

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2018

2018 TOU3 1503

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Camille RICHEL

le 23 Mars 2018

**REACTION DU GREFFON CONTRE L'HOTE CHRONIQUE
CUTANEO-MUQUEUSE TRAITEE PAR PHOTOCHEMIOOTHERAPIE
EXTRACORPORELLE :
EVALUATION DE LA REPONSE A LONG TERME**

Directeur de thèse : Dr Cristina BULAI LIVIDEANU

JURY

Monsieur le Professeur Carle PAUL

Madame le Professeur Juliette MAZEREEUW-HAUTIER

Monsieur le Professeur Nicolas MEYER

Madame le Docteur Cristina BULAI LIVIDEANU

Monsieur le Docteur Anne HUYNH

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2017

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. FOURNIE Pierre	Ophthalmologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. GAME Xavier	Urologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. LANGIN Dominique	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biologie du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHE Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAUFOR Xavier	Chirurgie Vasculaire
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugenia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. YSEBAERT Loïc	Hématologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention		
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique		
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	P.U. Médecine générale	
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
M. KAMAR Nassim	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Eile (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. ABBO Olivier	Chirurgie Infantile	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. BIETH Eric	Génétique	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. HAMDI Safouane	Biochimie	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GASQ David	Physiologie
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. LHERMUSIER Thibaut	Cardiologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biochimie et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement	Mme VALLET Marion	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	M. VERGEZ François	Hématologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
Mme DUPOUY Julie		Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan
Dr LATROUS Lella

Remerciements

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Carle PAUL, Chef de service, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Dermatologie.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Vous travaillez chaque jour à promouvoir notre belle spécialité et à faire de ce service l'un des meilleurs dans son domaine. Grâce à vous, j'ai appris la rigueur et l'importance de travailler en équipe. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Cristina BULAI LIVIDEANU, Praticien Hospitalier, Service de Dermatologie.

Je te remercie infiniment pour l'énergie et le temps que tu as consacré à ce travail, aboutissement de ces quatre années d'internat !

Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance depuis le début. Ton courage, ta persévérance et ton humilité sont des modèles pour moi. Merci pour tes encouragements, ta disponibilité et ton intérêt réel pour notre formation.

Aux membres du jury,

Madame le Professeur Juliette MAZEREUEW-HAUTIER, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Dermatologie.

Grâce à toi j'ai découvert et énormément appris sur la dermatologie pédiatrique. Un grand merci pour ta disponibilité et ton investissement pour rendre notre formation complète et essayer de faire au mieux pour répondre à nos attentes.

Monsieur le Professeur Nicolas MEYER, Professeur des universités, Praticien Hospitalier, Service de Dermatologie et d'Onco-dermatologie de l'Institut Universitaire du Cancer.

Merci pour ton expertise en onco-dermatologie qui contribue à la qualité de notre formation à Toulouse.

Madame le Docteur Anne HUYNH, Praticien Hospitalier, Service d'Hématologie de l'institut universitaire du cancer.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ma thèse. Merci pour votre collaboration dans ce travail et pour les nombreuses réponses que vous nous avez apporté à Cristina et à moi-même, tout au long de sa réalisation.

A tous mes chefs et collègues, à Toulouse et ailleurs,

A Céline, tu as été témoin de mes premiers pas en dermatologie! Merci pour ta bonne humeur, ton encadrement et ton efficacité. J'ai énormément apprécié travailler à tes côtés. **A Marianne**, pour ta confiance pour mes premiers remplacements et tes encouragements dès le début de mon internat. **A Coline**, pour ta sympathie. **A Charlotte**, pour ce super stage à Castres et pour ta gentillesse et ta simplicité.

A Marilina, pour ta folie, ton humour et ton syndrome méditerranéen, pour tes relookings à la Tina Turner, et pour ton travail acharné!

A Aude, merci pour tout, merci d'être la preuve qu'on peut travailler au CHU, être cool et avoir une vie bien remplie à côté!

A Claire, merci d'être ma future binôme à Lourdes, pour ton modèle de sérieux dans le travail, ton calme et ta bonne humeur continue ! **A Marie**, pour ta gentillesse et ta douceur qui rendent l'hospit presque agréable !

A Julietta, pour ta préciosité et tes storys Insta, pour tous tes bons plans gastronomiques et culturels, ton look de bloggeuse dernière tendance. **A Maëlla**, parce que tout va toujours bien et que tu ne prends pas la grosse tête depuis que tu es Grande Chef !! **A Lisa**, pour ta nonchalance et ton smile communicatif. **A Perrine**, pour ta gentillesse et pour avoir ramené ton expertise rémoise jusqu'à nous. C'est un plaisir de bosser avec vous les filles !!

A tous les médecins du service, pour leur intérêt pour la formation des internes et le partage de leurs connaissances, Isabelle(s) en pédiatrie, Joséphine, Serge, Christian, Marie-Claude, Françoise...

A Florence et Nathalie, sans qui l'hospitalisation ne tournerai pas rond. **A Pauline, Aurélie, Sandrine** pour nous faciliter la vie en consultation.

A toute l'équipe de Dermato.

A toute l'équipe d'Auch, **Sophie, Karine, Willy, Sondess, Maxime, Jeff et Doriane**, pour votre accueil dans le service de médecine interne de Auch. Ces 6 mois sont passés trop vite !

A Betty pour ta gentillesse et ta bienveillance pendant mes 6 mois à Castres.

A mes co-internes,

A Philippine, number 1 évidemment, dommage que nous n'ayons jamais pu travailler en duo. Merci pour tout, quelle chance qu'on se soit retrouvées ici toutes les 2. **A Chloé** pour ton rire communicatif et tes coiffures extravagantes, **A Guillaume** pour ces 3 mois de tradi zen, **A Kader** pour ta gentillesse, **A Floflo**, parce que quand tu n'es pas là on rigole quand même beaucoup moins, **A grande Cloth, Eline, petite Cloth, Marion, Marion, Guillemette, Marie, Majed, Manon, Timila, Aurore, Aisha, Shata, Laureline** et les nouvelles recrues, **Clara, Pauline et Chloé**, parce que vous êtes les meilleur(e)s co-internes et que vous allez me manquer !!!

A mes rencontres toulousaines,

A mes colocs chéris, **Phili, Marie-Julie, Hélène et Sébi**, merci d'avoir été ma famille toulousaine et mes Super Colocs, de Rangueil à la côte pavée puis au canal du Midi. On vit chacun notre vie mais j'espère qu'on continuera nos petits week-ends de colocs ! **A Elise**, pour ta douceur angevine et nos projets communs qui nous rapprochent ! **A Elsa**, parce que c'est toi ! A vos valeurs ajoutées, **Aénora, Clément, Théo et Maxime**, parce que vous les avez bien choisis ! Aux Auscitains, **Pauline** pour ta douceur et ta gentillesse, **Hugo et Louis**, pour nos footings gersois avec ascension de l'escalier monumental sans faiblir ! Aux copains Lourdais et Tarbais pour leur accueil chaleureux.

A mes amis du Nord,

A Elise et Cycy mes BFF, merci d'être à mes côtés depuis tant d'années et pour toutes nos prochaines aventures ! **A Camille, Céline, Justine, et Pops**, pour nos soirées et weekend filles qui ressourcent. **A Marie et Zalou**, pour nos années folles d'externat qui ont forgé notre amitié.

A Cumbis, Fatou et Arame, les amazones, pour ces moments inoubliables au pays de la Teranga, à Saint Ger Place et à Lille évidemment ! **Aux Beegees/Darkos**, parce qu'on a bien bossé tous ensemble mais surtout on a ri, on a dansé, on a chanté, on a voyagé, randonnée, pédalé et on s'arrange toujours pour tous se retrouver...

A ma famille,

A mes parents, merci pour tout ! Pour m'avoir toujours encouragée, donné confiance en moi, soutenue et éclairé dans mes choix. Pour mon côté saltimbanque et tête en l'air que j'ai bien dû hériter de quelque part. Parce que vous êtes toujours là pour moi.

A Adèle, ma grande petite sœur, pour notre complicité. J'admire ton caractère rebelle et ta détermination ! **A Maxime**, mon frère, mon modèle depuis toute petite !

A Alix, Thibaut, à ma nièce Sixtine, merci d'être venu agrandir et embellir la famille.

A mes grands-parents, mes oncles et tantes et tous mes cousins et cousines, quelle chance d'avoir une grande famille, c'est toujours génial de vous retrouver.

A Emilie, Anne-Cécile, Odile et Patrick, pour m'avoir fait une place dans votre famille, c'est toujours un plaisir de venir passer un weekend en famille à Angers !

A Vincent,

Merci de m'avoir suivie à Toulouse ! Merci d'être à mes côtés chaque jour et d'aimer ça. Merci pour ton calme et ta sérénité qui me rassurent. Merci pour ce beau cadeau qui arrive, pour toutes nos futures aventures et nos projets que j'ai hâte d'accomplir avec toi.

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.*

*Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

REACTION DU GREFFON CONTRE L'HÔTE
CHRONIQUE CUTANEO-MUQUEUSE
TRAITEE PAR PHOTOCHEMIOOTHERAPIE
EXTRACORPORELLE :
EVALUATION DE LA REPONSE A LONG
TERME

Table des matières

Table des matières.....	1
Liste des abréviations.....	2
Table des illustrations.....	3
Introduction.....	4
1) Généralités sur la GVH.....	4
2) La photochimiothérapie extracorporelle.....	5
3) Expérience de la PEC en dermatologie et objectifs de l'étude.....	6
Patients et Méthode.....	7
1) Ethique et critères d'inclusion.....	7
2) Modalités du traitement par PEC.....	7
3) Critères d'évaluation.....	8
4) Scores cliniques.....	8
5) Recueil et analyse des données.....	8
Résultats.....	10
1) Données démographiques.....	10
2) Réponse cutanéomuqueuse.....	12
a. Sclérose cutanée.....	12
b. Atteinte lichénoïde cutanée.....	15
c. Atteinte lichénoïde orale.....	16
3) Réduction de dose des traitements immunosuppresseurs.....	18
a. Prednisone.....	18
b. Ciclosporine.....	19
c. Mycophénolate mofétil.....	20
d. Tacrolimus.....	21
4) Rythme de traitement.....	21
5) Tolérance.....	22
Discussion.....	23
Conclusion.....	26
Références.....	27
Annexes.....	30

Liste des abréviations

Ciclosporine (CsA)
Cellules souches hématopoïétiques (CSH)
Intervalle interquartile (IIQ)
Maladie du greffon contre-l'hôte (GVH)
Mycophénolate mofétil (MM)
National Institute of Health (NIH)
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)
Photochimiothérapie extracorporelle (PEC)
Tumor necrosis factor (TNF)

Table des illustrations

Figures

Figure 1 : Principe de fonctionnement de la photochimiothérapie extracorporelle.....	6
Figure 2 : Scores d'évaluation des manifestations cliniques de la GVH cutanéomuqueuse.....	9
Figure 3 : Diagramme de flux.....	10
Figure 4 : Répartition et chevauchement des différents phénotypes chez les patients traités..	11
Figure 5a : Evolution du score de mRODNAN en fonction du temps.....	13
Figure 5b : Photographies cliniques : évolution de la sclérose cutanée.....	14
Figure 6a : Evolution du score lichen cutané en fonction du temps.....	15
Figure 6b : Evolution du score lichen buccal en fonction du temps.....	16
Figure 6c : Photographies cliniques : évolution de l'atteinte lichénoïde buccale.....	16
Figure 7a : Variation de la posologie en prednisone en fonction du temps.....	19
Figure 7b : Variation de la posologie en ciclosporine en fonction du temps.....	20
Figure 7c : Variation de la posologie en mycophénolate mofétil en fonction du temps.....	20

