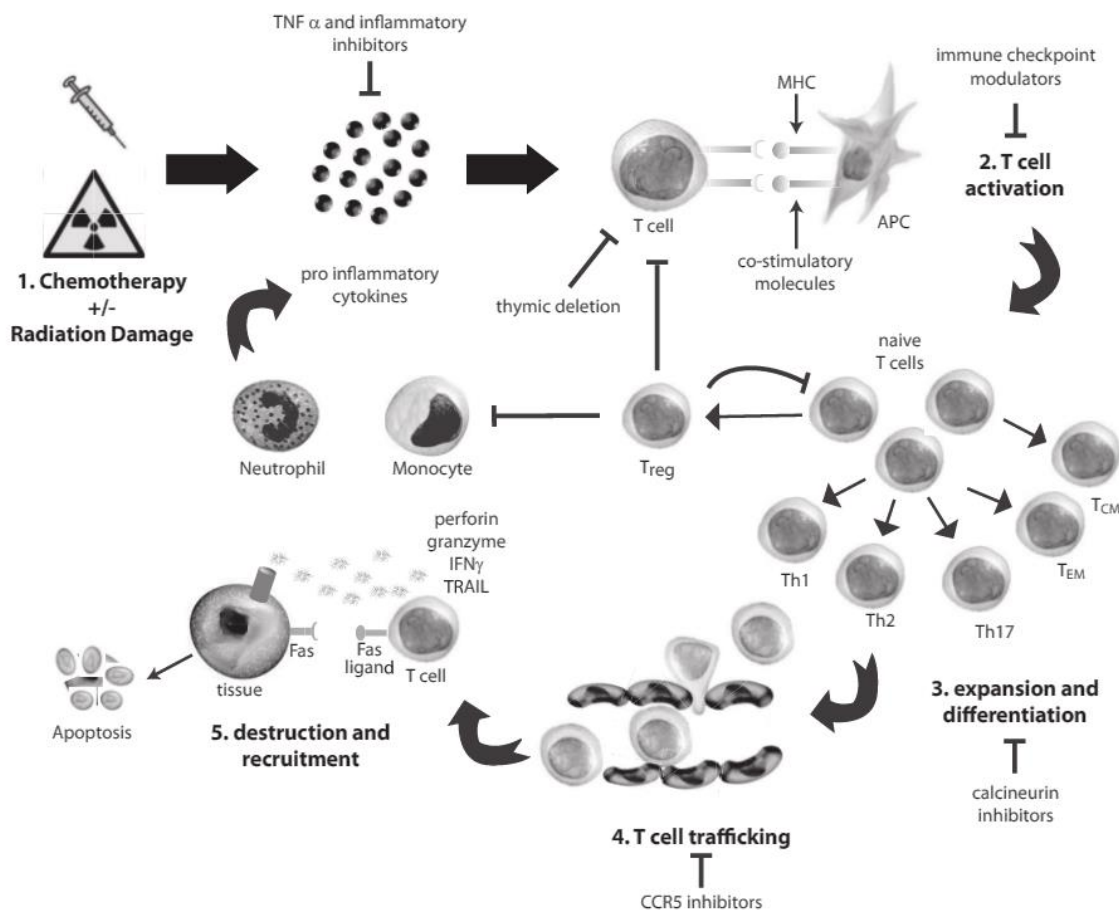


Figure 2 : Résumé de la réponse T médiée seulement de la GVH chronique

1. Activation des cellules présentatrices d'antigènes

La chimiothérapie ou l'irradiation du régime de conditionnement occasionnent des lésions des épithéliums et notamment gastro-intestinal qui vont relarguer des cytokines

pro-inflammatoires telles que le TNF α , l'interleukine-1 (IL-1), IL-6 et des signaux de danger ainsi que des protéines de la matrice extracellulaire qui favorisent l'activation et la maturation des cellules présentatrices d'antigène (CPA) via les récepteurs Toll-like. Ce phénomène induit un orage cytokiniques.

2. Activation des Lymphocytes T

Les CPA du receveur et du donneur activées présentent les antigènes du receveur aux lymphocytes T du donneur (LyTd) ce qui déclenche leurs activations. Ceci est médié par des protéines de l'antigène leucocytaire humain (HLA). La compatibilité du complexe majeure d'histocompatibilité (CMH) est le déterminant le plus important de la GVHD mais en dépit d'une compatibilité 10/10, encore 40% des receveurs développent une GVHD probablement à cause des antigènes mineurs d'histocompatibilité exprimés par les cellules des tissus sains du receveur. L'interaction entre les CPA et les LyTd dépend également de multiples co-stimulateurs ou co-inhibiteurs qui peuvent provoquer une tolérance ou anergie.

3. Différenciation et prolifération de LyTd

Une fois activés, les LyTd se différencient et prolifèrent en plusieurs catégories : naïfs, effecteurs, régulateurs (Treg), mémoire, les Th1, Th2 et Th17 pour les plus communs. La situation se complexifie lors des interactions entre : les cellules entre elles et les cellules avec leurs environnements. Notamment les lymphocytes mémoires entre eux pourraient exacerber l'effet GVL, l'équilibre entre les différentes populations et leurs milieux tels Th1, Th2, Th17 et les cytokines pourraient jouer également un rôle dans l'exacerbation de la GVHD.

4. Migration vers les organes cibles

Ces lymphocytes activés vont ensuite migrer vers les organes cibles mettant en jeu tout un système d'intégrines et de sélectines par exemple CCR5, 6 ou 7 pour ne citer que les récepteurs de chimiokine permettant le trafic des LyTd des tissus lymphoïdes aux tissus cibles.

5. Recrutement de nouvelles cellules et lésions tissulaires

Destruction des cellules des organes cibles par activité cytotoxique directe (Fas/Fas ligand, perforine/granzyme) et recrutement d'autres leucocytes par le biais des vagues de cytokines sécrétées (TNF α , IFN γ , IL2, IL7, IL10...).

II. Les Tregs, Th1, Th2 et Th17

En parallèle de cette réponse T citée plus haut, des mécanismes de régulation sont mise en jeu dont la voie Fas/Fas ligand et les Tregs qui inhibent les LyT effecteurs. Le nombre des Tregs, peu nombreux au début de la réponse immunitaire vont augmenter progressivement jusqu'à inverser le rapport LyT effecteurs/Tregs.⁶

Les Tregs sont sélectionnés dans le thymus, les LyT autoréactifs sont éliminés mais ceux avec une reconnaissance du soi intermédiaire peuvent être transformés en Régulateurs. Ils sont phénotypiquement CD4+CD25+FoxP3+.⁶

La régulation des clones T alloréactifs dans la GVH est un phénomène qui se fait au niveau des organes lymphoïdes secondaires et la formation des Tregs en périphérie est dite induite (iTregs) et est elle-même régulée par les cellules présentatrices d'antigène, l'antigène lui-même et les cytokines (figure 3).⁷

Les Th1 sont notamment induits par les cellules présentatrices d'antigènes dans un contexte inflammatoire et induisent des LyT CD8+ (plutôt dans la GVHa), alors que les Th2 favorisent plutôt la réponse humorale via notamment l'IL4 (plutôt dans la GVH chronique). Les Th17 entre en coopération avec les Th1 des qu'une réaction inflammatoire est enclenchée.⁹

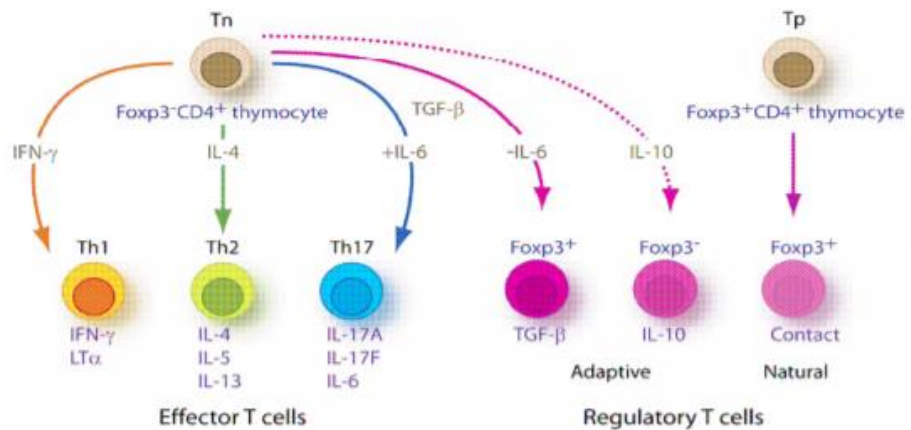


Figure 3 : Différenciation des CD4+ helpers et régulateurs suivant les cytokines anti ou proinflammatoires.

On comprend donc que les Tregs seraient capables de réguler spécifiquement les LyT alloréactifs de façon directe sur les cellules présentatrices d'antigène ou indirecte par production de cytokines anti-inflammatoire dans la GVH (figure 4)⁸. Les patients porteurs de GVHD ont un taux de Tregs diminués par rapport aux autres patients et l'accentuation de cette diminution accentuerait des manifestations de GVH et leur augmentation pourrait ralentir les effets de la GVH.⁹

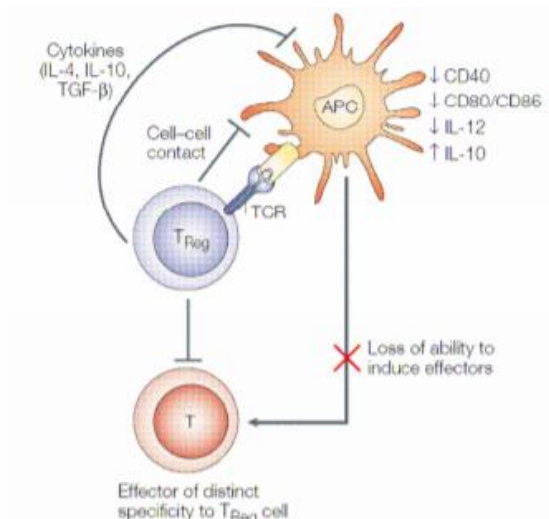


Figure 4 : Inhibition des LyT effecteurs par les Tregs via les cellules présentatrices d'antigènes.

III. L'action de la lignée B

La GVHD passe par une action T médié mais pas seulement, Shimabukuro Vornhagen A et al, 2009 dans sa revue résume la théorie sur les 2 rôles des lymphocytes B (LyB)¹⁰ : 1 dans la production de cytokines et dans la présentation d'antigène, 2 dans la production d'Anticorps :

- soit contre HY (Y-chromosome-encoded) dans le cas des receveurs hommes et des donneurs femmes.
- soit contre PDGFR (platelet derived growth factor receptor) avec production de ROS et mise en jeu de la voie Ras-ERK-ROS (dans le cadre des GVH sclérodermiformes)

Egalement, il a montré que BAFF (B-cell-activating factor) augmente lors d'une lymphopénie B persistante et est le témoin d'une dysrégulation B corrélée à la présence d'autoanticorps.¹⁰

GVH Pulmonaire

Parmi les GVH chroniques, seulement 15-20%¹¹ des patients vont développer une GVH pulmonaire chronique, ce n'est donc pas une pathologie si fréquente par rapport à la GVH chronique cutanée, digestive voir hépatique. Cependant elle est liée à une haute morbidité et mortalité (à 5ans, 45% de survie contre 75% sans GVH pulmonaire chronique).