Annexes

Annexe 1 : Mail de confirmation de soumission de l'article à la revue <i>Dermatology</i>	30
Annexe 2 : Version de l'article soumis à la revue <i>Dermatology</i>	31

Introduction

1) Généralités sur la GVH

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est utilisée pour traiter les hémopathies malignes depuis des dizaines d'années.¹ Cependant, son succès est limité par la survenue fréquente de réaction du greffon contre-l'hôte (GVH) dans 60 % des cas.²

La GVH est la principale complication de la greffe de cellules souches allogénique. Le principe est le suivant : les lymphocytes T contenus dans les cellules souches du donneur, reconnaissent les cellules du receveur comme étant étrangères, initiant un processus immunologique dirigé indistinctement contre les cellules saines du receveur (fragilisées par le conditionnement précédant la greffe) mais aussi les cellules tumorales restantes après le traitement cytoréducteur.¹ Ce processus est donc nécessaire dans une certaine mesure à la rémission de l'hémopathie à long terme mais reste une cause majeure de morbi-mortalité à long terme chez les patients greffés.³ En fait, les patients receveurs subissent un conditionnement (chimiothérapie et/ou radiothérapie) visant à éliminer toutes les cellules tumorales et permettre la prise de greffe. Cependant, le conditionnement altère les tissus de l'hôte, provoquant la libération des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , interleukine-1b, interleukine-6) et activant le système immunitaire inné et adaptatif dont les cellules présentatrices d'antigène.⁴ La GVH peut toucher tous les organes, dont la peau et les muqueuses. La GVH aiguë est prévenue par les traitements immunosuppresseurs immédiatement après la greffe. La GVH chronique est la plus sérieuse et la plus fréquente des complications à long terme de la greffe de CSH. Elle survient chez 30 à 70% des patients avec un risque augmenté de mortalité et une altération de la qualité de vie.^{5,6}

La GVH chronique est actuellement définie par la survenue de signes cliniques spécifiques et plus par le délai théorique de survenue de 100 jours après la greffe.⁷ Les différents phénotypes de l'atteinte cutanéomuqueuse sont la forme scléreuse, lichénoïde cutanée ou muqueuse, eczématiforme ou toute manifestation des pathologies auto-immunes comme le vitiligo ou l'alopécie areata.⁸ La GVH chronique est classifiée en forme légère, modérée et sévère.⁹ Les traitements immunomodulateurs par voie topique sont souvent suffisants pour traiter les manifestations cutanées de la GVH chronique légère. Concernant le traitement des formes modérées à sévères, le recours aux immunosuppresseurs par voie systémique est indiqué.¹⁰ Le traitement par corticothérapie générale est recommandé en

première intention.¹⁰ La photochimiothérapie extracorporelle (PEC) fait partie des traitements indiqués en deuxième ligne, en cas d'échec, intolérance ou contre-indication à la corticothérapie.

L'évolution de la GVH chronique est inconnue, on ne trouve pas dans la littérature de données précises concernant le mode d'évolution ou d'éventuels facteurs influençant les poussées. Quelques cas de photosensibilité sont rapportés.¹¹ La prise des traitements immunosuppresseurs est souvent prolongée pour une durée médiane de 2 à 3 ans et pour 15 % des patients pendant plus de 7 ans.⁵ La GVH chronique, de par les atteintes d'organes sévères et les complications liées aux immunosuppresseurs au long cours, reste une des causes majeures de mortalité tardive non liée à la rechute, malgré un taux de rechute de l'hémopathie initiale plus faible chez les patients atteints.^{12,13}

2) La photochimiothérapie extracorporelle

La PEC est utilisée depuis maintenant une vingtaine d'années pour le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte.¹⁴ Elle est aussi indiquée dans le traitement des lymphomes cutanés et le rejet chez les patients transplantés.³

Il s'agit d'une thérapie immunomodulatrice dont le mécanisme d'action multifactoriel dans la GVH est encore mal connu.¹⁵ Le processus consiste en 3 étapes (Figure 1), réalisées en système fermé ou ouvert : leucaphérèse, photo-activation avec 8-méthoxypsoralène et irradiation UVA, et réinjection de la couche leucocytaire traitée. Le système fermé permet un double accès veineux et un temps de traitement court de 1,5 à 3 heures par séance.

Il existe peu de données notamment d'études prospectives randomisées contrôlées validant un schéma thérapeutique standardisé, la sélection des patients et le suivi du traitement selon l'évolution. Un état de lieux des données actuelles concernant les modalités de traitement a été récemment publié par l'équipe anglaise d'Alfred *et al.* avec une revue exhaustive de la littérature.³

Selon les études, 20 à 80% des patients traités pour GVH répondent à la PEC avec une meilleure efficacité chez les patients présentant une atteinte des tissus cutanés ou muqueux.³

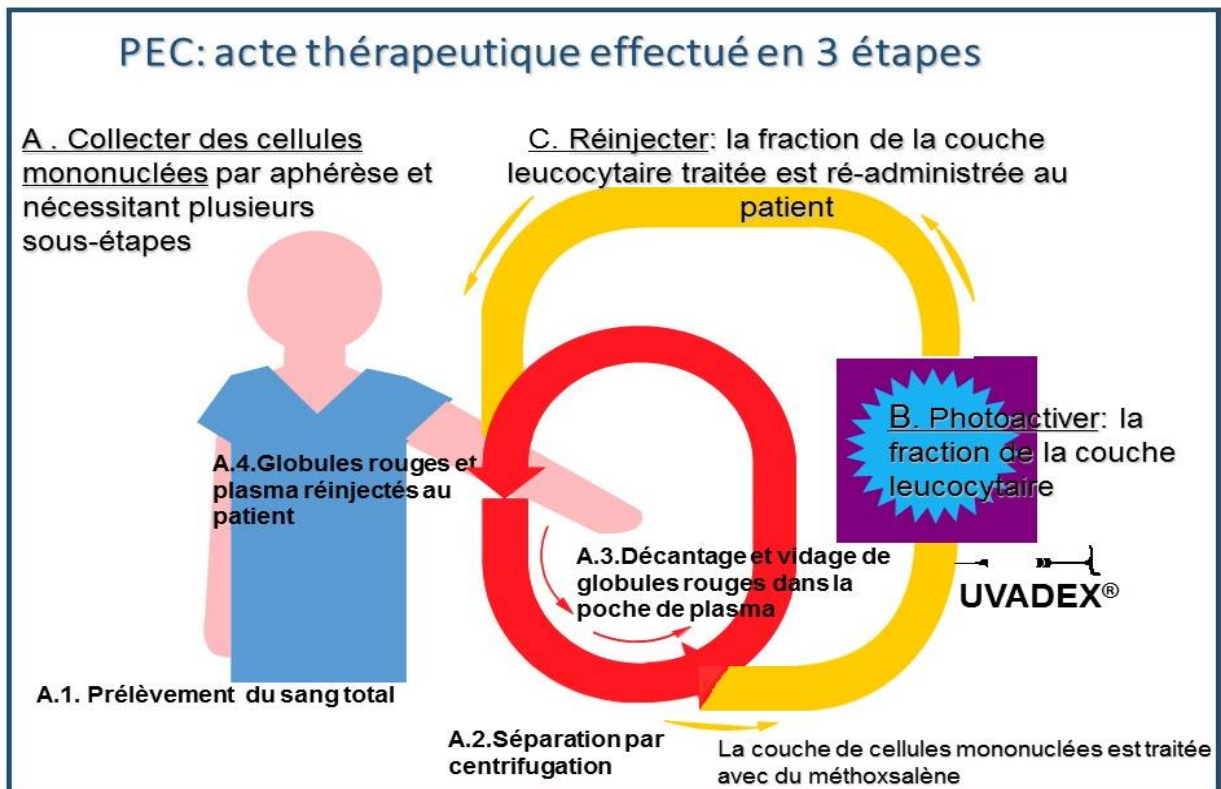


Figure 1 : Principe de fonctionnement de la photochimiothérapie extracorporelle

3) Expérience de la PEC en dermatologie et objectifs de l'étude

Sur le versant dermatologique, seules des données à court terme sont actuellement disponibles dans la littérature quant à l'efficacité de la PEC dans les manifestations cutanées et muqueuses de la GVH chronique. La plupart sont des études d'efficacité globale tous organes confondus réalisées par des médecins non dermatologues. Les manifestations cutanéomuqueuses chroniques de la GVH sont responsables de troubles fonctionnels et d'une altération de la qualité de vie des patients.¹⁶

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'efficacité à long terme de la PEC dans une cohorte de patients atteinte de GVH chronique cutanée et/ou muqueuse, en vie réelle, par l'intermédiaire de scores cliniques spécifiques de chaque phénotype cutané. Nous avons également suivi les variations posologiques des traitements immunosuppresseurs chez nos patients, le rythme de traitement réalisé et la tolérance.

Patients et méthode

1) Ethique et critères d'inclusion

Tous les patients atteints de GVH chronique cutanée et/ou muqueuse traités par PEC dans notre service entre Octobre 2010 et Octobre 2017 étaient inclus. L'analyse rétrospective des données concernait les patients ayant reçu au moins 12 mois de traitement durant la période de l'étude, afin d'évaluer la réponse à long terme. Les lésions cutanées et muqueuses étaient diagnostiquées cliniquement par des dermatologues ayant une expertise dans le domaine de la GVH, basé sur les signes cutanées et muqueux spécifiques de la GVH chronique définis par le NIH (National Institute of Health).⁸

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique du CHU de Toulouse (N° 111016) en accord avec la déclaration d'Helsinki.

2) Modalités du traitement par PEC

L'indication à débiter le traitement par PEC était posée par une équipe multidisciplinaire comportant médecins spécialistes dermatologues et hématologues. Il s'agissait de patients présentant une GVH chronique modérée à sévère non contrôlée par la corticothérapie générale et/ou un ou plusieurs autres immunosuppresseurs. Les patients présentant une contre-indication à l'utilisation d'un immunosuppresseur, y compris la corticothérapie, étaient également traités.

Les contre-indications au traitement par PEC étaient une leucopénie inférieure à 1.0 G/L, une intolérance au méthoxsalène, à l'héparine ou aux produits citratés, une instabilité hémodynamique en rapport avec une infection sévère ou un évènement hémorragique.

L'équipement utilisé était de type Uvar XTS[®] et Cellex[®] (Therakos INC, Mallinckrodt Pharmaceuticals, Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Irlande).

Le rythme initial proposé était de deux séances sur 2 jours consécutifs, toutes les deux semaines, conformément aux recommandations.¹⁰

Comme proposé dans les guidelines,¹⁰ la fréquence des cycles pouvait être réduite progressivement selon l'efficacité constatée lors des évaluations trimestrielles.

3) Critères d'évaluation

Les manifestations cliniques de GVH chronique étaient évaluées avant le début du traitement puis tous les 3 mois par les scores cliniques prédéfinis. La variation de posologie des immunosuppresseurs et les modifications thérapeutiques étaient recueillies dans le dossier médical.

La réponse complète clinique était définie par la disparition de tout signe clinique d'évolutivité de la maladie.

La réponse complète était définie par la disparition de tout signe clinique d'évolutivité de la maladie et l'arrêt de tout traitement immunosuppresseur sans rechute.

Les données de tolérance et les effets indésirables étaient documentés.

4) Scores cliniques

Les lésions scléreuses étaient évaluées à l'aide d'une version modifiée du score de RODNAN (mRODNAN), incluant la face dorsale du tronc. Le score maximum était de 54 (Figure 2a ; score maximum de 51 pour le score de RODNAN habituel qui n'inclue pas le dos).

Concernant l'évaluation des lésions de phénotype lichénoïde cutané et buccal, il n'existait pas de score validé.¹⁷ Nous avons donc établi un score permettant une évaluation standardisée de ces lésions. Nous avons considéré 4 items (érythème, infiltration, réticulation et érosion), chacun coté de 1 à 4, 4 étant l'atteinte la plus sévère. Les scores des 4 items étaient additionnés pour refléter la sévérité globale, entre 0 et 16. L'extension de la maladie était évaluée de manière semi-quantitative selon le pourcentage de peau ou muqueuse atteinte, de 0 à 6, en suivant le modèle du score PASI validé dans le psoriasis.¹⁸ Pour calculer le score total, les items cliniques et la surface atteinte étaient multipliés. Le score total pouvait varier entre 0 et 96 (Figure 2b).

5) Recueil et analyse des données

Les données étaient prospectivement recueillies dans les dossiers médicaux standardisés. Les logiciels T Software Prism®, version 5.01 (Graphpad, Irvine, CA, USA) et Excel®, version 2003-2007 (Microsoft, Redmond, USA) étaient utilisés pour les analyses

descriptives. Les caractéristiques des patients étaient exprimées par leur médiane et l'intervalle interquartile (IIQ) pour les variables continues, en valeur absolue et pourcentage pour les catégories variables. Les courbes modélisant l'évolution des scores cutanés et la posologie des traitements immunosuppresseurs associés en fonction du temps étaient réalisées avec Microsoft Excel®.

- **mRODNAN score (0-54)**

0= uninvolved
1= mild thickening skin
2= non-squeezable skin
3= adherent to deep structures

Face :

Anterior chest :

Upper arm :

Forearm :

Hand :

Fingers :

Thigh :

Leg :

Foot :

Abdomen :

Upper arm :

Forearm :

Hand :

Fingers :

Thigh :

Leg :

Foot :

+ Back

a

- **Lichen score (cutaneous and/or mucosal) (0-96)**

- Erythema (E): 0-4
- Reticulation (R): 0-4
- Infiltration (I): 0-4
- Erosion/ulceration (U): 0-4
- Body surface affected (BSA):
 - 0=0%
 - 1=1-9%
 - 2=10-29%
 - 3=30-49%
 - 4=50-69%
 - 5=70-89%
 - 6=90-100%
- **Final score= (E+R+I+U) x BSA**

b

Figure 2 : Scores d'évaluation des manifestations cliniques de la GVH cutanéomuqueuse utilisés dans notre étude ; a : mRODNAN score évaluant la sclérose cutanée ; b : score lichen évaluant l'atteinte lichénoïde cutanée ou muqueuse.

Résultats

1) Données démographiques

Vingt-sept patients présentant une GVH chronique cutanéomuqueuse ont débuté la PEC dans notre service entre Octobre 2010 et Octobre 2017. Cinq patients n'avaient pas reçu 12 mois de traitement à la date de fin de recueil des données : un a développé une troisième hémopathie bien que la GVH chronique était considérée en rémission sous PEC, deux avaient un abord veineux défectueux ne permettant pas l'administration correcte du traitement et leur pathologie s'est aggravée sans possibilité de reconsidérer le traitement par la suite, et deux autres recevaient le traitement depuis moins de 12 mois à la date de fin de recueil des données. Une patiente ayant reçu le traitement par PEC initialement pour GVH aiguë et ayant développé secondairement des lésions de GVH chronique de la muqueuse buccale sous traitement par PEC a également été exclue de l'analyse finale.

Les données concernant les 21 patients ayant reçu au minimum 12 mois de traitement par PEC pour une GVH chronique cutanée et/ou muqueuse ont été analysées.

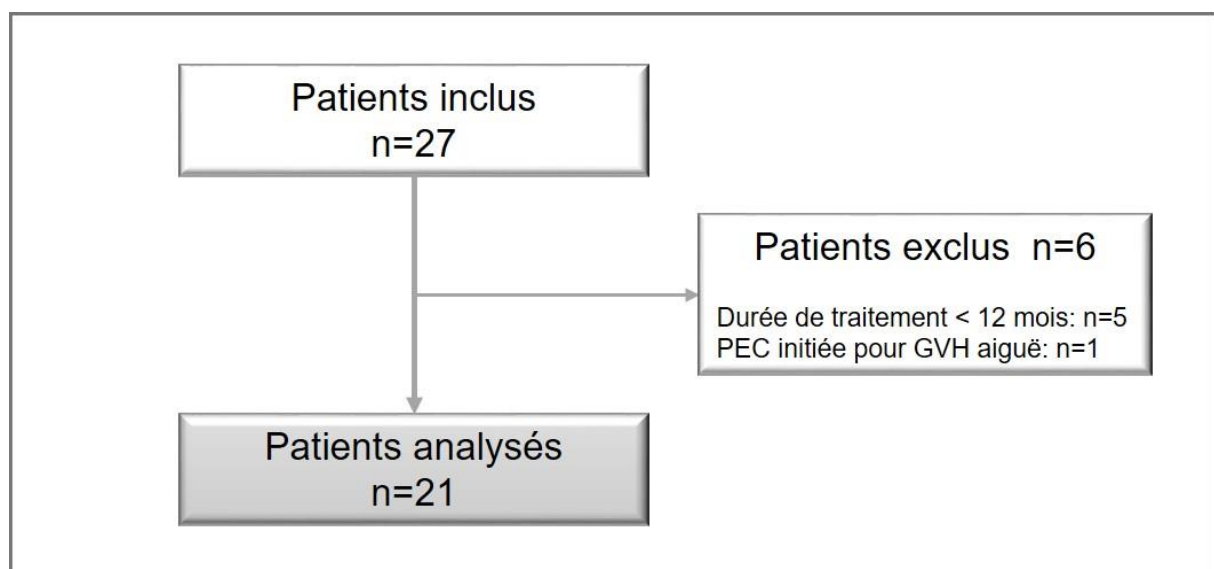


Figure 3 : Diagramme de flux

Il s'agissait de 11 femmes (52%) et 10 hommes (48%) d'âge médian 47 ans (IIQ: 28; 59).

La figure 4 résume les différents phénotypes cutanéomuqueux. Douze patients avaient une forme scléreuse (dont sept avaient uniquement des lésions scléreuses, sans lésion d'autre type), 11 avaient une atteinte lichénoïde cutanée et 12 avaient une atteinte lichénoïde orale.

Trois patients avaient à la fois une atteinte sclérodermiforme, lichénoïde orale et cutanée, deux avaient une atteinte sclérodermiforme et lichénoïde cutanée seule sans lésion buccale. Six patients présentaient des lésions lichénoïdes cutanées et muqueuses sans sclérose.

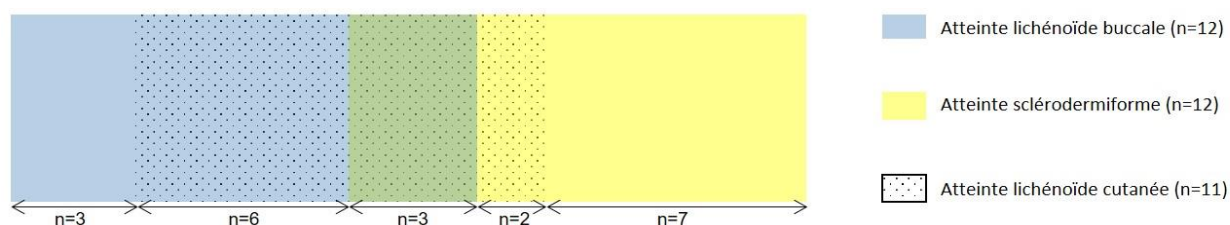


Figure 4 : Répartition et chevauchement des différents phénotypes chez les patients traités.

L'hémopathie initiale touchait la lignée myéloïde pour 12 patients (57%) et lymphoïde pour neuf patients (43%). Le délai médian entre la greffe et les manifestations de la GVH chronique était de 330 jours (IIQ : 150 ; 675).

La durée médiane du traitement par PEC était de 42 mois (IIQ : 18 ; 48). Le rythme initial du traitement était de deux séances sur deux jours consécutifs, toutes les deux semaines, conformément aux recommandations.¹⁰ Un patient présentant une forme systémique sévère pluri-organique recevait un cycle de deux séances toutes les semaines. Trois patients recevaient le traitement au rythme initial d'un cycle toutes les quatre semaines pour des raisons logistiques (éloignement géographique, contraintes personnelles ou professionnelles, contraintes matérielles du service).

La PEC était stoppée chez trois patients (14%) pour réponse complète. Elle était interrompue pour un patient suite à la survenue d'une ulcération cornéenne nécessitant une prise en charge chirurgicale urgente. Il ne présentait pas d'évolutivité au décours justifiant la reprise de la PEC après un suivi de 18 mois.

Les patients avaient préalablement reçu des traitements immunosuppresseurs par corticothérapie générale, ciclosporine (CsA), photothérapie UVA ou UVB, mycophénolate mofétil, méthotrexate et/ou tacrolimus, administrés en monothérapie ou en association. Treize patients (62%) recevaient le traitement par PEC en deuxième ligne après échec et/ou effet indésirable nécessitant une alternative thérapeutique. Sept patients (33%) avaient reçu deux lignes thérapeutiques préalables à la PEC. Un patient a débuté la PEC en traitement de première ligne dans le cadre d'une toxoplasmose cérébrale contre-indiquant les traitements immunosuppresseurs.

2) Réponse cutanéomuqueuse

a. Sclérose cutanée (Figures 5a et 5b)

Douze patients (57%) présentaient une atteinte scléreuse avec un score mRODNAN initial à 15 (IIQ: 10,75 ; 20,5).

La diminution du mRODNAN débutait après trois mois de traitement pour sept patients (58%), après six mois pour quatre patients et après neuf mois pour un patient.

Après 12 mois et 24 mois de traitement (n= 9 patients), le mRODNAN médian était respectivement à 9 (IIQ : 6,5 ; 14, 25) et 8 (IIQ : 6 ; 12), soit une amélioration de 27% à 33% semblant stagner.

A partir du 36^{ème} mois de traitement (n=9 patients) l'amélioration se poursuit : le mRODNAN médian était à 5 (IIQ : 2 ;10) soit une amélioration de **67%**.