¹²⁻¹³

Concernant la nosologie :

On considère qu'une pathologie pulmonaire non infectieuse avec un syndrome restrictif est une BOOP (Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) ou récemment renommée COP (cryptogenic organizing pneumonia) et est plutôt associée à une GVH aigue pulmonaire.^{14,15}

Alors qu'une pathologie pulmonaire non infectieuse avec un syndrome obstructif est considérée comme soit une BOS (Bronchiolitis obliterans syndrome) soit une BO (Bronchiolitis obliterans) soit un mélange des deux et est plutôt associée à une GVH

chronique.^{14,16} La BOS est la pathologie la plus fréquente et est celle qui sera traitée dans cette thèse.

Globalement on pourrait résumer les types de GVH par ordre d'apparition comme la figure 5 tirée de Satoshi Yoshihara et al, 2007¹⁷, Les deux pathologies peuvent s'intriquer mais la BOOP apparaît de façon un peu plus précoce.

L'IPS (idiopathic pneumonia syndrome) présenté ici correspond à une pathologie pulmonaire non infectieuse très aiguë avec une mortalité de 60-80% dans les 120 premiers jours de greffe. Cette pathologie ne sera pas abordée dans ce travail.

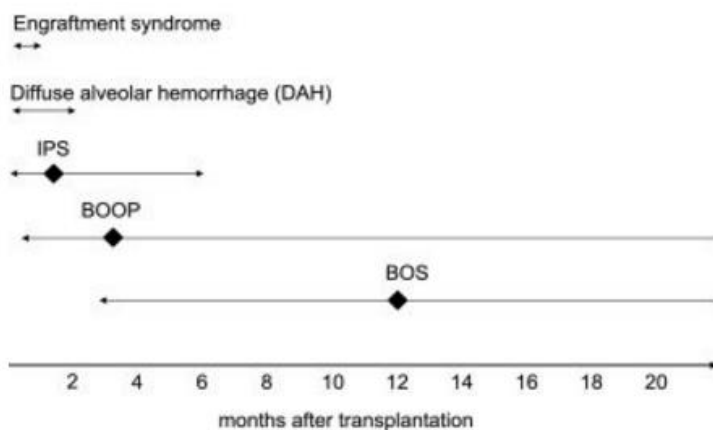


Figure 5 : Ordre d'apparition des différents types de GVH en fonction du temps en mois post allogreffe

Concernant le diagnostic de la GVH pulmonaire :

Le diagnostic de GVH pulmonaire repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques :

A. La clinique :

Les patients sont souvent asymptomatiques initialement puis ils peuvent avoir des signes aspécifiques pulmonaires telles que la toux (productive ou non), la dyspnée, l'oxygéno-

requérence et enfin la limitation des activités de la vie quotidienne avec une réduction du périmètre de marche. La fièvre n'est pas un symptôme rare.^{15,18}

Un argument supplémentaire est de vérifier s'il existe un autre site (tractus gastro-intestinale, revêtement cutané...) qui serait le siège de GVH chronique démontrée. Par ordre de fréquence concernant la probabilité d'une GVH, il faut aussi recueillir le type de greffe, le type de donneur, le statut CMV et le type de conditionnement.

B. Eliminer une cause extra-pulmonaire et apprécier le retentissement

Avant d'affirmer que la cause pulmonaire peut être due à la GVH il faut avoir soin d'éliminer toutes autres causes pouvant dégrader la fonction respiratoire.

On s'assure tout d'abord qu'il n'y a pas de défaillance cardiaque : ETT (échographie trans-thoracique) avec mesure de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

On élimine une cause infectieuse avec des prélèvements profonds bactériologiques en fibroscopie bronchique avec lavage broncho alvéolaire (LBA) et la recherche des sérologies sanguines des intracellulaires (*chlamydia pneumoniae*, légionnelle, *mycoplasma pneumoniae*...), des virus (CMV, EBV..) et autres agents infectieux responsables d'un tableau pulmonaire telle que la tuberculose.

On élimine une cause autre respiratoire avec l'interrogatoire qui pourrait interférer : BPCO, tabac...

On apprécie le retentissement clinique avec le test des 6 minutes (TM6) qui consiste à faire marcher le patient pendant 6 minutes dans les conditions de sa vie à domicile en calculant le périmètre de marche maximum du patient ainsi que ses paramètres cliniques telle que la saturation en oxygène, la tension artérielle et la fréquence cardiaque.

C. Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)

Les EFR sont les seuls examens capables d'apprécier la fonction pulmonaire ainsi que le caractère obstructif ou restrictif du patient. Ils permettent également de chiffrer les volumes mobilisables et la sévérité de l'atteinte pulmonaire du patient¹⁹.

Les paramètres d'EFR permettant d'apprécier la fonction pulmonaire sont : la CPT (Capacité Pulmonaire Totale), la CVF (Capacité Vitale Fonctionnelle), la DLCO (Diffusion du CO) et le VEMS (Volume Expiré Maximal Seconde), ce dernier permettra de calculer le rapport de Tiffeneau (VEMS/CVF) qui quand il est inférieur à 70% signe une atteinte obstructive.^{20,21}

Des critères précis permettent de classer la fonction pulmonaire en syndrome restrictif ou obstructif.¹⁹⁻²²

Restrictif : $CPT < 80\%$ ou $CVF < 80\%$ avec $VEMS/CVF \geq 70\%$

Obstructif : $VEMS/CVF < 70\%$ avec $VEMS < 75\%$ des valeurs théoriques du patient ou un VEMS déclinant de 5% / an avec un $VAMS/CVF < 80\%$

Le VEMS est le critère phare du syndrome obstructif.

La DLCO est le reflet des échanges gazeux entre l'alvéole et le capillaire pulmonaire et donc une mesure indirecte de l'état de dégradation de la membrane alvéolaire.

D. L'imagerie

En tout premier lieu, la radio pulmonaire permet de facilement s'orienter entre un syndrome interstitiel et un foyer de pneumopathie.

L'examen de référence, pour sa sensibilité et sa spécificité dans les défaillances respiratoires, est le scanner haute résolution en coupes fines en inspiration et expiration forcées (HRCT)²³

Par ailleurs, il permet de faire la distinction entre les infections pulmonaires fongiques vis-à-vis de celles bactériennes et donc de participer également au diagnostic différentiel.²⁴

Le HRCT ne signe pas le diagnostic de GVH pulmonaire, il faut le mettre en corrélation avec les EFR, cependant des images non spécifiques de dilatation des petites voies

aériennes et d'« air trapping » peuvent orienter vers une BO²⁵ et récemment Tanaka et al, 2016 ont montré un ensemble de lésions dans les 3 tissus pulmonaires (parenchyme, endothélium vasculaire et voies aériennes épithéliales) dans les IPS.²⁶

E. La biopsie pulmonaire trans-bronchique ou chirurgicale

Ce geste invasif donne le diagnostic de certitude et la nosologie de la GVH dans le cadre des BO avec biopsie chirurgicale, la biopsie trans-bronchique quant à elle n'est pas très performante concernant cette nosologie.

Cependant, ces biopsies sont associées à une morbidité très élevée (43%) et ne sont réalisées qu'en de très rares cas²⁷

F. Consensus

Cette anagramme (table 1) en 4 points est inspirée d'une définition faite par les groupes coopérateurs américains et validée par les groupes allemands, suisses et australiens en 2005 et revue en 2014 sous forme de guidelines du National Institute of Health (NIH) validé internationalement.^{28,29}

1. FEV1/VC < 0.7 or the 5th percentile of predicted.
 - a. FEV1= Forced Expiratory Volume in 1 second.
 - b. VC= Vital Capacity (Forced Vital Capacity “FVC” or Slow Vital Capacity “SVC”, whichever is greater).
 - c. The 5th percentile of predicted is the lower limit of the 90% confidence interval.
 - d. For pediatric or elderly patients, use the lower limits of normal defined according to NHANESIII calculations.
2. FEV1 < 75% of predicted with ≥ 10% decline over less than 2 years. FEV1 should not correct to > 75% of predicted with albuterol, and the absolute decline for the corrected values should still remain at ≥ 10% over 2 years.
3. Absence of infection in the respiratory tract, documented with investigations directed by clinical symptoms, such as chest radiographs or computed tomographic scans or microbiologic cultures (sinus aspiration, upper respiratory tract viral screen, sputum culture, bronchoalveolar lavage).
4. One of the two supporting features of BOS:
 - a. Evidence of air trapping by expiratory CT or small airway thickening or bronchiectasis by high-resolution chest CT OR
 - b. Evidence of air trapping by PFTs: RV (Residual Volume) > 120% of predicted or RV/TLC elevated outside the 90% confidence interval (RV/Total Lung Capacity).

Table 1 : Critères diagnostics de mise en évidence d’une GVH pulmonaire, tiré de Jagasia et al, 2015 consensus international du NIH en 2014. FEV1 : VEMS, RV : volume résiduel, TLC : capacité pulmonaire totale, CT : tomodensitométrie, PFTs : EFR, VC : capacité vitale.

De plus dans ce même consensus international du NIH, une classification diagnostique et nosologique a été réalisée (table 2)²⁹. Elle indique quelles sont les entités avec leurs examens qui suffisent à établir le diagnostic et celles qui doivent être précisées. Alan F Barker NEJM 2014 avait également précisé les différents cadres nosologiques.

A noter que les IPS ou restrictive lung disease sont désormais considérés comme entités inclassifiables.

ORGAN OR SITE	DIAGNOSTIC <i>(Sufficient to establish the diagnosis of chronic GVHD)</i>	DISTINCTIVE[*] <i>(Seen in chronic GVHD, but insufficient alone to establish a diagnosis)</i>	OTHER FEATURES OR UNCLASSIFIED ENTITIES^{**}	COMMON^{***} <i>(Seen with both acute and chronic GVHD)</i>
Lung	<ul style="list-style-type: none"> • Bronchiolitis obliterans diagnosed with lung biopsy • Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS)[†] 	<ul style="list-style-type: none"> • Air trapping and bronchiectasis on chest CT 	<ul style="list-style-type: none"> • Cryptogenic organizing pneumonia (COP)[‡] • Restrictive lung disease[‡] 	

Table 2 : Classification diagnostique des GVH pulmonaires

Traitement de la GVH pulmonaire chronique

Une revue de la littérature avec un consensus américain publiée en 2011¹² reprend schématiquement les thérapies utilisées, notamment en Europe dans un organigramme avec les différentes lignes successives (figure 6).

De façon consensuelle, la première ligne reste les corticoïdes (CTC), à la dose de 1mg/kg voir 2mg/kg/j, avec une recommandation de grade A associée à des traitements topiques de type bronchodilatateurs et CTC inhalé.^{30, 31}

Actuellement en Rhône-Alpes, on associe systématiquement de l'azithromycine à cette bithérapie à visée anti-inflammatoire³² mais aucune étude n'a réellement montrée le bénéfice curatif en termes de survie de cette molécule. L'azithromycine en préventif a été utilisé dans le protocole ALLOZITHRO et les résultats sont en cours de publication.

Concernant les lignes ultérieures, il n'y a pas de recommandations spécifiques mais en résumé il s'agit d'une immunosuppression ou immunomodulation supplémentaire avec des habitudes variables et des expériences différentes dans chaque centre.³³⁻³⁷

La Photo chimiothérapie ou PCE est une thérapie actuellement proposée en 2eme ligne de traitement d'une GVH chronique.

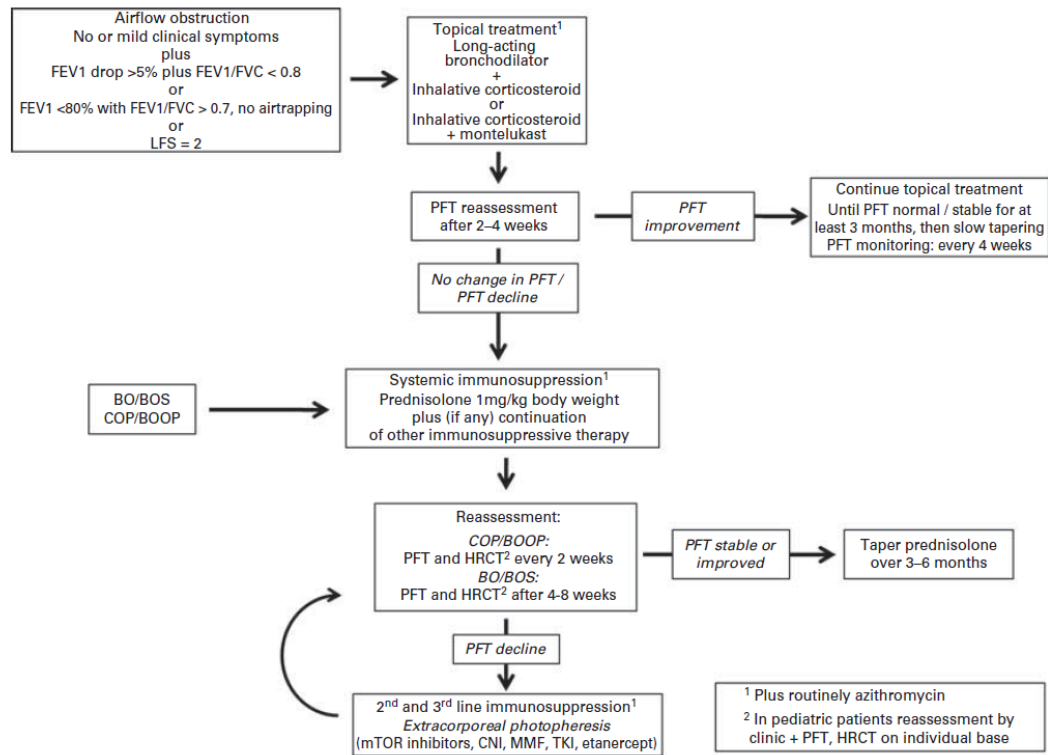


Figure 6 : consensus américain de traitement des GVH chroniques pulmonaires

Récemment Kirsten M. Williams et al, 2017 à travers 4 cas cliniques, a publié un petit algorithme simplifié pour le diagnostic et le traitement dans le cadre des BOS (figure 7) qui place les différentes thérapies de 2eme ligne sur le même niveau.³⁷

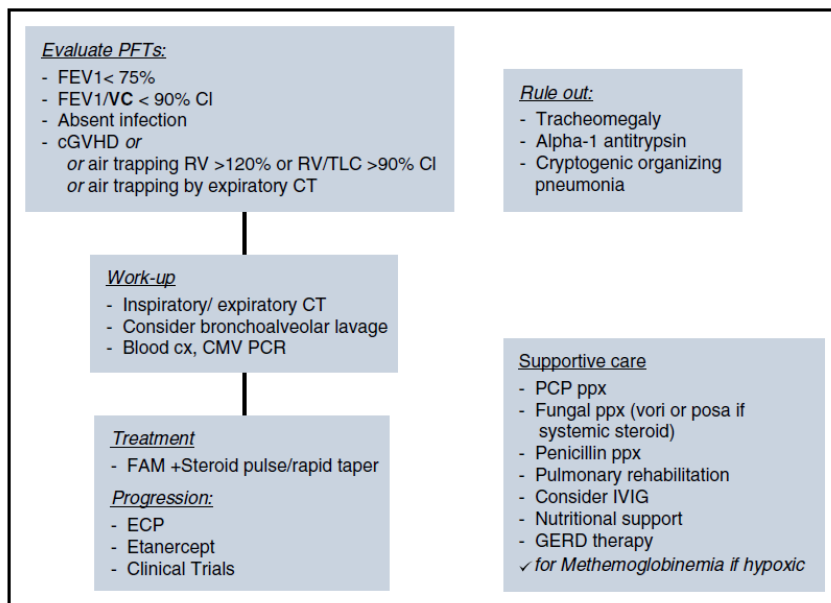


Figure 7 : algorithme simplifié du diagnostic, du traitement et des soins de support de la GVH pulmonaire, tiré de Kirsten M. Williams, blood 2017. FAM : flucatisone (CTC inhalé), azithromycin et montelukast (bronchodilatateur) therapy, ECP : PCE, FEV1 : VEMS, RV : volume résiduel, TLC : capacité pulmonaire totale, CT : tomodynamométrie, PFTs : EFR

En résumé, la première ligne est consensuelle, mais les lignes suivantes sont à la discrétion du praticien. Les cibles et les molécules sont nombreuses. Cet auteur a également traité le sujet des mécanismes d'action avec un schéma simplifié de l'interaction des molécules les plus utilisées et de leurs cibles (figure 8).³⁷

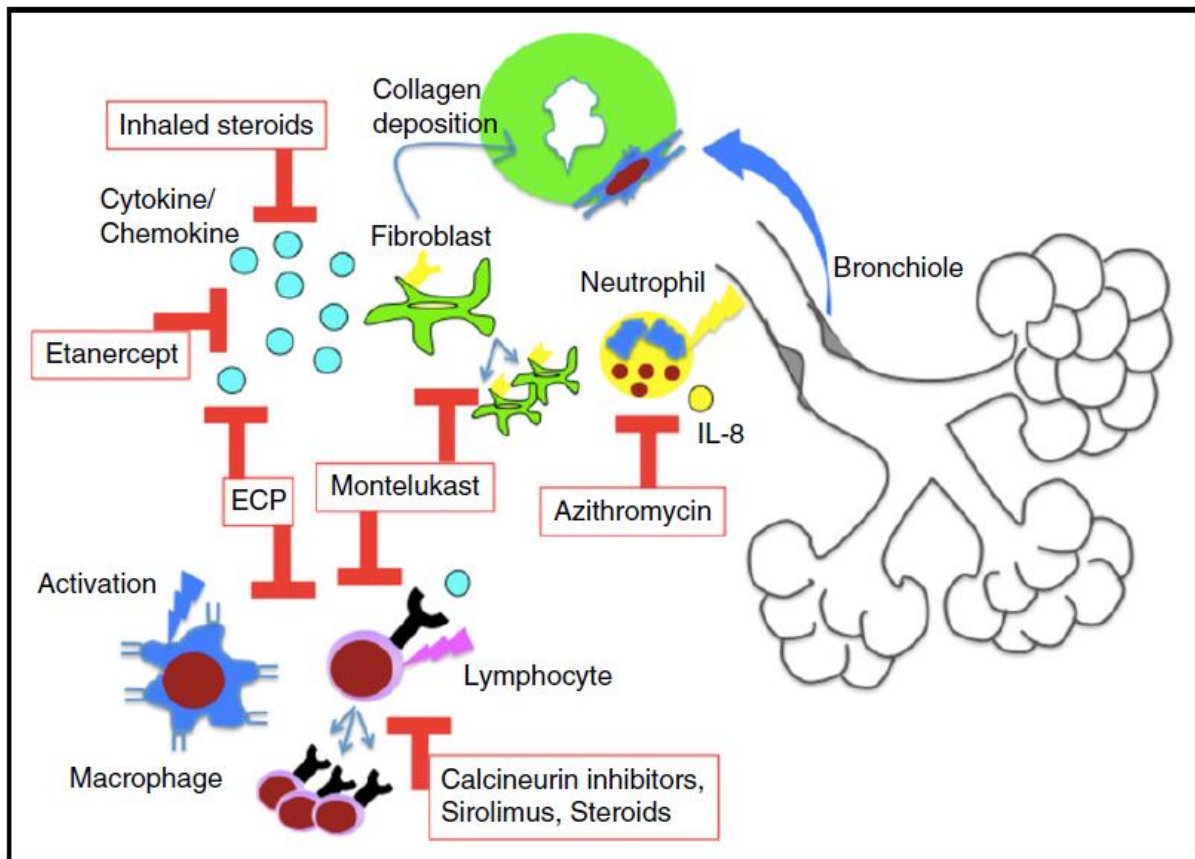


Figure 8 : Partenaire et cibles des différentes thérapies dans le cadre de la GVH pulmonaire, tiré de Kirsten, blood 2017. ECP=PCE, Montelukast : Bronchodilatateurs B2 mimétique.

La Photo chimiothérapie extracorporelle (PCE)

Rationnel

La PCE est une technique de thérapie cellulaire consistant en une collecte des cellules mononuclées (CMN) par aphaérèse pour les exposer à des radiations (UV-A) avec un agent photosensibilisant 8-méthoxypsoralène (8-MOP) et de les réinjecter par la suite chez le patient.

L'objectif de cette procédure est d'immunomoduler les cellules du système adaptatif et notamment les lymphocytes T (LyT) et cellules dendritiques. Les mécanismes d'action concernant la PCE sur la GVH ou le rejet de greffe sont encore mal compris mais ils mettent en jeu les Tregs (lymphocytes T régulateurs), la diminution des cytokines inflammatoires (IL-

1 β , IL-6, TNF- α), l'augmentation des cytokines anti-inflammatoires (TNF- β , IL-10), la phagocytose des LyT apoptotique et la maturation des cellules dendritiques.³⁸⁻⁴⁰

Tout l'intérêt de cette procédure réside dans le fait qu'elle n'est pas immunosuppressive^{41,42}.

Tout le concept de la PCE est basé sur le fait que l'irradiation des globules blancs et donc des lymphocytes a 2 effets^{43,48} :

- Direct : Apoptose des LyT effecteurs
 - o Les lymphocytes effecteurs activés entrent plus rapidement en apoptose que les autres ce qui permet leurs destructions et la diminution des cytokines pro-inflammatoires.

- Indirect : La modulation des CPA, la sécrétion de cytokines anti inflammatoires et la génération de Tregs
 - o Les cellules apoptotiques sont connues pour produire de l'IL-10 et du TGF β et donc leurs présences dans l'environnement ou leur phagocytose préalable par les CPA peuvent affecter les fonctions de ces dernières et conduire à la génération de LyT régulateurs (se référer au chapitre immunologie de la GVH).
 - o La modulation des CPA change les profils cytokiniques post PCE en augmentant les cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et IL-1Ra) et diminue les cytokines pro-inflammatoires (TNF α et IL-6 notamment)

Denney et al, 2017 démontre le rôle majeur des Tregs dans son étude de 32 patients mais ne trouve aucune corrélation entre l'augmentation des Tregs circulant et la réponse à la PCE pourtant la PCE augmente bien le nombre de Tregs circulant⁴³. Garban et al, 2014 suggère que l'induction des Tregs pourrait ajouter leur contribution à la génération de cellules dendritiques tolérogènes.⁴⁷

Les modalités pratiques (nombres de cycles, intervalles entre les cycles, séquences d'induction...) de cette thérapie pour la GVH sont variables d'un centre à l'autre et dans la littérature, mais l'HAS en 2010 préconise une phase plus intensive d'induction avec 1 à 2

séances par semaine ou toutes les 2 semaines pendant 3 mois pour débiter et ensuite poursuivre si efficace suivant l'appréciation du praticien.⁴⁴

L'indication de la PCE en France, rapportée par l'HAS en 2010, dans le cadre de la GVH chronique est donnée en 2eme ligne thérapeutique en complément des thérapeutiques : « En conclusion, la PCE est indiquée dans les GVHD aiguës ou chroniques, de grades extensifs ou sévères, réfractaires ou dépendantes des traitements initialement recommandés, ou en cas d'effets indésirables des traitements immunosuppresseurs ».

Il existe 2 types de PCE :

- Les PCE en circuit en ligne (ou circuit fermé, Therakos) : La plateforme la plus utilisée outre-Atlantique, tout-en-un. Prélèvement du sang, retour des GR et des plaquettes au patient et injection de 8-MOP sur la couche leucocytaire, irradiation de la couche, retour au patient.⁴⁵

L'intérêt de cette technique est multiple : elle est rapide (1h environ), une seule voie d'abord peut suffire, pas de nécessité d'accréditation, ni de laboratoire de thérapie cellulaire.