On objectivait une régression progressive initiale de la sclérose chez tous les patients :

- Quatre patients (27%) obtenaient un mRODNAN à 0 sans récurrence ;
- Pour deux patients, le mRODNAN diminuait progressivement sans nouvelle poussée de sclérose ;
- Cinq patients présentaient une évolution sous forme de poussée puis régression, dont un patient à plusieurs reprises ;
- Un patient s'améliorait initialement mais aggravait sa sclérose à M24 avec stagnation à M36 sans facteur aggravant identifié ;

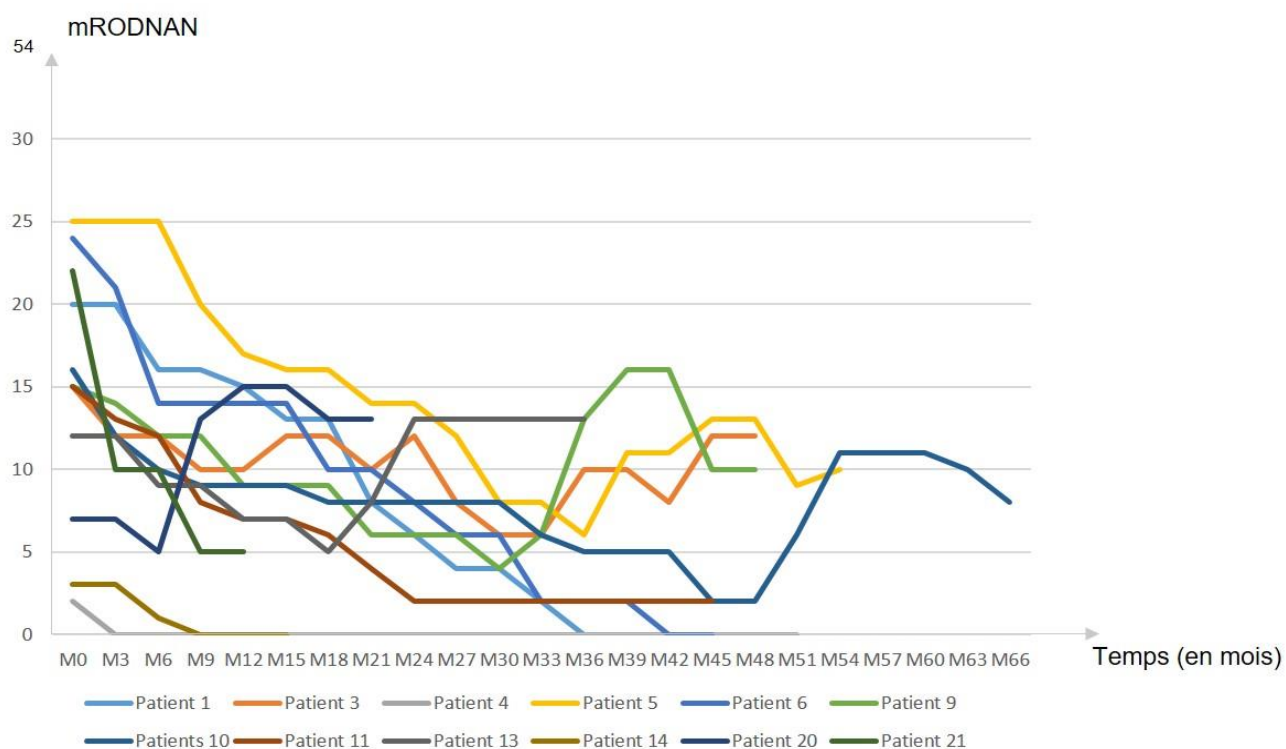


Figure 5a : Evolution du score de mRODNAN en fonction du temps sous traitement par PEC (n=12 patients).



Figure 5b : Photographies cliniques du même patient à M0 (haut) et M12 (bas) : amélioration de la sclérose cutanée sous traitement par PEC.

b. Atteinte lichénoïde cutanée (Figure 6a)

Onze patients (52%) avaient des lésions lichénoïdes cutanées avec un score lichen cutané initial à 6 (IIQ : 4 ; 15).

Le début de l'amélioration était noté dès trois mois de traitement pour huit patients (73%), avec un score lichen médian à 4 (IIQ : 2,5 ; 7) et une amélioration de 33%, à partir du sixième mois pour deux patients et à neuf mois pour un.

A partir du neuvième mois, le score lichen cutané était inférieur ou égal à 4 pour tous les patients avec une médiane à 2 (IIQ: 0 ; 2,5), soit 67% de diminution.

Une amélioration de 100% du score lichen était atteinte pour neuf patients (81%) à 30 mois. Les deux autres patients présentaient respectivement une amélioration de 84% et 67% après 18 mois de traitement, lors de la fin du recueil en Octobre 2017.

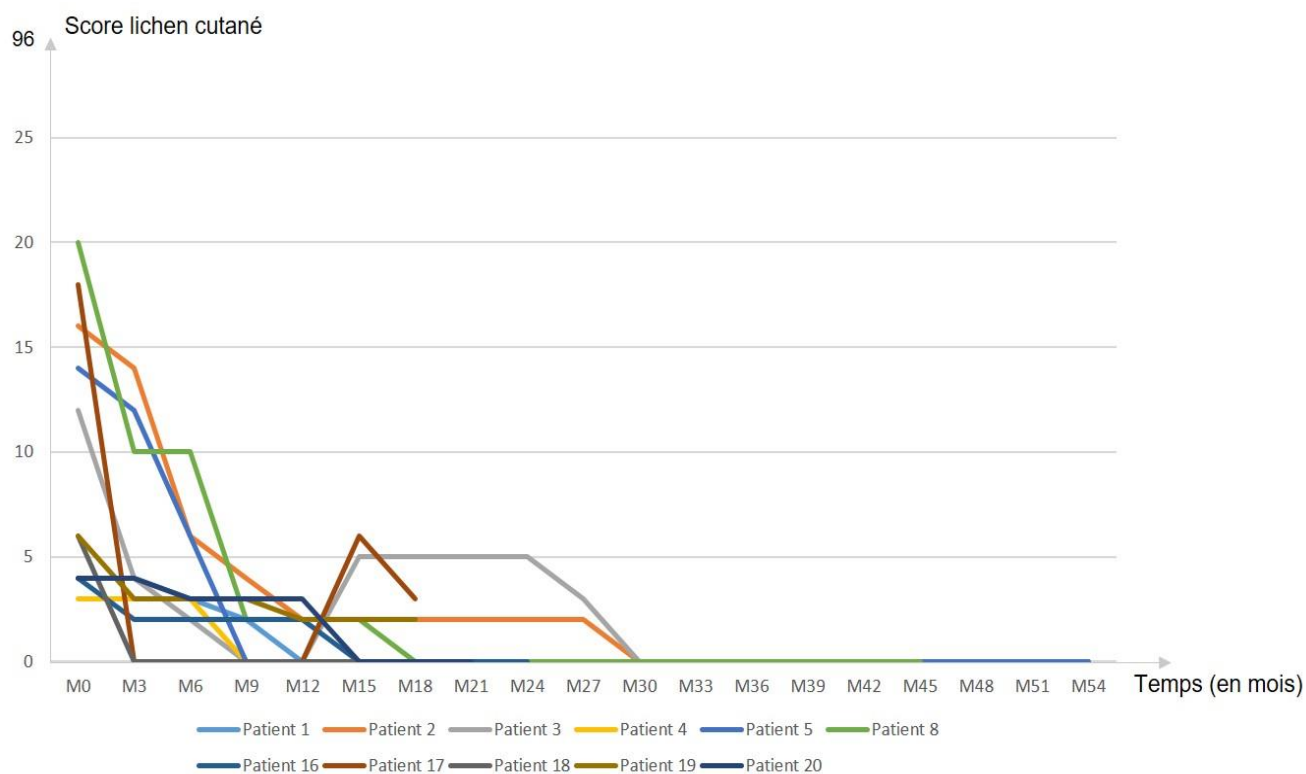


Figure 6a : Evolution du score lichen cutané en fonction du temps sous traitement par PEC (n=11 patients).

c. Atteinte lichénoïde orale (Figures 6b et 6c)

Douze patients (57%) présentaient des lésions lichénoïdes de la muqueuse buccale avec un score lichen buccal médian initial à 9 (IIQ : 4 ; 18).

L'amélioration débutait pour sept patients (58%) à trois mois avec 33% d'amélioration du score lichen, à six mois pour un patient et à neuf mois dans deux cas. Deux patients avaient un score initial à 0 mais présentaient une xérostomie et avaient un antécédent de GVH lichénoïde buccale.

Le score lichen oral diminuait de 67% après 12 mois de traitement avec un score lichen médian à 3 (IIQ : 0,75 ; 6,25), stable à 18 mois (n=12 patients).

Six patients (50%) avaient atteint 100% d'amélioration après un follow-up de 33 mois.

Cinq patients évoluaient sur le mode « poussée-régression », nécessitant parfois l'ajout d'un traitement immunosuppresseur local pour aider à contrôler les symptômes. Un des deux patients aux antécédents de GVH chronique lichénoïde orale sans lésion en début de traitement présentait une poussée à M24 avec guérison à M36 sans facteur déclenchant identifié.

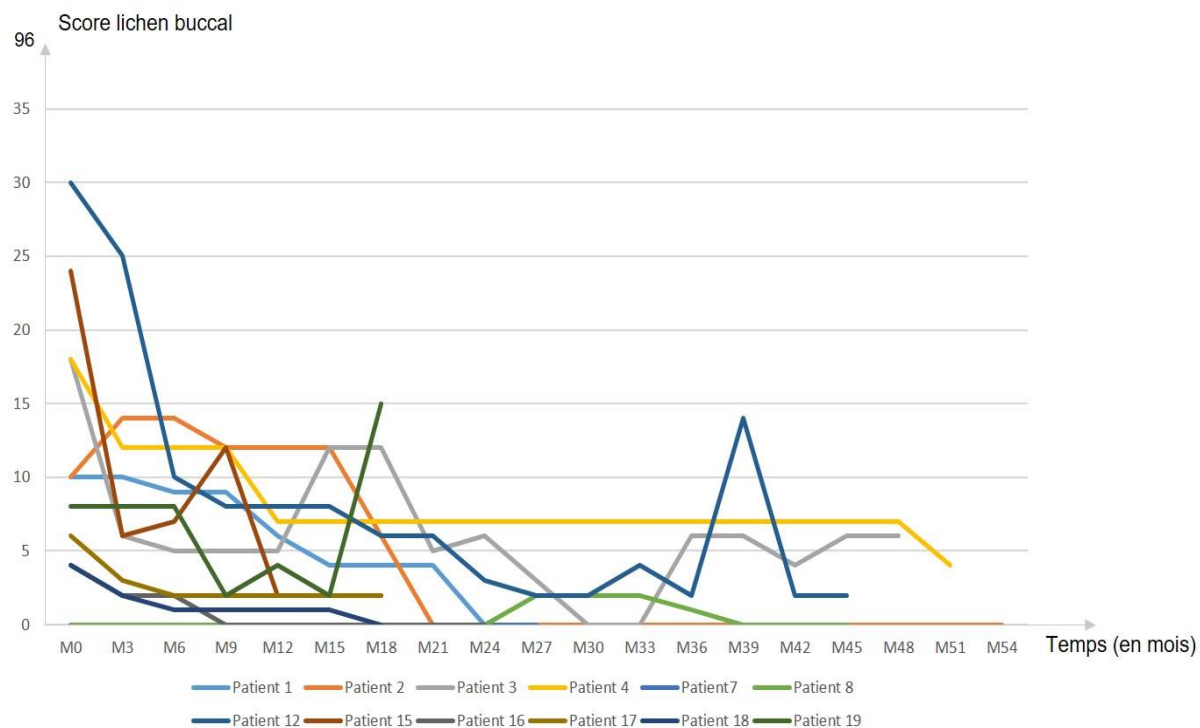


Figure 6b : Evolution du score lichen buccal en fonction du temps sous traitement par PEC (n=12 patients).