- Les PCE multi support (ou circuit ouvert) : La plus usitée en France, elle nécessite toutefois un laboratoire de thérapie cellulaire et des contrôles qualités ainsi qu'une accréditation⁴⁶. La collection des CMN réalisée est concentrée dans une poche qui sera ensuite irradiée au laboratoire de thérapie cellulaire. L'HAS plébiscite cette méthode pour la meilleure séparation de la couche, la meilleure homogénéisation de l'irradiation ainsi que le nombre plus important de cellules traitées.⁴⁴ Une variante de cette technique est possible au lit du patient (et donc sans contrainte de la réglementation de la thérapie cellulaire) à condition d'un personnel formé et de procédures strictes d'unité de lieu et de temps.

Cette technique (cytaphérèse puis traitement en thérapie cellulaire) est certes plus lente mais la collecte de cellules est meilleure, car modulable et plus importante, de même que l'irradiation.

Dans la table 3 on retrouve les principales caractéristiques des 2 méthodes⁴⁷

	One step system (in line) Cellex®	Two step system (off line)
Main principle	Integrated system: sequences of cell separation-UVA irradiation-infusion	Mononuclear cell apheresis and separated UVA irradiation of the total harvested cells
UVA dose	1.2 J/cm ²	2 J/cm ²
Sample collection for quality control	No	Yes
Nb of Vascular access	One	Two
Total duration of course	1 h 30 min to 2 hours	3 to 4 hours
Pediatric use	Yes but restricted to >40 kg	Yes-no restriction
Other limitations	Cost	Cell therapy unit required for UVA irradiation

Table 3 : caractéristiques techniques et pratiques concernant les 2 types de plateforme pour réaliser une PCE. Garban et al, 2014⁴⁷

De nombreuses publications ont été rapportées sur les effets bénéfiques de la PCE sur la GVH comme le montre cette revue des publications⁴² (table 4) améliorée par Hannani D. L'efficacité de la PCE a été démontrée pour différents organes excepté le poumon. A noter que la meilleure réponse est généralement sur la peau, les résultats sont bien plus aléatoire sur le tube digestif ou le foie.

Aucune étude ne compare réellement les 2 types de techniques, bien que celle qui soit la plus utilisée dans les études étant la méthode en circuit fermé (Therakos).

GvHD	Auteur (ref)	Année	Nbre total de patients	Taux de réponses (Peau)	Taux de réponses (Foie)	Taux de réponses (Tube digestif)
Aiguë	Sniecinski (60)	1995	11	1/2	1/11	3/5
	Miller (60)	1998	4	3/3	2/4	3/3
	Smith (61)	1998	6	-	0/6	0/6
	Salvaneschi (62)	2001	9	8/9	1/5	3/5
	Messina (63)	2003	33	27/33	9/14	15/18
	Garban (64)	2005	12	12/12	7/9	1/3
	Greinix (65)	2006	59	47/57	14/23	9/15
	Perfetti(66)	2008	23	14/22	1/4	4/10
	Total GvHD Aiguë		157	112/138 (81%)	35/76 (46%)	38/65 (58%)
Chronique	Besnier (67)	1997	5	4/4	1/1	-
	Smith (61)	1998	18	4/10	3/13	2/7
	Miller (60)	1998	8	5/7	0/1	0/2
	Sniecinski (60)	1998	26	12/15	5/12	7/8
	Child (68)	1999	11	10/10	1/6	-
	Zic (69)	1999	11	6/8	2/5	2/10
	Salvaneschi (62)	2001	14	10/12	6/9	8/12
	Padua (60)	2002	19	15/18	7/9	-
	Apisarnthanarax (70)	2003	32	19/32	-	-
	Kanold (58)	2003	63	31/51	24/33	-
	Messina (63)	2003	44	20/36	12/20	-
	Bisaccia (71)	2003	6	4/6	3/3	2/2
	Rubegni (72)	2005	32	22/27	18/23	23/25
	Foss (73)	2005	25	15/25	0/6	6/13
	Garban (64)	2005	15	12/15	-	-
	Marshall (60)	2006	8	4/5	4/4	3/4
	Couriel (74)	2006	63	33/56	3/21	-
	Total GvHD Chronique		400	226/337 (67%)	89/166 (54%)	53/83 (64%)

Table 4 : Etudes cliniques sur la PCE depuis 1995 à 2010 dans le traitement de la GvHD aiguë et chronique. Mis à jour en 2010 par Hannani. D d'après Marshall RS, Nat Clin Pract Oncol 2006.⁴²

Objet de l'étude

Il existe quelques séries rétrospectives monocentriques de moins de 15 patients et une étude prospective de moins de 10 patients sur l'utilité thérapeutique de la PCE dans la GVH pulmonaire dans la littérature dont les résultats divergent.

Le but principal de ce travail est de proposer une étude de stabilité des paramètres pulmonaires de cette technique, en seconde ligne thérapeutique ou plus, de manière rétrospective et multicentrique sur Rhône-Alpes de 17 patients. L'objectif secondaire à partir de cette étude et de cette revue sera de proposer une optimisation des conditions d'utilisation notamment d'initiation de la PCE.

Matériel et méthodes

Population étudiée

Cette étude rétrospective descriptive multicentrique (Grenoble, Lyon et Saint-Etienne) sur la région Rhône-Alpes comprend 17 patients colligés depuis janvier 2004 jusqu'à janvier 2017.

Nous avons inclus tous les patients porteurs de GVH pulmonaire suivant les critères NIH 2014 dans 3 centres de la région Rhône Alpes et ayant reçus de la PCE dans cette indication ou dans une indication de GVH autre. L'âge d'inclusion était compris entre 18 et 70 ans. Les patients porteurs d'autres manifestations de GVH, ceux porteurs de BPCO légère à modéré et ceux ayant alternés les 2 types de machine sont inclus.

Les critères d'exclusion correspondaient aux patients en insuffisance respiratoire chronique pour une autre cause que la GVH pulmonaire et ceux pour lesquels il n'y avait pas d'évaluation du VEMS post PCE.

Matériel utilisé

Les centres de Saint-Etienne et Lyon utilisent exclusivement le modèle en circuit fermé Cellex® de Therakos. Le centre Grenoblois utilise les 2 types de plateforme : Therakos pour la PCE en circuit fermé et COM-TEC® de Fresenius ou OPTIA® de Terumo pour le circuit ouvert en coopération avec le laboratoire de thérapie cellulaire. Récemment l'irradiation est faite au lit du patient.

Toutes les EFR, TDM et fibroscopie bronchique ont été réalisées au CHU des différents centres. De même que les prélèvements infectieux. Les EFR ont été réalisés régulièrement suivant les habitudes des centres.

Analyses statistiques

Critères de jugements

Le critère de jugement principale choisi se base sur la stabilité du VEMS de l'ordre de +/-10 % à 12 mois minimum par rapport à la mesure VEMS pré PCE en litres.

Les critères de jugement secondaire sont : l'augmentation du VEMS, la stabilisation de la DLCO et la baisse des immunosuppresseurs. Dans une moindre mesure les améliorations cliniques d'oxygénothérapie et d'état général ont également été prises en compte.

Un échec de PCE se définit comme une diminution de 50% du VEMS par rapport à la valeur de préPCE.

Méthodes statistiques

Les patients sont leurs propres témoins pour leurs VEMS en pré et post PCE

Toutes les analyses statistiques (médiane, courbe de tendance et pourcentage) ont été réalisées avec Excel®. Les valeurs quantitatives sont données en valeur brut en litres (L) pour le VEMS et la DLCO.

Pour juger de l'état général et de la qualité de vie, le score OMS et le retentissement colligé dans les courriers a été utilisé. Un gain de 1 sur l'échelle OMS était considéré comme une amélioration. Le test de marche des 6 minutes n'a pas été utilisé systématiquement dans tous les centres, il a été colligé quand il a été réalisé.

Résultats

Caractéristiques de la population

Tous ces patients allogreffés ont une GVH pulmonaire chronique prouvée suivant les critères NIH 2014. 15/17 patients étaient porteurs de BOS, 1 seul patient était porteur d'une PID et 1 porteur d'une BOOP. Le patient porteur de BOOP a bénéficié d'une biopsie pulmonaire du fait du caractère litigieux de la GVH pulmonaire clinico-radiologique. Les autres patients n'ont pas eu de biopsie du fait de leur état précaire, de la morbi/mortalité du geste et du caractère évocateurs des critères cliniques. Les diagnostics des patients ont tous été revus avec les critères NIH à posteriori.

Il faut noter que 2 patients étaient porteurs de BPCO avant greffe et une patiente était porteuse d'une HTAP.

Tous les patients, sauf un, ont été traités par PCE après une première ligne de corticoïdes avec pour tous en traitement de fond : CTC inhalé, Bronchodilatateur et azithromycine. Un des patients n'a pas reçu de bronchodilatateurs car il s'agissait d'une PID avec syndrome restrictif et fibrose exclusivement. Les nombres de lignes et types de molécules reçus avant la PCE diffèrent suivant les patients et les habitudes de centre. Cependant, tous ont reçu au minimum une seconde ligne de traitement pour leur GVH pulmonaire ou autre type de GVH associée.

Concernant les caractéristiques de GVH, 3 patients ont une GVH pulmonaire pure sans autres manifestations de GVH associée et 5 patients ont une GVH sclérodermiforme associée.

Dans notre cohorte, il y a 3 patients qui ne sont pas sous immunosuppresseur au moment de la PCE.

La fréquence des procédures est elle aussi différente suivant les centres mais en général les patients reçoivent tous un schéma à peu près commun type 1-2 séances de PCE/ semaine pendant 3 semaines pour juger de l'efficacité puis 1 séance de PCE/ semaine pour 3 mois en totalité de cette phase que l'on peut appeler « induction » et finalement espacement des procédures d'une durée variable par la suite.

3 patients ont été traités avec la double plateforme, tous les autres sont sous circuit fermé (Therakos®).

Tous les patients ont eu une EFR avant allogreffe et avant PCE, les évaluations précoces EFR post PCE sont pour la plupart à 3, 6, 9 et 12 mois puis tous les ans.

Les caractéristiques de greffe et de GVH sont résumées dans le tableau 5.

Caractéristiques	Nbre de patients	Caractéristiques GVH	Nbre de patients
	17 patients		17 patients
Sexe		Type de GVH pulm	
Homme	9	PID	1
Femme	8	BOOP	1
Type de pathologie		BOS	15
LAM	7	Autres GVH associées	
LLC	1	gastro-intestinale	10
MDS	2	cutanée	11
LNH	1	muqueuse	5
LAL	1	hépatique	2
Myélome	3		
LMC	1		
Thrombocytémie essentielle	1		
Type de greffe			
Phéno-identique	9		
Géno-identique	7		
cordon	1		
Conditionnement			
Fluda Bus SAL	3		
TBI EDX	4		
FlamSA Bu4	4		
autres	6		
Age à la greffe (ans)	28-60		
médiane	42		

Tableau 5 : Caractéristiques des patients concernant la pathologie initiale, le type de conditionnement, le type de greffe, le type de GVH pulmonaire et les types de GVH associées.

LAM : leucémie myéloïde aigue, LAL : leucémie aigue lymphoïde, MDS : myelodysplasie, LNH : lymphome non hodgkinien, LLC : leucémie lymphoïde chronique, LMC : leucémie myéloïde chronique. Fluda : fludarabine, Bus : busulfan, SAL : serum anti lymphocytaire, TBI : irradiation corporelle totale.

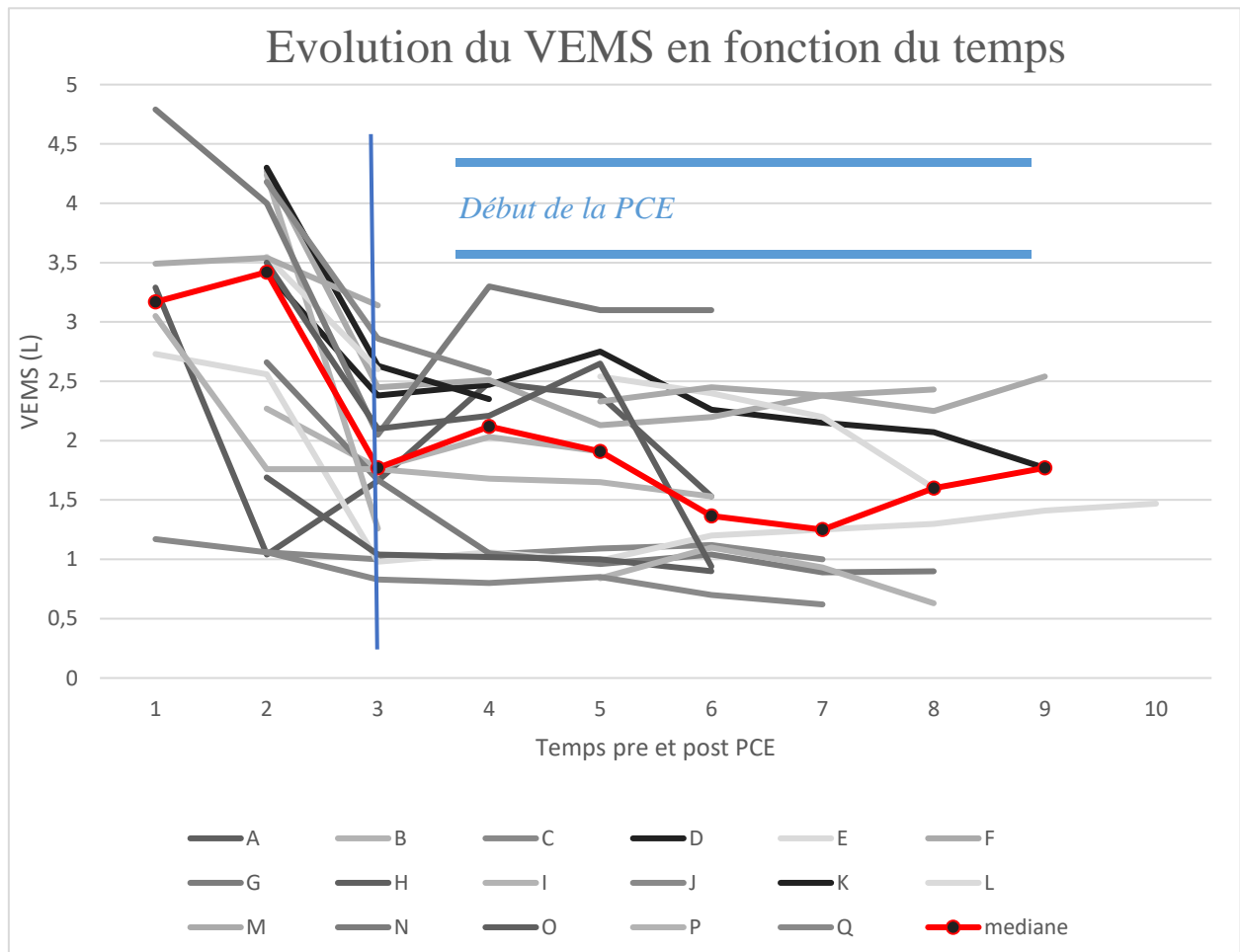
Concernant leurs survies, 4 patients sur 17 sont décédés. Parmi les 13 survivants, 8 continuent leur PCE et 5 l'ont arrêté (3 pour bonne efficacité et 1 pour rechute de la leucémie et 1 pour échec de la PCE).

Résultats sur les critères de jugements

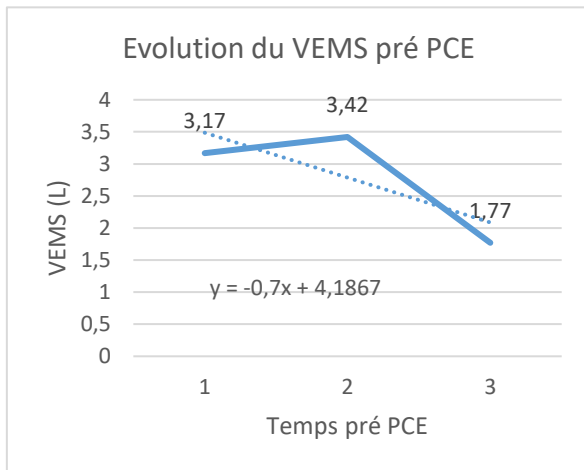
Critère de jugement principal

En termes de globalité sur les 17 patients (figure 9a), la courbe de tendance en pré-PCE (figure 9b) montre une aggravation abrupte du VEMS pré-PCE jusqu'à la première PCE avec une pente à $-0,7$. En post PCE à 12 mois de traitement (figure 9d), le VEMS se stabilise avec une pente qui s'atténue, à $-0,37$ soit 33% de diminution de la vitesse de dégradation du VEMS. Quand on analyse le global avec les patients recevant de la PCE à plus de 12 mois (figure 9c), on note une quasi-horizontalisation de la courbe avec une pente à $-0,08$.

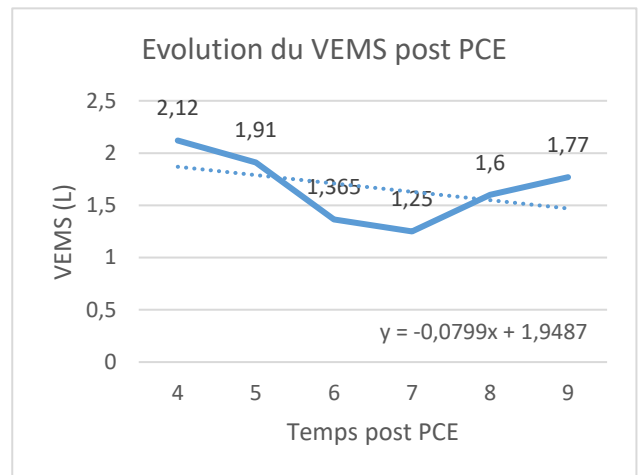
a.



b.



c.



d.

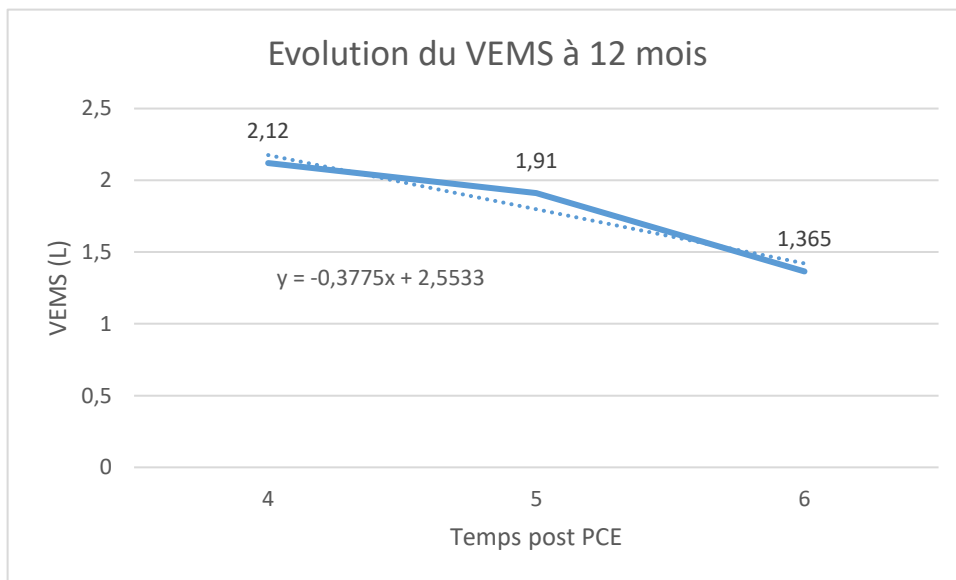


Figure 9 : La Figure a représente les 17 courbes de décroissance des VEMS des patients suivant le temps avec la courbe médiane en rouge. La ligne verticale bleue représente le début de la PCE pour tous les patients.

En abscisse : 1 et 2 sont des temps pré PCE, 3 : EFR juste avant PCE, 4 : EFR de 1-3 mois, 5 : EFR de 6-9 mois, 6 : EFR de 12 mois, 7 et 8 sont des EFR entre 15 et 24 mois et 9 : EFR > 24mois.

La courbe de médiane est fragmentée sur les courbes b et c. En b, la tendance avant PCE sur la médiane -0,7 et en c la tendance globale après PCE sur la médiane -0,08.

La figure 9 permet de visualiser chaque patient avec leur médiane commune, la figure 10 permet de voir la répartition des VEMS des patients au 1^{er} et 3^{eme} quartiles sur cette médiane.

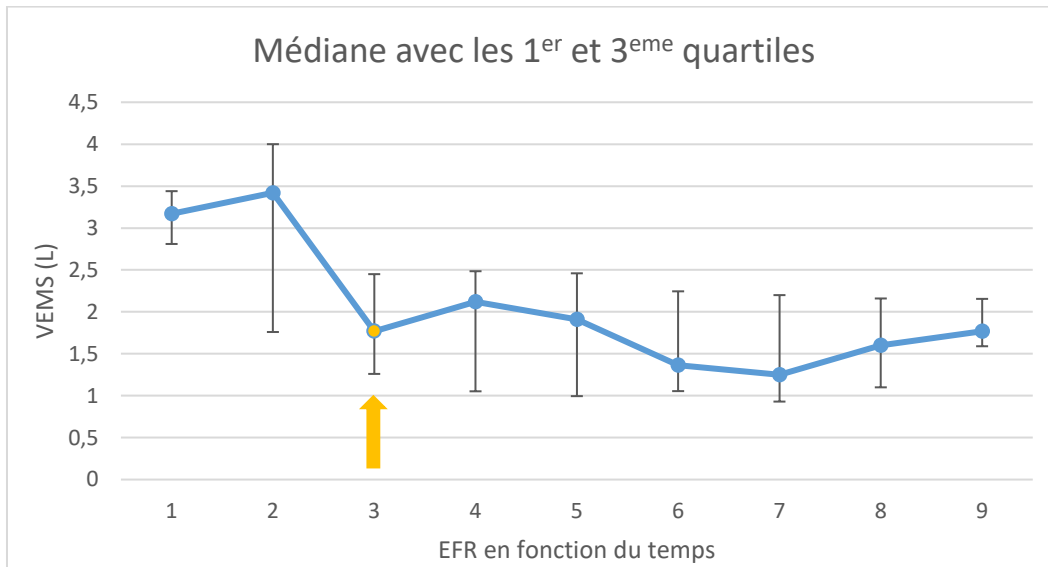


Figure 10 : Evolution des VEMS médians en fonction du temps avec le 1^{er} et 3^{eme} quartiles matérialisés par les bandes verticales. La flèche en face du point sur le temps 3 correspond au dernier point avant PCE. En abscisse : 1 et 2 sont des temps pré PCE, 3 : EFR juste avant PCE, 4 : EFR de 1-3 mois, 5 : EFR de 6-9 mois, 6 : EFR de 12 mois, 7 et 8 sont des EFR entre 15 et 24 mois et 9 : EFR > 24mois.