Figure 6c : Photographies cliniques du même patient à M0 (haut) et M12 (centre) et M48 (bas) : amélioration de l'atteinte lichénoïde de la muqueuse buccale sous traitement par PEC.

3) Réduction de dose des traitements immunosuppresseurs

Dix-neuf patients (90%) recevaient entre un et trois traitements immunosuppresseurs en association au traitement par PEC : prednisone (n=19), ciclosporine (CsA) (n=10), mycophénolate mofétil (MM) (n=4), et tacrolimus (n=1).

Sept patients recevaient uniquement la prednisone et un patient recevait la ciclosporine en monothérapie au début du traitement associé secondairement à la prednisone.

Onze patients recevaient la prednisone combinée avec un autre immunosuppresseur :

- CsA et prednisone pour sept patients,
- MM et prednisone pour un patient,
- CsA, MM et prednisone pour deux patients,
- et MM, tacrolimus et prednisone pour un patient.

La posologie de la prednisone lors de l'initiation de la PEC variait entre 0,06 et 1,1 mg/kg/j, la dose de CsA allait de 0,31 à 2,85 mg/kg/j, la dose de MM variait entre 5 et 44 mg/kg/j, et la dose de tacrolimus était de 0,125 mg/kg/j.

Deux patients ne prenaient aucun traitement immunosuppresseur concomitant à la PEC devant un risque infectieux élevé pour l'un et une insuffisance rénale sévère pour le second contre-indiquant la CsA.

a. Prednisone

La posologie de prednisone était réduite chez tous les patients (n= 18) à 15 mois dont 12 (80%) à partir du 3^{ème} mois (Figure 7a).

Un patient supplémentaire, sous CsA seule initialement, a été placé sous prednisone à M30 pour GVH oculaire en poussée, puis la dose a été diminuée progressivement.

Huit patients étaient sevrés en corticostéroïdes oraux dont un patient dès M15 et deux autres à M18.

La posologie de prednisone était réduite de plus de 50% chez sept patients (39%).

Cependant 10 patients nécessitaient le maintien d'une dose de fond entre 0,04 et 0,26 mg/kg/j et un patient devait reprendre une dose d'attaque à 0,5 mg/kg devant une poussée de sa GVH cutanée sclérodermiforme.

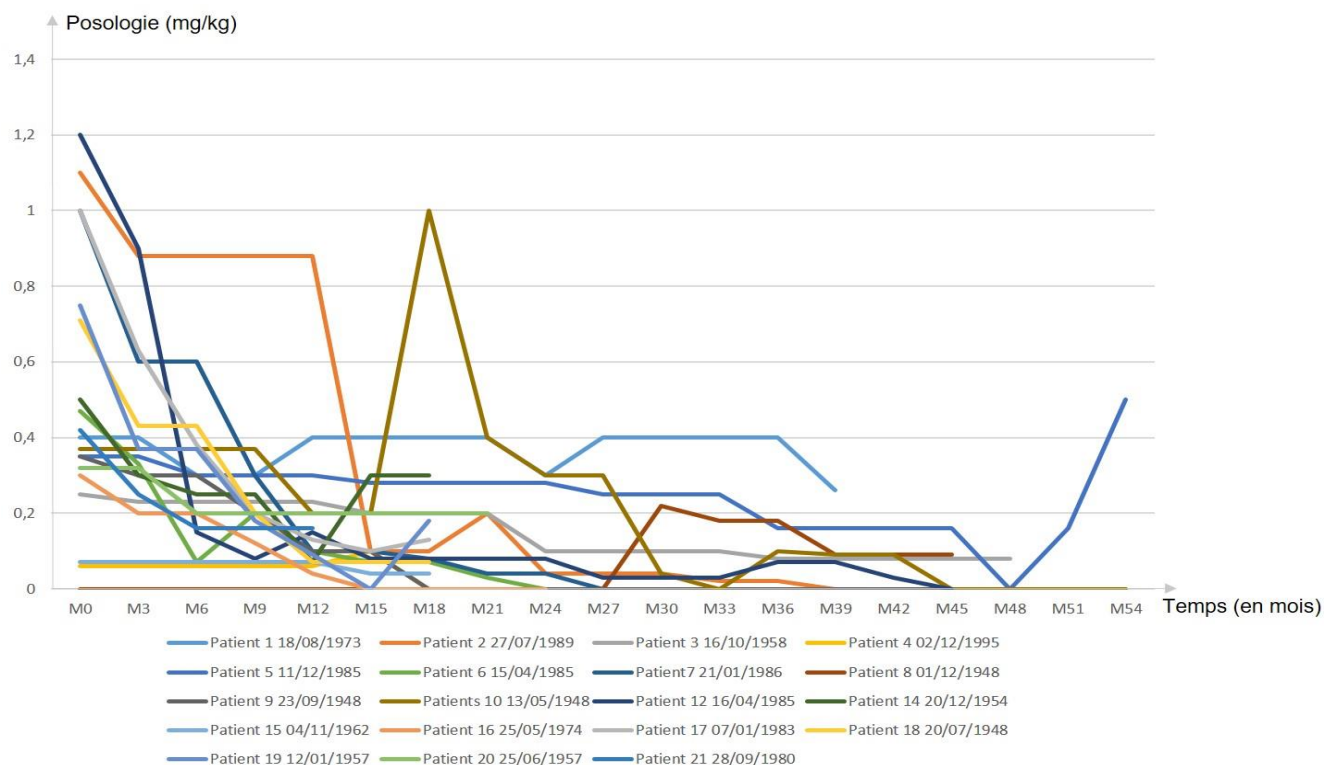


Figure 7a : Variation de la posologie de prednisone en fonction du temps chez les patients traités par PEC (n=19 patients).

b. Ciclosporine

Sept des 10 patients traités par CsA (70%) ont pu stopper ou réduire la dose sous traitement par PEC: quatre patients ont complètement arrêté et trois ont réduit la posologie de plus de 50%. Trois patients avaient maintenu la même posologie qu'en début de traitement. Cinq des sept patients traités par bithérapie associant CsA et prednisone ont pu réduire la posologie des 2 traitements et deux patients ont uniquement réduit la dose de prednisone.

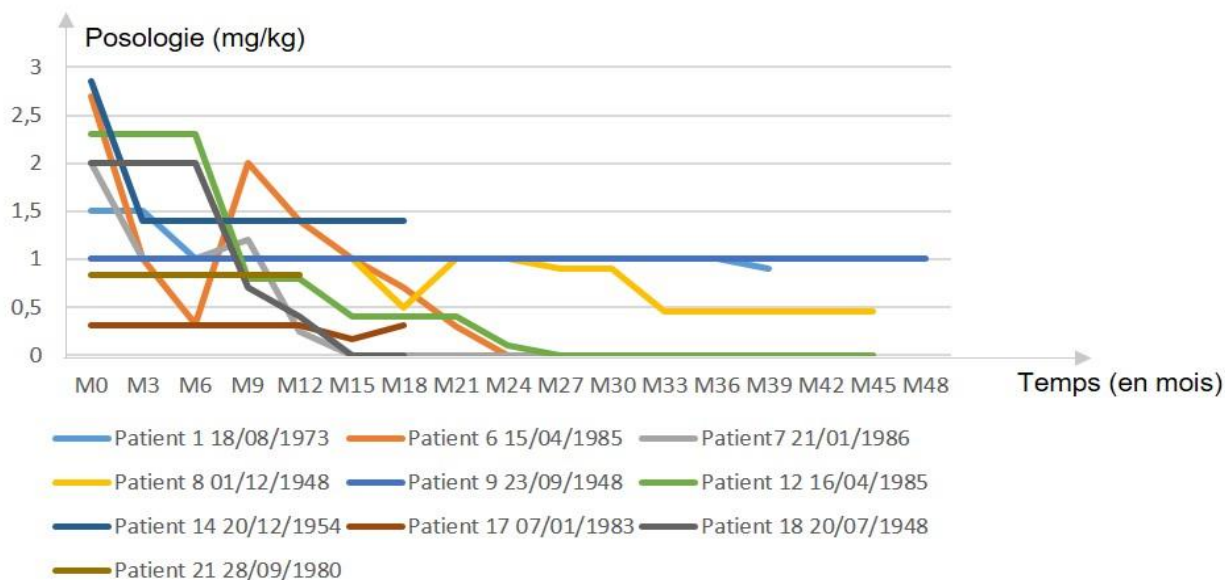


Figure 7b : Variation de la posologie de ciclosporine en fonction du temps chez les patients traités par PEC (n=10 patients).

c. Mycophénolate mofétil

Sur les quatre patients qui recevaient MM associé à la prednisone seule (n=1) ou accompagné de CsA (n=2) ou tacrolimus (n=1), trois ont pu diminuer la posologie du MM à M15. Un patient avait gardé la dose initiale de MM et CsA mais avait pu stopper la prednisone.

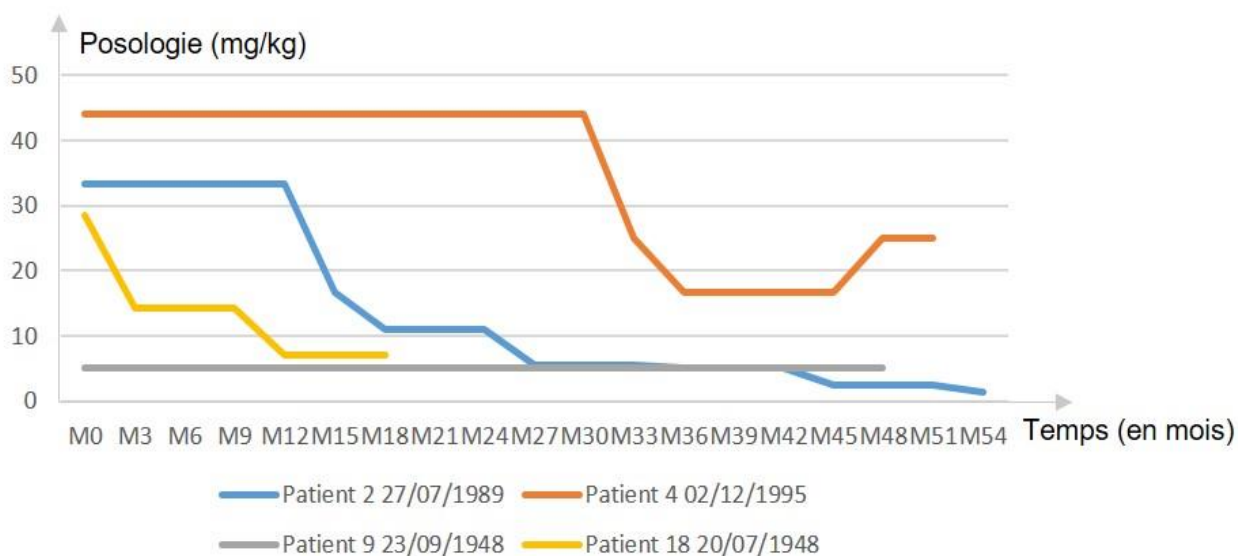


Figure 7c : Variation de la posologie de mycophénolate mofétil en fonction du temps chez les patients traités par PEC (n=4 patients).

d. Tacrolimus

Le patient recevant tacrolimus, MM et prednisone a pu arrêter la prednisone au 18^{ème} mois de PEC et le tacrolimus au 24^{ème} mois. La posologie de MM était diminuée de 62 % à M36 devant l'amélioration cutanée puis la dose avait été de nouveau augmentée de façon modérée devant une récurrence de la GVH chronique hépatique.