On distingue finalement 3 groupes de patients dans notre population de 17 patients :

- Groupe 1. Bons répondeurs. 8 patients ont stabilisé leurs VEMS à 12 mois dont 2 avec amélioration à +23% et +51% à partir du VEMS 3 de début de PCE. (Figure 11 et tableau 7)

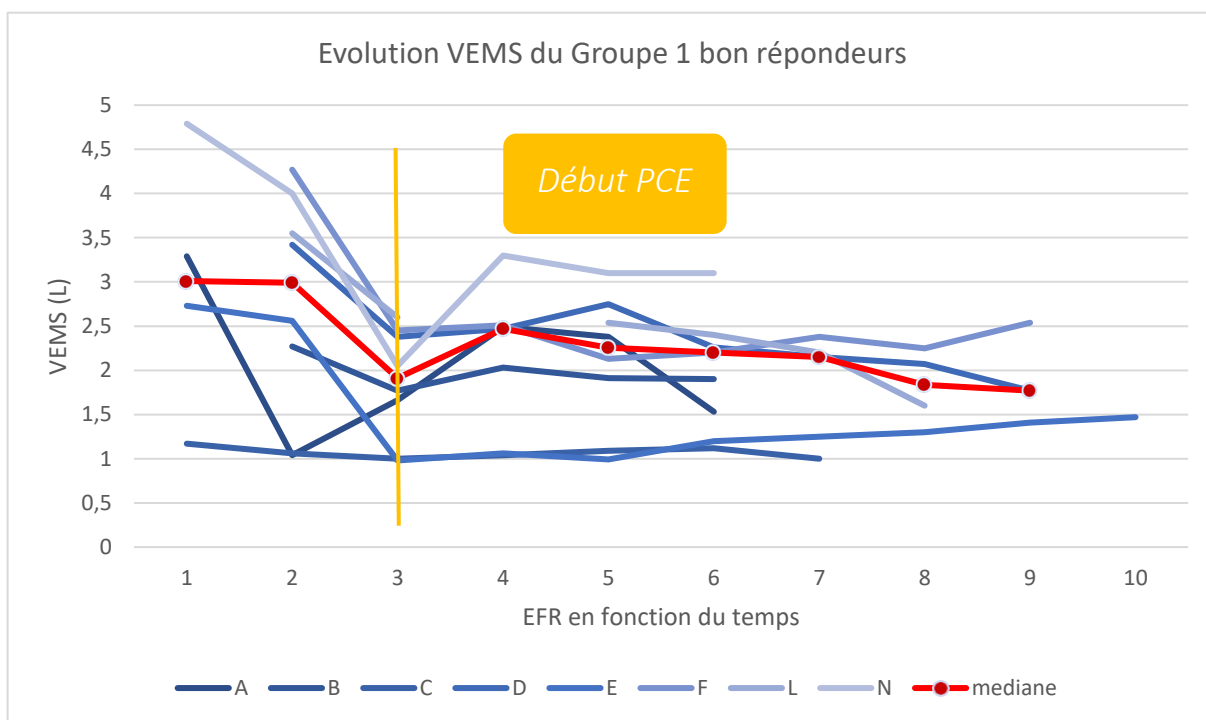


Figure 11 : L'évolution du VEMS suivant les EFR dans le groupe 1 avec sa médiane en rouge. En abscisse : 1 et 2 sont des temps pré PCE, 3 : EFR juste avant PCE, 4 : EFR de 1-3 mois, 5 : EFR de 6-9 mois, 6 : EFR de 12 mois, 7 et 8 sont des EFR entre 15 et 24 mois et 9 : EFR > 24mois.

A	B	C	D	E	F	L	N	médianes	PCE
3,29		1,17		2,73			4,79	3,01	pré greffe
1,04	2,27	1,06	3,42	2,56	4,27	3,55	4	2,99	pré PCE/ pré greffe
1,66	1,77	1	2,38	0,98	2,45	2,6	2,05	1,91	PCE
2,49	2,03	1,04	2,47	1,06	2,51		3,3	2,47	1-3 mois post
2,38	1,91	1,09	2,75	0,99	2,13	2,54	3,1	2,255	6-9 mois post
1,53	1,90	1,12	2,26	1,2	2,2	2,4	3,1	2,2	12 mois post
		1	2,15	1,25	2,38	2,2		2,15	15-24 mois post
			2,07	1,3	2,25	1,6		1,835	15-24 mois post
			1,77	1,41	2,54			1,77	> 24 mois post
				1,47					> 24 mois post

Tableau 7 : Résumé des VEMS en Litres des 8 patients bons répondeurs. La ligne jaune correspond aux valeurs juste avant PCE et la ligne verte correspond aux valeurs de VEMS à 12 mois. Le VEMS est en litre.

- Groupe 2. Mauvais répondeurs. 7 patients ont cassé leurs courbes de dégradation du VEMS mais continue à la dégrader plus lentement pour 4 d'entre eux (J :-15%, M : -22%, G :-38% et P :-13% à 12 mois puis J : -25%, M : -23%, G : -46%, sur la totalité des PCE). Les 3 patients restants de ce groupe sont en échec de PCE à 12 mois. (Tableau 12 et tableau 8)

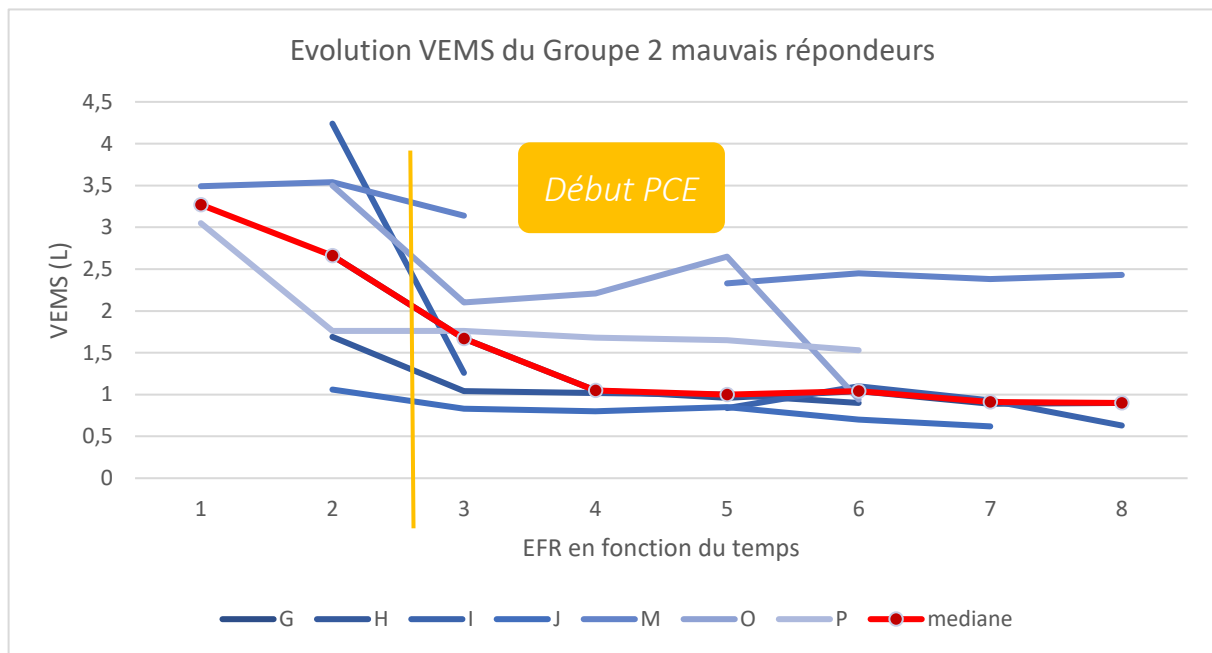


Figure 12 : L'évolution du VEMS suivant les EFR dans le groupe 2 avec sa médiane en rouge. En abscisse : 1 et 2 sont des temps pré PCE, 3 : EFR juste avant PCE, 4 : EFR de 1-3 mois, 5 : EFR de 6-9 mois, 6 : EFR de 12 mois, 7 et 8 sont des EFR entre 15 et 24 mois et 9 : EFR > 24mois.

G	H	I	J	M	O	P	médianes	PCE
				3,49		3,05	3,27	pré greffe
2,66	1,69	4,24	1,06	3,54	3,5	1,76	2,66	pré PCE/ pré greffe
1,67	1,04	1,26	0,83	3,14	2,1	1,76	1,67	PCE
1,05	1,02		0,8		2,21	1,68	1,05	1-3 mois post
0,96	1	0,84	0,85	2,33	2,65	1,65	1	6-9 mois post
1,04	0,9	1,1	0,7	2,45	0,94	1,53	1,04	12 mois post
0,89		0,93	0,62	2,38			0,91	15-24 mois post
0,9		0,63		2,43			0,9	15-24 mois post

Tableau 8 : Résumé des VEMS en Litres des 7 patients mauvais répondeurs. La ligne jaune correspond aux valeurs juste avant PCE et la ligne verte correspond aux valeurs de VEMS à 12 mois. Le VEMS est en litre

- Groupe 3. 2 patients ne sont pas analysables car n'ont pas encore atteint leurs 12 mois de traitement.

9 patients ont poursuivi leurs PCE après les 12 premiers mois :

- Tous les patients du groupe 2 continuent de dégrader leurs VEMS
- 2 patients du groupe 1 dégradent eux aussi leurs VEMS après 12 mois
 - Un patient a une dégradation de 16% par rapport au VEMS 3 (juste avant PCE)
 - L'autre patiente dégrade son VEMS de 49% mais avec déclenchement simultanée d'une GVH cutanée sclérodermiforme.

Critères de jugement secondaire

- Augmentation du VEMS
 - 2 patients ont augmenté leurs VEMS sous PCE sans que nous ayons pu mettre en évidence de critère de réussite dénotant des autres patients.
- Stabilisation de la DLCO
 - Tous les patients ont dégradé leur DLCO de plus de 20% avant PCE, notamment 2 sévèrement jusqu'à 60% de leur valeurs théoriques.
 - Et tous les patients ont continué à dégrader leur DLCO sur la même pente.
- Baisse des immunosuppresseurs
 - A 6 mois, 15 patients sur 17 ont pu arrêter leurs corticothérapies et 1 seul patient garde sa corticothérapie à 12 mois à la dose de 5mg/j)
 - 6 patients sur les 8 poursuivant leurs PCE actuellement ont pu bénéficier d'un arrêt total des immunosuppresseurs sans reprise à ce jour. Sur les 2 patients restants : 1 est sous ruxolitinib et 1 sous corticothérapie + everolimus + ruxolitinib.
 - Sur les 17 patients, 5 ont dû changer de ligne d'immunosuppresseurs pendant leurs traitement par PCE (2 sous ruxolitinib, 1 sous rituximab, 1 reprise de corticothérapie et 1 avec ajout de everolimus et tacrolimus)

- 3 patients ont débuté la PCE sans traitement antérieur : 2 ont amélioré leurs VEMS et le dernier est en échec avec nécessité de ruxolitinib qui est également un échec avec une dégradation majeure de la qualité de vie (4-5L d'O2 au repos)
- Etat général
 - 14 patients sur 17 ont gagné 1 point sur le score OMS avec pour un patient une diminution des besoins en oxygène et pour les autres une amélioration de la qualité de vie ressentie.
 - Le test de marche des 6 minutes n'a été réalisé que chez 7 patients parmi les 17, avec une amélioration de 5 sur les 7.

Remarque : La PCE a été débutée sur l'indication de la GVH pulmonaire chez 13 patients sur les 17 totaux. Si l'on s'attache au délai de début de la PCE par rapport au diagnostic de BOS/BOOP, on obtient une médiane de 80 jours, soit 2 mois ½.