En résumé, sur les 21 patients de l'étude :

Six patients (29%) ont pu stopper toute prise d'immunosuppresseur après respectivement 15, 24, 27, 42 et 45 mois (n=2) de traitement. Parmi eux, trois étaient considérés en réponse complète et ont également stoppé la PEC après 30, 42 et 48 mois de traitement sans récurrence de leur GVH chronique après plus d'un an de suivi.

Deux patients parmi les sept sous prednisone seule pouvaient stopper la prednisone.

Trois patients prenaient trois immunosuppresseurs : ils ont pu stopper un (n=2) ou deux (n=1) parmi les trois traitements.

Huit patients prenaient deux immunosuppresseurs : quatre ont pu stopper tout traitement, un patient a stoppé un immunosuppresseur sur les deux.

Onze patients (52%) pouvaient diminuer la charge globale en immunosuppresseur.

Deux patients (10%) ne prenaient aucun immunosuppresseur (contre-indication).

Deux patients (10%) devaient augmenter leur traitement immunosuppresseur du fait d'une exacerbation de la GVH chronique oculaire pour l'un et d'une poussée de GVH sclérodermiforme après 54 mois de traitement par PEC pour l'autre.

4) Rythme du traitement

A l'initiation du traitement, les patients recevaient deux procédures de PEC sur deux jours consécutifs (une cure) au rythme suivant :

- toutes les deux semaines pour 17 patients
- toutes les semaines pour un patient avec une GVH cutanée et digestive sévère
- toutes les quatre semaines pour trois patients, pour des raisons logistiques : éloignement géographique, contraintes personnelles ou professionnelles, contraintes matérielles du service.

Après trois mois, le rythme était espacé à trois semaines pour un patient. Le rythme était rectifié de quatre à deux semaines pour deux patients sur les trois ayant reçu la PEC de façon non optimale en début de traitement. Le patient ayant initialement une atteinte sévère nécessitant une cure hebdomadaire pouvait repasser au rythme standard d'une cure de PEC toutes les deux semaines.

Après 12 mois de PEC (n=21 patients), la fréquence du traitement avait été diminuée pour huit patients (38%) par rapport au rythme initial.

L'espacement était réalisé pour tous les patients (n=16) de manière progressive par pallier d'une semaine supplémentaire jusqu'au rythme de 4 semaines puis plus rapide (passage à 6 puis 8 semaine d'intervalle).

La PEC était stoppée après 12 mois de traitement au rythme de toutes les 8 semaines pour 3 patients en rémission complète.

Cinq patients n'ont pas réduit le rythme :

- trois sont restés au rythme initial : ils avaient reçu 12, 21 et 24 mois de traitement à la fin du recueil
- un patient ayant pu espacer le rythme à quatre semaines devait reprendre un rythme plus rapproché à partir de 36 mois de traitement pour aggravation de la sclérose cutanée.
- un patient étant resté au rythme initial de deux séances toutes les deux semaines pendant 51 mois devait ensuite augmenter le rythme à une semaine d'espacement.

5) Tolérance

Aucun effet indésirable grave associé à la PEC n'était reporté et aucun n'avait mené à l'arrêt du traitement. Trois patients rapportaient une asthénie après les séances de PEC. Trois patients présentaient des crampes pouvant être liées à l'hypocalcémie induite par la solution Anticoagulant Citrate Dextrose A, rapidement corrigée par les injections de gluconate de calcium. Dans deux cas, une anémie chronique augmentait doucement, sans nécessité de transfusion de culot globulaire. Le rapport bénéfice du traitement paraît primer sur la pénibilité : un seul patient présentait une asthénie globale associée à un syndrome dépressif réactionnel motivant une interruption régulière des séances de PEC.

Discussion

Il s'agit de la première étude à long terme évaluant en pratique clinique quotidienne l'effet de la PEC sur les manifestations cutanées et muqueuses de la GVH chronique. Nous montrons une amélioration voire une régression complète des manifestations cliniques en utilisant des scores reproductibles et spécifiques de chaque phénotype cutané (sclérose, lichen cutané et oral).

Le phénotype lichénoïde cutané semble répondre plus précocement (amélioration pour 73% des patients dès trois mois de traitement) et une amélioration était notée dans le temps chez tous les patients concernés (100% des patients).

Le phénotype lichénoïde oral s'améliore progressivement sur la première année de traitement pour permettre la guérison des lésions dans 50 % des cas. Pour les autres patients on note une **évolution par poussée** nécessitant parfois l'ajout d'un traitement immunosuppresseur local pour un contrôle rapide de l'atteinte.

Concernant le phénotype sclérodermiforme, probablement le phénotype de GVH chronique le plus sévère, **la réponse semble être plus lente** : on notait un début d'amélioration après trois mois de traitement pour 57% des patients mais une amélioration seulement modérée (27%) était obtenue après 12 mois de traitement stable à 24 mois (33% d'amélioration). Cependant l'amélioration se poursuit avec le temps : **une diminution conséquente du mRODNAN de 67% était obtenue après 36 mois de traitement.**

Nous avons aussi mis en évidence une **diminution d'un ou plusieurs traitements immunosuppresseurs** comme la prednisone, la CsA, le MM ou le tacrolimus (ou maintien sans traitement immunosuppresseur), **pour 90 % des patients. Cinq patients ont même pu stopper tous leurs traitements immunosuppresseurs** après une période de traitement minimale de 15 mois, incluant **trois cas de réponse complète sans récurrence** (suivi entre 12 et 42 mois).

Le rythme initial était de deux séances tous les 15 jours. Le rythme initial était réduit pour huit patients (38%) après 12 mois de traitement, et plus tardivement pour huit autres. L'espacement des séances était progressif en cas d'efficacité après une période minimale de trois à six mois au même rythme.

La tolérance du traitement était bonne avec peu d'effets indésirables et aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté. Cependant, l'absence de dispositif médical intravasculaire dédié validé et la fragilité du réseau veineux périphérique rendent le traitement par PEC problématique pour certains patients. C'était le cas pour deux de nos patients exclus de

l'analyse, pour lesquels le traitement par PEC a été arrêté avant 12 mois en raison du réseau veineux et pour lesquels l'évolution a été fatale. La pénibilité du traitement par PEC - fréquence et durée des séances, déplacements - est à prendre en compte. Un seul patient a interrompu à plusieurs reprises le traitement pendant des périodes d'un à trois mois pour épuisement, le bénéfice éprouvé par les patients semble donc primer sur la pénibilité du traitement.

Deux articles étudiaient la réponse cutanéomuqueuse à la PEC en pratique quotidienne, à court terme. Dans la première étude, 62 patients sur 75 ayant une atteinte cutanée et/ou muqueuse étaient traités par PEC pendant six mois.¹⁹ Le critère d'évaluation clinique était la diminution de la surface cutanéomuqueuse atteinte, l'étude ne mentionnait pas l'utilisation de scores spécifiques du phénotype.

Dans la seconde étude, six patients avaient reçu entre 13 et 127 cycles de PEC (entre six mois et cinq ans) : tous rapportaient une diminution de l'atteinte cutanée ou muqueuse. Cependant, le critère d'évaluation et les scores cliniques utilisés n'étaient pas précisés.²⁰

Une revue systématique de la littérature, publiée en 2007, rapportait 7 études prospectives concluant à l'efficacité de la PEC dans la GVH chronique.²¹ Dans ces 7 études, on dénombrait 70 patients avec une atteinte cutanée et 32 avec une atteinte muqueuse.²¹ En 2014, une autre étude prospective rapportait l'efficacité de la PEC chez 27 patients présentant une atteinte lichénoïde et sclérodermiforme.²² Toutes ces études prospectives évaluaient l'atteinte cutanéomuqueuse selon la surface atteinte sans distinguer les différents phénotypes ni proposer de score clinique spécifique.

Toutes les études s'intéressant aux traitements immunosuppresseurs¹⁸⁻²² rapportaient le rôle bénéfique de la PEC permettant de diminuer la charge immunosuppressive. Cet objectif est important pour les patients atteints de GVH chronique, déjà sévèrement immunodéprimés. En fait, la réduction et/ou l'arrêt des immunosuppresseurs diminuait également le risque d'infection sévère et le risque de toxicité d'organe, ainsi que le risque de rechute de l'hémopathie.²³

Concernant l'espacement du rythme de traitement, il n'existait pas de recommandations précises.¹⁰ Notre démarche était basée sur notre expérience clinique et après avis des dermatologues et hématologues ayant une expertise dans ce domaine. La UK photopheresis Society a publié récemment une mise à jour avec revue des données récentes sans recommandation concernant le rythme de traitement.³ Dans notre étude, la fréquence de

la PEC était diminuée plus tardivement. Nous attendions au minimum trois mois de stabilité clinique après la dernière réduction de posologie du traitement immunosuppresseur pour espacer les séances.

Les différents articles sur le sujet reflètent une bonne tolérance de la PEC.^{4,10,18-22} Cependant il est important de comparer la PEC aux autres traitements proposés pour traiter la GVH chronique cortico-résistante, comme imatinib ou ruxolitinib, qui s'accompagnent souvent de cytopénies menant à l'arrêt de la molécule.²⁴ La principale limite pour l'utilisation de la PEC est la nécessité d'un bon réseau veineux périphérique, souvent compromis chez des patients qui reçoivent de nombreuses perfusions d'agents veinotoxiques.

La GVH chronique retentit grandement sur la qualité de vie des patients.^{16, 25, 26} La sclérose thoracique peut engendrer une insuffisance respiratoire restrictive, les ulcérations orales retentissent sur l'alimentation et la nutrition. L'atteinte cutanée peut altérer la vie sociale de même que toutes les dermatoses inflammatoires chroniques.²⁷

Les principales limites de cette étude sont le faible nombre de patients inclus, son caractère monocentrique, l'absence de données suffisantes sur la muqueuse génitale et les signes subjectifs comme le prurit ou la douleur, et l'absence d'utilisation d'une échelle de qualité de vie. Le NIH Skin Score n'a pas été réalisé.¹⁸ Ce choix est justifié sur le plan dermatologique, par le fait que ce score ne mentionne pas spécifiquement le phénotype cutané lichénoïde et est moins précis que le mRODNAN pour évaluer la sclérose cutanée : concernant les manifestations de sclérose profonde, même si une surface restreinte est atteinte, le retentissement peut être plus important que pour une surface étendue atteinte par un lichen ou une sclérose superficielle. Par exemple, une sclérose cutanée profonde localisée de la cheville peut gêner la marche, tandis qu'une atteinte lichénoïde mais étendue du dos retentira moins sur les activités quotidiennes du patient. De plus, dans le NIH Skin Score, les différents phénotypes cutanés sont évalués ensemble, pouvant confondre une atteinte de GVH aiguë tardive avec une GVH chronique lichénoïde. Par ailleurs le traitement par PEC n'a pas été évalué en monothérapie puisque 90% des patients prenaient un traitement concomitant par prednisone ou immunosuppresseur. On pourrait proposer une étude comparative avec un groupe contrôle non traité par PEC, comparable au niveau des prises d'immunosuppresseurs, mais cela semble difficilement réalisable en pratique du fait du management très personnalisé des patients greffés (pas de posologie standard) et de leur fragilité.

Conclusion

La PEC semble être un traitement efficace et globalement bien toléré dans la prise en charge des manifestations cutanées et muqueuses de la GVH chronique. L'efficacité sur la sclérose cutanée apparaît après un traitement plus prolongé, la PEC ne doit pas être stoppée de façon prématurée. La possibilité de diminuer la posologie et/ou le nombre des traitements immunosuppresseurs concomitants est très bénéfique pour les patients greffés et aide à réduire les comorbidités et les autres affections liées à l'immunodépression ou à la GVH.

Selon notre pratique en vie réelle, la prescription du traitement par PEC peut répondre à deux principes :

- Traiter activement les manifestations cutanéomuqueuses de la GVH chronique en cas d'échec ou contre-indication aux immunosuppresseurs, avec une durée de traitement de plusieurs années à envisager ;
- Proposer une alternative aux immunosuppresseurs permettant d'en stabiliser et/ou réduire la posologie en cas d'effets indésirables ou d'en prévenir la survenue, sans aggraver la GVH chronique.

Le bénéfice lié au traitement semble primer sur la pénibilité éventuellement ressentie puisqu'on rapporte un épuisement lié au traitement pour un seul patient.

*Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan*



Didier CARRIÉ



Professeur Carlo PAUL
Consultation Dermatologie

Numéro 8994 - 100125107

CHU de Toulouse - Hôpital Larrey

TSA 30030 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

Références

1. Korngold R, Sprent J. Lethal graft-versus-host disease after bone marrow transplantation across minor histocompatibility barriers in mice. Prevention by removing mature T cells from marrow. *J Exp Med*. 1978 Dec 1; 148(6):1687-98.
2. Shlomchik WD, Couzens MS, Tang CB, *et al*. Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen-presenting cells. *Science*. 1999 Jul 16; 285(5426):412-5.
3. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, *et al*. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. *Br J Haematol*. 2017 Apr; 177(2): 287-310.
4. Greinix HT, Socié G, Bacigalupo A, *et al*. Assessing the potential role of photopheresis in hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Aug; 38(4):265-73.
5. Lee SJ and Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology* 2008.
6. Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T *et al*. Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation According to Affected Organ and Severity of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Oct;23(10):1749-1758.
7. Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, *et al*. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. *Blood*. 2009 Jul 16; 114(3):702–708.
8. Filipovich AH, Weisdor D, Pavletic S, *et al*. National Institute of Health Development Consensus Project on Criteria for Clinical Trials in chronic Graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Dec; 11(12):945-56.
9. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, *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 Mar; 21(3):389–401.e1.
10. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, *et al*. Guidelines on the Use of Extracorporeal Photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jan; 28 Suppl 1:1-37.

11. Hardy JM, Marguery MC, Huynh A et al. Photo-induced graft-versus-host disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016 Sep;32(5-6):291-295
12. Socié G, Stone JV, Wingard JR et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late effects working committee of the International Bone Marrow Transplantation Registry. *N Engl J Med*. 1999 Jul 1; 341(1):14-21.
13. Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. *Blood* 2002 Jul 15;100(2):406-14.
14. Edelson R, Berger C, Gasparro F et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *NEJM* 1987; 316:297-303.
15. Franklin C, Cesko E, Hillen U, et al. Modulation and apoptosis of neutrophil granulocytes by extracorporeal photopheresis in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *PLoS ONE*. 2015; 10:e0134518.
16. Dignan FL, Aguilar S, Scarisbrick JJ, et al. Impact of extracorporeal photopheresis on skin scores and quality of life in patients with steroid-refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2014; 49:704–8.
17. Wang J, Van der Wall I. Disease scoring systems for oral lichen planus; a critical appraisal. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 Mar 1; 20(2):199-204.
18. Feldman SR and Krueger GG. Psoriasis assessment tool in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005
19. Dignan FL, Greenblatt D, Cox M, et al. Efficacy of bimonthly extracorporeal photopheresis in refractory chronic mucocutaneous GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47(6):824–830.
20. Bojanic I, Serventi Seiwert R, Golubic Cepulic B, et al. Treatment of chronic GVHD with extracorporeal photochemotherapy. *Transfus Apher Sci*. 2013 Apr; 48(2):193-4.
21. Abbu-Dalle I, Reljic T, Nishiori T, et al. Extracorporeal Photopheresis in Steroid-Refractory Acute or Chronic Graft-versus-Host Disease: Results of a Systematic Review of Prospective Studies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20:1677-86.
22. Dignan FL, Aguilar S, Scarisbrick JJ, et al. Impact of extracorporeal photopheresis on skin scores and quality of life in patients with steroid-refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2014 May; 49(5):704-8.
23. Ho VT, Soiffer RJ. The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2001 Dec 1; 98(12):3192-204.

24. Magro L, Mohty M, Catteau B, *et al.* Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2009, Jul 16; 114(3):719-22.
25. Pidala J, Kurland B, Chai X, *et al.* Patient-reported quality of life is associated with severity of chronic graft-versus-host disease as measured by NIH criteria: report on baseline data from the Chronic GVHD Consortium. *Blood* 2011; 117: 4651-4657
26. Lee SJ, Kim HT, Ho VT *et al.* Quality of life associated with acute and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 305-310.
27. Hong J, Koo B, Koo J *et al.* The psychosocial and occupational impact of chronic skin disease. *Dermatol Ther.* 2008 Jan-Feb;21(1):54-9.

Annexes

Annexe 1: Mail de confirmation d'acceptation de l'article pour publication dans la revue *Dermatology*.

De : l.grieder@karger.com [mailto:l.grieder@karger.com]

Envoyé : vendredi 16 février 2018 21:59

À : LIVIDEANU Cristina

Objet : DRM 201711010 Editorial Decision and Further Action Required

p>Dermatology

Ms. No. 201711010

Title: Extracorporeal photopheresis: an efficacious and well-tolerated treatment for cutaneous and oral mucosal chronic graft-versus-host disease

Dear Dr. Livideanu,

We are delighted to inform you that your above manuscript has been provisionally accepted for publication in 'Dermatology'.

IMPORTANT!

Before we can proceed further, please note that, as per our recently updated Guidelines for Authors, we must ask you for the following item(s) to be completed before formally confirming acceptance of your submission:

Key message on the title page: Kindly provide a sentence of up to 15 words that captures the essence of the paper.

Material and Methods: A synopsis of the Material and Methods section must be provided in a flow chart. The detailed paragraph will be published as supplementary material.

For more information please read the guidelines at <https://www.karger.com/Journal/Guidelines/224164>

Please ensure that the required statements are included in the text of your manuscript! You may send me one revised final copy of your manuscript, including these statements, in a format other than PDF along with the other requested item(s) by email and I will then be able to complete and accept your submission.

We would be very grateful if you could respond to the email address below at your earliest convenience.

Thank you for submitting your interesting article to 'Dermatology' and I look forward to receiving your reply.

Yours sincerely,

Lara Grieder
Editorial Office 'Dermatology'
l.grieder@karger.com

S. Karger AG, Medical and Scientific Publishers, Allschwilerstrasse 10, 4009 Basel, Switzerland t +41 61 306 1111, f +41 61 306 1234,
www.karger.com

Extracorporeal photopheresis: an efficacious and well-tolerated treatment for cutaneous and oral mucosal chronic graft-versus-host disease

C. Richet¹, A. Huynh², C. Dimeglio³, C. Borel²; B. Lepage³, S. Boulinguez¹, M.C. Marguery¹, C. Paul¹, C. Bulai Livideanu¹

¹Dermatology Department, University Hospital and Paul Sabatier University of Toulouse, France

²Hematology Department, University Institute of Cancer-Oncopole, Toulouse, France

³Epidemiology Department, Paul Sabatier University of Toulouse, France

1 manuscript and 3 figures

Corresponding author: Cristina Bulai Livideanu

Department of Dermatology, Toulouse University Hospital, France.

Tel: 0567778135, fax: 0567778136, email: livideanu.c@chu-toulouse.fr

Key words: chronic graft-versus-host disease, extracorporeal photopheresis, sclerotic GVHD, lichenoid GVHD

Conflict of interest: none.

Funding: none

Word count: 2857

Key message: ECP is associated with long-term remission of mucocutaneous cGVHD and a reduced need for systemic immunosuppressants.

ABSTRACT

Background: Extracorporeal photopheresis (ECP) is a second-line therapy for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease (cGVHD).

Objective: We describe the long-term efficacy and tolerability of ECP according to the cutaneous phenotype of cGVHD, and report on the reduced need for immunosuppressant drugs in this setting.

Patients and methods: Fourteen patients (8 females) with cutaneous and/or mucosal cGVHD, treated with ECP between October 2010 and May 2016 within a single center, were included. Final analyses included patients that had received ECP for at least 12 months. We prospectively evaluated the efficacy of ECP using lesion-specific clinical scores and by recording changed doses of systemic immunosuppressants.

Results: Of the 14 patients, sclerotic skin lesions were present in ten (71%). mRODNAN score decreased in all patients from month-9 onwards, with 40% and 77% reductions at 12 and 36 months, respectively. Six patients (43%) presented with cutaneous lichenoid lesions: this score was reduced in all patients by month 3, reaching 93% reduction by month 12. Five patients (36%) experienced oral mucosal lichenoid lesions: these scores were decreased by 55% at month 12 and by 100% by month 33. The use of systemic immunosuppressants was reduced in all patients; four patients could stop all immunosuppressant drugs after 2 years. ECP was stopped in three patients after a complete response. No major ECP-associated adverse effects were observed.

Discussion and conclusion: ECP was an effective long-term therapy for oral and cutaneous cGVHD: consequently, dose levels of therapeutic immunosuppression could be reduced.