Discussion

L'HAS en 2010 met en avant le niveau de preuve faible de la PCE dans la littérature⁴⁴. Du fait de la rareté de la pathologie, les études sont souvent méthodologiquement faibles car non comparatives, rétrospectives et réalisées sur de faibles effectifs. De plus les patients sont souvent hétérogènes dans leurs pathologies, dans leurs modes de traitement et dans leurs types de GVH associées : c'est pour cette raison qu'il est difficile de faire des études comparatives.

Notre étude corrobore avec les autres études rétrospectives déjà publiées (avec les mêmes difficultés méthodologiques), à savoir que la PCE limite la chute du VEMS, épargne les immunosuppresseurs, améliore la qualité de vie et qu'elle est à débiter le plus tôt possible.

Au final, 1 patient sur 2 stabilise son VEMS à 12 mois de traitement puis finit par dégrader son VEMS plus doucement par la suite. Il est impossible de comparer les patients entre eux car ils ont un VEMS propre à leur morphologie. La tendance linéaire ne peut que donner un indice sur la vitesse de dégradation du VEMS en pré PCE ou en post PCE.

Deux séries de cas publiées sur le sujet (dont une prospective) montre, comme nous, que la PCE pourrait être bénéfique pour les patients et que même en l'absence d'amélioration du VEMS, la décroissance de ce dernier ralentit et la qualité de vie s'en trouve améliorée. De plus elle permet d'épargner les immunosuppresseurs et de limiter les risques infectieux.^{48, 49}

Del Fante et al, 2011 et Lucil et al, 2016 mettent également en avant le fait qu'il faudrait pouvoir démarrer la PCE plus tôt et de façon plus rapprochée initialement comme une sorte d'induction de traitement de PCE^{48, 50}. Plus la PCE est débutée tôt, à partir du diagnostic, et plus la courbe du VEMS s'infléchit. Brownback et al, 2015 montrent que c'est sur les 3 premiers mois que la PCE a le plus d'effet sur l'infléchissement du VEMS⁴⁹. C'est un résultat que nous avons retrouvé avec notamment les 8 patients ayant stabilisés ou améliorés leurs VEMS, ce sont les patients ayant commencé leurs PCE le plus tôt après leurs diagnostics.

Un autre point à souligner réside dans le fait que les bons répondeurs (groupe 1) ont une pente de dégradation du VEMS moindre initialement, avec des valeurs de VEMS qui restent supérieures à 1 litre. Ce qui est l'exact inverse des mauvais répondeurs (groupe 2) avec une pente plus prononcée initialement et des VEMS < 1 litre. Cette réflexion ajoute du poids à la théorie qu'il faut initier une PCE tôt dans la prise en charge des patients, d'autant plus si la

pente de dégradation est brutale, sinon cette thérapeutique aura moins d'impact bénéfique sur le VEMS notamment si la fonction respiratoire est très altérée.

Cette notion d'induction de traitement serait corroborée par la thèse du traitement des LyT alloréactifs et du nombre de cellules traitées⁵¹ :

- Si l'on considère que parmi les lymphocytes collectés par l'aphérèse, on traite une partie des LyT alloréactifs, c'est le nombre de cellules collectées et la fréquence des séances qui est déterminante pour le succès de la PCE⁵¹. D'où l'intérêt de réaliser des PCE tôt après le diagnostic et avec une fréquence rapprochée puisque c'est la masse traitée qui joue un rôle dans le succès de la PCE sur l'augmentation des Tregs et l'apoptose des LyT alloréactifs.⁵²

Cependant il est tout de même difficile de trouver des critères de jugement d'efficacité sur ces seuls arguments, alors que le mécanisme physiopathologique de la PCE est encore partiellement compris.⁵³

Cette réflexion met donc en perspective le problème du diagnostic précoce. Des EFR devraient être réalisées de façon systématique, même en l'absence de signes cliniques, et dans les mois qui suivent l'allogreffe, en collaboration avec un pneumologue très tôt dans la prise en charge. En effet, Bergeron et al, 2013⁵⁴ ont montré que les patients qui ont un diagnostic de BOS dans les 6 premiers mois suivant la greffe ont un pronostic complètement catastrophique ; il est donc nécessaire de réaliser des EFR avant ces 6 premiers mois pour identifier ces patients et essayer de les traiter le plus rapidement possible. (Figure 13)

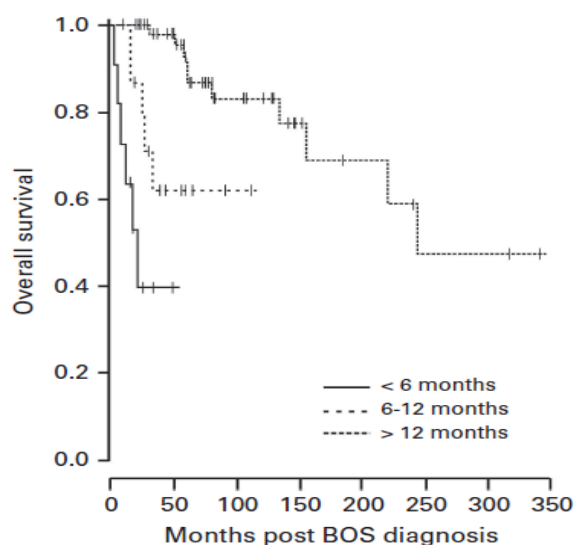


Figure 13 : Estimation de la Survie globale des patients atteint de BOS en fonction du temps en post diagnostic

Dans ce même article les auteurs préconisent un suivi en EFR à 1, 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois et ensuite tous les ans après allogreffe.

Concernant les modalités d'administration de la PCE, les 3 séries de cas⁴⁸⁻⁵⁰ admettent une période d'induction du traitement comme dans notre étude. Régulièrement, entre 2 séances de PCE/ semaine pendant 3 à 4 semaines puis espacement progressif si impression d'efficacité : 1x /semaine ou 1x/15 jours pour 3 mois puis 1x/ 15jours ou 1x/mois pour une durée indéterminée. Il n'y a pas de critères d'arrêt de la PCE.

Notre étude ne permet pas de juger les 2 types de plateformes du fait du taux faible de patients dans le système ouvert et aucune étude prospective n'a été réalisée mettant en confrontation les 2 supports d'aphérese. Quelques articles et notamment celui de Bertani et al, 2015⁵¹ donneraient avantage au support qui traite le plus de cellules ce qui correspondrait donc au système ouvert, mais rien n'a été démontré actuellement.

Il faut noter également que les volumes respiratoires sont aussi dépendants de l'état de GVH chronique cutanée du sujet, notamment dans le cas des GVH sclérodermiforme. La PCE est un traitement particulièrement efficace sur la GVH cutanée et il ne faut pas exclure que l'amélioration respiratoire soit en relation avec l'amélioration de la sclérodermie.⁵⁵

La baisse de l'immunosuppression (corticoïdes et immunosuppresseurs) grâce à la PCE est un intérêt indéniable. Brownback et al, 2015⁴⁹ avait montré une diminution des corticoïdes de 44% à 3 mois, 51,5% à 6 mois et 71% après 12 mois de PCE. La PCE n'ayant aucun effet secondaire au long cours elle s'avère être un traitement de choix pour la qualité de vie des patients car non toxique. Cependant, la séquence d'induction nécessite des déplacements fréquents et réguliers du patient sur le CHU ce qui peut devenir une contrainte pour les patients dont le domicile est éloigné du site du CHU.

Le dernier point clef de ce type d'étude réside dans les traitements immunosuppresseurs reçus antérieurement par le patient. Ces traitements restent le biais majeur : Est-ce la PCE ou les traitements antérieurement/concomitant reçus qui permettent d'améliorer le VEMS ? Sur ce point les 3 patients qui n'avaient reçu aucun traitement avant, ont évolué de manière radicalement différente et le patient ayant reçu du ruxolitinib pendant la période de PCE a été amélioré.

Seule une étude prospective pourrait répondre à la question d'efficacité de la PCE sur la GVH pulmonaire cependant elle reste compliquée à mettre en place pour toutes les raisons évoquées plus haut

LA PHOTOCHEMIOOTHERAPIE EXTRACORPORELLE POURRAIT-ELLE ETRE UN FREIN A LA GVH PULMONAIRE ?

La réflexion de ce travail portait sur le bénéfice éventuel de la PCE sur la VEMS dans la GVH pulmonaire. Les patients ne pouvaient pas être comparés entre eux du fait d'un VEMS qui leur est propre, de l'hétérogénéité des thérapeutiques immunosuppressive et de la fréquence de réalisation des EFR. Les biais de cette étude sont importants et pour cette raison nous n'avons pas réalisé d'analyses statistiques mais des tendances.

Notre étude est multicentrique, rétrospective et les patients sont leurs propres témoins en pré et post PCE sur l'évolution de leurs VEMS ce qui permet de limiter l'hétérogénéité des patients. Par contre, cela n'efface pas le facteur confondant thérapeutique de l'immunosuppression antérieure que le patient a reçu, continue de recevoir ou a débuté au cours du traitement de PCE. Toutefois on ne note que 3 patients en échec de la PCE avec pour les autres au minimum une diminution de la pente de dégradation du VEMS pourvu que la PCE soit débuter précocement. Cette notion de pente de dégradation du VEMS est la notion la plus importante de ce travail et la méthode la plus équivoque pour s'affranchir de ce biais d'hétérogénéité. Elle permet de mettre en évidence des différences de quantification de dégradation mais qui ne peuvent en revanche pas être des valeurs statistiques car linéaires et dépourvus d'unités de vitesse.

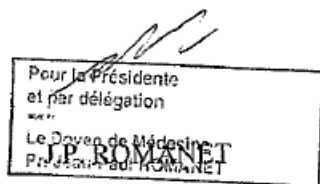
La PCE est une thérapeutique bien tolérée, peu invasive et non immunosuppressive qui semble avoir un intérêt dans l'arsenal thérapeutique de la GVH pulmonaire pour limiter voir stabiliser la perte des volumes respiratoires sans toutefois ne jamais récupérer une fonction normale. Elle devrait être débutée précocement avec une phase d'induction ce qui nécessite des EFR rapprochées en post greffe. Ce dernier point constitue la base de toute la réflexion sur cette thérapeutique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 01/06/2017

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE



PROFESSEUR Jean Yves Cahn

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE
DEPARTEMENT DE CANCEROLOGIE ET D'HEMATOLOGIE
Pr. Jean-Yves CAHN

Bibliographie:

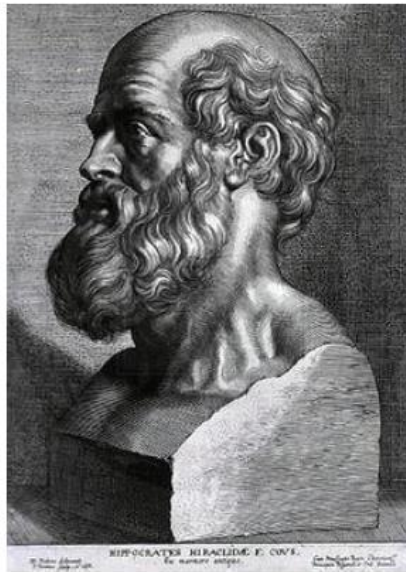
1. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A and Niederwieser D. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone marrow transplantation* 2007;39(2):71-87
2. Greinix HT, Worel N, Just U and Knobler R. Extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft-versus-host disease. *Transfusion and apheresis science* 2014; Volume 50 , Issue 3 , 349 - 357
3. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect* 1966; 62:21-78
4. Sung AD and Chao NJ. Concise review: acute graft-versus-host disease: immunobiology, prevention, and treatment. *Stem cells translational medicine* 2013;2(1):25-32.
5. Kaloyannidis P and Mallouri D. The role of the extracorporeal photopheresis in the management of the graft-versus-host disease. *Transfusion and Apheresis science* 2012;46(2):211-9
6. Maggi E, Cosmi L, Liotta F, Romagnani P, Romagnani S and Annunziato F. Thymic regulatory T cells. *Autoimmun Rev* 2005; 4 (8): 579.
7. Weaver CT1, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M and Murphy KM. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity*. 2006;24(6):677-88
8. Von Herrath MG and Harrison LC. Antigen-induced regulatory T cells in autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3 (3): 223
9. Socié G and Ritz J. Current issue in chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2014 ;124(3):374-84
10. Shimabukuro-Vornhagen A, Hallek M, Storb R and Von Bergwelt-Baildon M. The role of B cells in the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Blood* 2009; 114(24):4919-27
11. Au BK, Au MA and Chien JW. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 1072–1078
12. Nakaseko C, Ozawa S, Sakaida E, Sakai M, Kanda Y, Oshima K et al. Incidence, risk factors and outcomes of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2011; 93: 375–382.

13. Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Koldehoff M, Gromke T, Trenscher R and Beelen DW. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic SCT: further insight—new perspectives? *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 1224–1229.
14. Freudenberger TD, Madtes DK, Curtis JR, Cummings P, Storer BE and Hackman RC. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2003; 102: 3822– 3828
15. Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, Bertz H, Greinix H and Wolff D. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46, 1283-1295.
16. A. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft - versus - host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 945–956
17. Yoshihara S, Yanik G, Kenneth R. Cooke and Mineishi S. Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS), Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP), and Other Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13 (7) ,749–759
18. Clark JG, Crawford SW, Madtes DK and Sullivan KM. Obstructive lung disease after allogeneic marrow transplantation. Clinical presentation and course. *Ann intern Med* 1989; 111: 368-376.
19. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 153-161
20. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338
21. Walter EC, Orozco-Levi M, Ramirez-Sarmiento A, Vigorito A, Campregher PV, Martin PJ et al. Lung function and long-term complications after allogeneic hematopoietic cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 53-61
22. Crawford SW, Pepe M, Lin D, Benedetti F and Deeg HJ. Abnormalities of pulmonary function tests after marrow transplantation predict non relapse mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 690-695
23. Gunn ML, Godwin JD, Kanne JP, Flowers ME and Chien JW. High-resolution CT findings of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *J Thorac Imaging* 2008; 23: 244–250

24. Escuissato DL, Gasparetto EL, Marchiori E, Rocha Gde M, Inoue C, Pasquini R et al. Pulmonary infections after bone marrow transplantation: high-resolution CT findings in 111 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 608–615.
25. Gazourian L, Coronata AM, Rogers AJ, Weinhouse GL, Soiffer RJ, Antin JH et al. Airway dilation in bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Respir Med*. 2013; 107(2):276-83
26. Tanaka N, Kunihiro Y, Kobayashi T, Yujiri T, Kido S, Ueda K et al. High-resolution CT findings of idiopathic pneumonia syndrome after haematopoietic stem cell transplantation: based on the updated concept of idiopathic pneumonia syndrome by the American Thoracic Society in 2011. *Clin Radiol*. 2016; 71(10):953-9
27. White DA, Wong PW and Downey R. The utility of open lung biopsy in patients with hematologic malignancies. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Part 1): 723–729
28. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft - versus - host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11:945–956.
29. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21(3):389-401
30. Bashoura L, Gupta S, Jain A, Couriel DR, Komanduri KV, Eapen GA et al. Inhaled corticosteroids stabilize constrictive bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Jan; 41(1):63-7.
31. Bergeron A, Belle A, Chevret S, Ribaud P, Devergie A, Esperou H et al. Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 547-553
32. Yadav H, Peters SG, Keogh KA, Hogan WJ, Erwin PJ, West CP and al Kennedy CC. Azithromycin for the Treatment of Obliterative Bronchiolitis after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22(12):2264-2269
33. M. Arora. Therapy of chronic graft-versus-host disease. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2008, pp. 271–279
34. D. Wolff, A. Gerbitz, F. Ayuk, A. Kiani, G.C. Hildebrandt, G.B. Vogelsang, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): first-line and topical treatment of chronic GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, pp. 1611–1628

35. Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *British journal of haematology* 2012a; 158(1):46-61.
36. Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *British journal of haematology* 2012b;158(1):30-45
37. Kirsten M, William. How I Treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2017 ; 129 : 448-455
38. Kaloyannidis P and Mallouri D. The role of the extracorporeal photopheresis in the management of the graft-versus-host disease. *Transfusion and Apheresis Science* 2012; 46: 211–219
39. Capuano M, Sommese L, Pignalosa O, Parente D, Fabbicini R, Nicoletti GF, et al. Current Clinical Applications of Extracorporeal Photochemotherapy. *Ther Apher Dial* 2014; 19(2):103-10
40. Heshmati F. Updating ECP action mechanisms. *Transfusion and Apheresis Science* 2014 ; 50 :330–339
41. Bruserud Ø, Tvedt TH, Paulsen PQ, Ahmed AB, Gedde-Dahl T, Tjønnfjord GE et al. Extracorporeal photopheresis (photochemotherapy) in the treatment of acute and chronic graft versus host disease: immunological mechanisms and the results from clinical studies. *Cancer Immunol Immunother* 2014; 63:757-77.
42. Marshall SR. Technology insight: ECP for the treatment of GVHD- can we offer selective immune control without generalized immunosuppression? *Nat Clin Prac Oncol* 2006; 3: 301-14
43. Denney, HA, Whittle RJ, Lai J, Jacques RM and Taylor PC. Regulatory T cells in Chronic Graft-versus-host disease after Extracorporeal Photopheresis: Correlation with skin and global organ responses, and ability to taper steroids. *Transplantation* 2017; 101(1):204-211
44. Haute Autorité de Santé. Photochimiothérapie extracorporelle, rapport d'évaluation technologique. Mars 2010
45. Lorillon P. Quelles indications pour la photochimiothérapie extracorporelle ? *Actual Pharm Hosp* 2008;16:12-8.
46. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L, et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 2014; 28 Suppl 1:1-37.
47. Garban F, Makowski C, Carras S, Drillat P, Gressin R, Cahn JY et al. Extracorporeal Photopheresis: Scientific and Technical Considerations for Improving Clinical Management of Patients. *J Stem Cell Res Ther* 2014, 4:9

48. Lucid CE, Savani BN, Engelhardt BG, Shah P, Clifton C, Greenhut SL et al. Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46:426–429.
49. Brownback KR, Simpson SQ, Pitts LR, Polineni D, McGuirk JP, Ganguly S et al. Effect of extracorporeal photopheresis on lung function decline for severe bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Apheresis* 2016; 31(4):347-52
50. Del Fante C, Galasso T, Bernasconi P, Scudeller L, Ripamonti F, Perotti C et al. Extracorporeal photopheresis as a new supportive therapy for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 728-731
51. Bertani G, Santoleri L, Ferri U, Marengo P, Grillo G, Zuchetti E et al. Response of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease to extracorporeal photopheresis correlates with the dose of CD3+ lymphocytes harvested during early treatment cycles. *Transfusion* 2015; 56(2):505-10
52. Di Biaso I, Di Maio L, Bugarin C, Gaipa G, Dander E, Balduzzi A et al. Regulatory T cells and extracorporeal photochemotherapy: correlation with clinical response and decreased frequency of proinflammatory T cells. *Transplantation*. 2009; 87:1422-5
53. Heshmati F. Updating ECP action mechanisms. *Transfusion and Apheresis Science*. 2014; 50:330-339
54. Bergeron A, Godet C, Chevret S, Lorillon G, Peffault de Latour R, de Revel T et al. BOS after allogeneic hematopoietic SCT; phenotypes and prognosis. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48(6):819-24.
55. Malik M, Litzow M, Hogan W, Patnaik M, Murad M and Prokop L. Extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Res* 2014; 49:100-6



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé :

Introduction : 15% des patients avec une GVHD chronique ont une atteinte pulmonaire de cette pathologie avec une morbi-mortalité élevée. La première ligne thérapeutique est consensuelle avec une corticothérapie à la dose de 1mg/kg/j, ce qui n'est pas le cas des lignes ultérieures. La photochimiothérapie extracorporelle (PCE) faisant intervenir des mécanismes immunologiques dont entre autres les lymphocytes T, T régulateurs, les lymphocytes B et les cellules présentatrices d'antigènes, est la thérapeutique la plus publiée sur la GVHD chronique exceptée dans la GVHD pulmonaire.

Matériels et méthodes : Notre étude est multicentrique, rétrospective sur 17 patients porteurs de GVHD pulmonaire selon les critères NIH ayant reçu de la PCE à partir de janvier 2004. Le critère de jugement principale était la stabilité du VEMS (volume expiré maximal en 1 minute) à +/-10% de sa valeur avant le début de la PCE. L'amélioration de la qualité de vie, de la DLCO et l'épargne des immunosuppresseurs étaient également étudiés secondairement.

Résultats : La PCE est efficace chez 1 patient sur 2 à 12 mois et chez 1 patient sur 3 après 12 mois de traitement cependant les 2/3 des patients restant semblent diminuer leurs VEMS plus doucement. La pente de dégradation du VEMS avant PCE est de - 0,7, celle à 12 mois de PCE à -0,38. 14/17 ont amélioré leurs qualités de vie.

Discussion : Ces résultats sont en accord avec les séries de cas déjà publiées cependant toute la difficulté de ces études résident dans les facteurs confondant difficilement évitable telle que les différentes lignes antérieures ou concomitantes d'immunosuppression.

Conclusion : La PCE pourrait être un frein à l'avancée de la GVH pulmonaire sans pour autant permettre une récupération complète de la fonction pulmonaire antérieure, pourvu qu'elle soit débutée tôt, soit dans les 3 premiers mois suivant le diagnostic de la BOS/BOOP. Son avantage principal réside dans le fait qu'elle n'est pas immunosuppressive.

Mots clefs : GVH chronique pulmonaire, PCE, BOS, VEMS

Abstract

Introduction: 15% of patients with chronic GVHD have pulmonary involvement with high morbidity and mortality. The first therapeutic line is consensual with corticosteroids at the dose of 1mg / kg / d, which is not the case for subsequent lines. Extracorporeal photochemotherapy (ECP) involving immunological mechanisms including regulatory T cells, T cells, B lymphocytes and antigen presenting cells is the most widely published therapeutic on chronic GVH except in pulmonary GVHD.

Materials and methods: Our study is multicenter, retrospective on 17 patients with pulmonary GVHD according to the NIH criteria who received ECP from January 2004. The main endpoint was the stability of FEV 1 to +/- 10% of its value before the start of the ECP. Improved quality of life, DLCO and decrease immunosuppressive therapy were also studied.

Results: ECP is effective in half the patients to 12 months and in one third after 12 months of treatment however 2/3 of the remaining patients seem to decrease their FEV1 more slowly. The degradation slope of FEV1 before ECP is -0.7, the 12-month decline of ECP at -0.38. 14/17 have improved their quality of life.

Discussion: These findings are in agreement with the previously published case series however all the difficulty of these studies lies in the confusing factors that are difficult to avoid, such as the different anterior or concomitant lines of immunosuppression.

Conclusion: ECP may be a brake on the advancement of pulmonary GVH without allowing complete recovery of anterior lung function, provided it is started early, or within the first 3 months following the diagnosis of BOS / BOOP and It's non immunosuppressive.

Keywords: pulmonary GVHC, ECP, BOS, FEV1