Introduction

Hematopoietic stem-cell transplantation has been used to treat hematological malignancies over several decades.¹ However, its application is limited by the high incidence of graft-versus-host disease (GVHD), which affects 60% of grafted patients.² GVHD is primarily a donor T-cell-mediated syndrome, whereby T cells from the graft elicit an immune response.¹ Recipients of a hematopoietic stem-cell transplant typically receive conditioning regimens consisting of chemotherapy and/or radiation to eliminate the underlying malignancy and to facilitate engraftment of allogeneic stem cells. However, the conditioning regimen can damage the host tissue, triggering a release of proinflammatory cytokines (such as TNF- α , interleukin-1 β , interleukin-6) and activating the innate and adaptive immune system, including host antigen-presenting cells.³ GVHD can affect all organs including the skin and mucosa. Chronic GVHD (cGVHD) is lethal in 25% of patients receiving a transplant for leukemia and in 66% of patients receiving a transplant for severe aplastic anemia.³

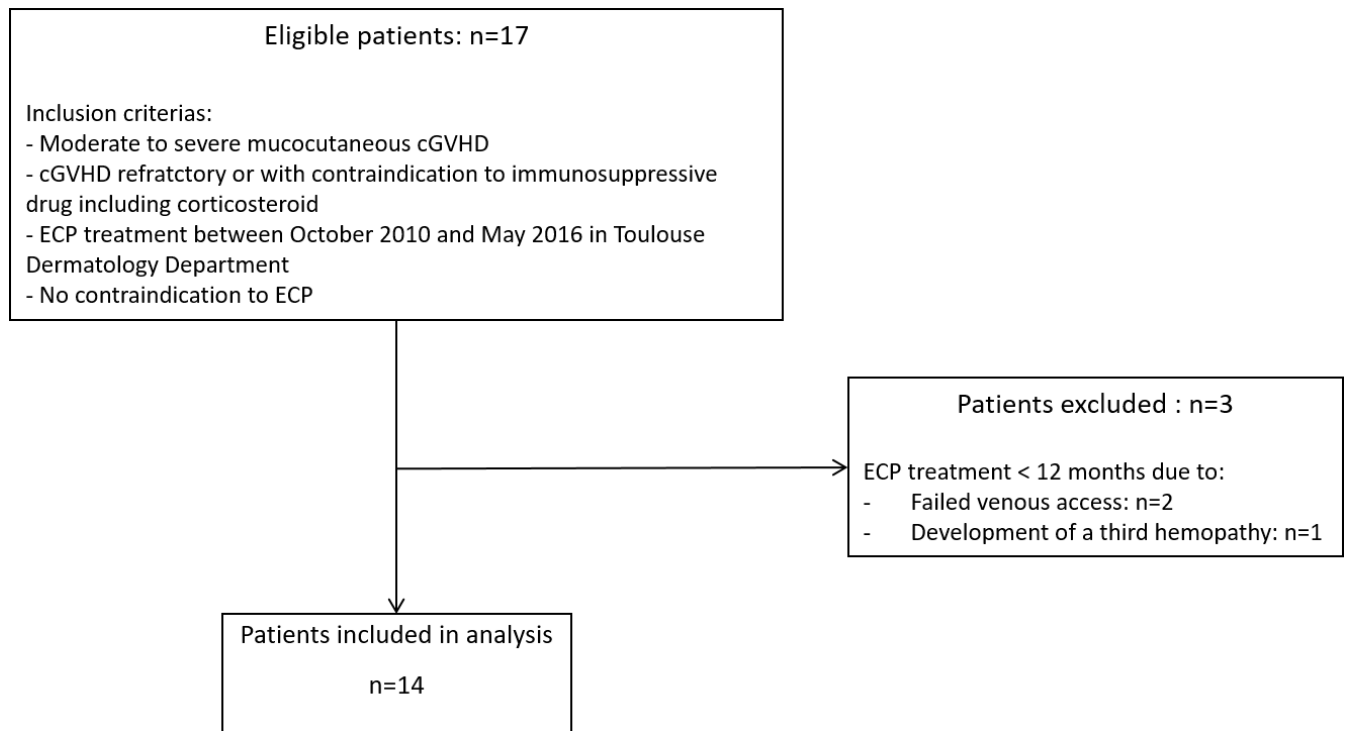
Currently, mucocutaneous chronic GVHD is clinically defined by the occurrence of distinctive features of cGVHD according to NIH criteria, no longer by the onset of clinical signs after a period of more than 100 days after a stem-cell graft.⁴ The distinctive features of mucocutaneous cGVHD are lichen sclerosis-like or deep sclerotic involvement and lichen planus-like involvement of oral mucosa⁵. Less common cutaneous phenotypes of cGVHD include ichthyosis, scarring or non-scarring alopecia and depigmentation.⁵ Symptomatic mild cGVHD may often be treated with topical immunomodulatory therapy alone. However, systemic immunosuppressive therapy must be considered for patients that have moderate or severe cGVHD.⁶ The first-line treatment recommended for cGVHD consists of systemic corticosteroids.⁶ ECP is recommended as a second-line therapy for cGVHD.⁶

Only limited short-term data are available on the clinical efficacy of ECP in mucocutaneous cGVHD within daily practice.

The main objective of our study was to evaluate the long-term efficacy and tolerability of ECP in a cohort of patients with cGVHD, in daily practice, using specific scores. We also recorded changes to doses of immunosuppressive drugs.

Patients and methods

Flow chart



Ethics and included patients

We included all patients with cGVHD and that had been treated with ECP in our department between October 2010 and May 2016. Only patients that had received ECP for ≥ 12 months were analyzed retrospectively to assess long-term responses. Skin and mucosal manifestations were diagnosed clinically by dermatologists with a special interest in cGVHD (SB, MCM, CP, CBL) based upon the distinctive cutaneous or mucosal features of cGVHD. This retrospective study was approved by the Institutional Review Board of CHU Toulouse Hospital (N° 111016) and was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki.

ECP modalities

The decision to start ECP therapy was taken by a multidisciplinary team that included dermatologists and hematologists. An indication for ECP was moderate to severe cGVHD uncontrolled by oral corticosteroids and/or other immunosuppressants. Patients that had a contraindication to immunosuppressants were also treated. ECP contraindications were a total leucocyte count < 1.0 G/L, intolerance to methoxsalen, heparin or citrate products,

hemodynamic instability caused by an ongoing life-threatening infection, or a severe bleeding event.

ECP equipment used was Uvar XTS[®] and Cellex[®] (Therakos INC, Mallinckrodt Pharmaceuticals, Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Ireland). The initial frequency of treatment was two sessions on two consecutive days, every two weeks, based on published guidelines.⁶ One patient with severe systemic disease (digestive mucosal involvement and contraindication to Cyclosporin A because of a DRESS syndrome) started ECP with one cycle every week. Three patients started with one cycle per month, or were given only one session a week for practical reasons (geographic distance, professional or personal constraints). As proposed in the guidelines,⁶ ECP frequency was evaluated every three months and the schedule of ECP was determined according to the assessment. The patients who achieved resolution of all organ involvement, and a decrease in the dose of one immunosuppressive agent by at least 50% of the initial dosage could reduce the frequency of ECP treatment to every three weeks. Every three months, if the global clinical and biological examination assessed the absence of relapse, and if the global dose of immunosuppressive agents could have been reduced by 25% more, the frequency of ECP was reduced to every four, then six, then eight weeks. If the dose of immunosuppressive agents was not reduced, the frequency stayed the same for the three next months until next global assessment. If a relapse of cGVH on any organ was observed, we returned to the previous schedule. Twelve months after stopping all immunosuppressive treatment without clinical or biological relapse, ECP was stopped.

Evaluation criteria

Clinical manifestations of cGVHD were evaluated according to their prospectively defined clinical scores at 3-monthly intervals. Modifications to doses and types of immunosuppressant drugs were recorded. A complete response was defined as disappearance of all clinical signs of cGVHD and being able to stop all immunosuppressant drugs without a relapse. Tolerability and adverse effects were documented.

Scores

To evaluate sclerotic lesions in cGVHD, we used a modified version of the RODNAN score (mRODNAN), which included the dorsal trunk and included involvement of cGVHD. The highest score possible for mRODNAN is 54 (Figure 1a; as opposed to 51 for the RODNAN score).

Because there is no validated disease-severity score for lichen planus,⁷ we constructed a lichen score to permit a standardized evaluation of cutaneous and mucosal cGVHD lichenoid lesions: we used four signs (erythema, infiltration, erosion, reticulation), which were rated between 0 - 4 according to severity, with 4 being the most severe. The scores from the four signs were summed to evaluate overall severity, with scores ranging from 0 to 16. Extent of disease was evaluated semi-quantitatively according to the percentage of skin surface affected, from 0 to 6, and was similar to the PASI score. To calculate total cGVHD score, the scores from the signs and the skin-surface involved were multiplied. The total cGVHD lichen score then varied from 0 to 96 (Figure 1b).

Data collection and analyses

The data were prospectively recorded into standardized medical files. T Software Prism[®], version 5.01 (Graphpad, Irvine, CA, USA) and Excel[®], version 2003-2007 (Microsoft, Redmond, USA) were used for the descriptive analyses. Distributions of the patients' characteristics were expressed as medians and interquartiles ranges (IQR) for continuous variables, and as absolute numbers and percentages for categorical variables. Curves constructed to model changes in skin scores over time were made using Microsoft Excel[®].

Results

Demographics

Seventeen patients with cGVHD started ECP between October 2010 and May 2016 in our department. Three patients could not complete 12 months of ECP therapy: one developed a third hemopathy even though cGVHD was considered to be in remission under ECP, the other two patients had a failed venous access (12%). Data concerning the 14 patients that received treatment for ≥ 12 months were analyzed. There were 8 females (57%) and 6 males (43%); overall median age was 38 years (IQR: 26; 61).

Ten patients had sclerotic involvement (six had only sclerotic lesions), six had cutaneous lichenoid involvement (one patient had only a cutaneous lichen), and five had oral lichenoid involvement (one had only oral lesions). Three patients had concomitant sclerotic, oral, and cutaneous lichenoid lesions. One had sclerotic and cutaneous lichenoid involvement without oral lesions. One had oral and cutaneous lichenoid involvement without sclerotic manifestations. The median time between receiving a graft and cGVHD was 219 days (IQR: 106.3; 661.3).

Eight patients (57%) had a blood disease that affected myeloid lineage and six (43%) had a lymphoid lineage disease. The median duration of ECP treatment was 33 months (IQR: 27;37). Patients received a median number of 42 ECP cycles (IQR: 24-93). ECP was stopped in three patients (21%) because of a complete response and was discontinued in one patient because of corneal ulceration that required surgery. Previous immunosuppressants used before ECP were oral corticosteroids, cyclosporine, UVA or UVB phototherapy, mycophenolate mofetil, methotrexate, tacrolimus and/or rituximab, which were administered as a monotherapy or in combinations. Six patients received ECP as a second-line therapy after resistance to immunosuppressants and/or an adverse effect that involved an alternative therapy. Seven patients received two previous immunosuppressant lines before receiving ECP. One patient received ECP as a first-line therapy for cerebral toxoplasmosis, but this resulted in a contraindication to immunosuppressive therapy.

Skin and oral response

Sclerotic lesions

Cutaneous manifestations were sclerotic in 10 patients (71%) with an initial median mRODNAN score of 15 (IQR: 9.8; 21) (Figure 2a). The onset of an improved mRODNAN score occurred after 3 months for six (60%) patients, at 6 months for three patients, and at 9 months for one patient. After 12 and 24 months (8/10 patients) of ECP treatment, median mRODNAN scores were 9 (IQR: 5.3; 14) and 6 (IQR: 1.5; 9), respectively, with a mean reduction in severity of 40% and 60% (Figure 2b). From the 36th month of ECP, this score was ≤ 6 (Figure 2c) with a median mRODNAN score of 3.5 (IQR: 0; 5.3) and 77% improvement. All patients experienced progressive reductions in sclerotic skin lesions without a plateau effect.

Cutaneous lichenoid lesions

Six patients (43%) had cutaneous lichenoid involvement with an initial median lichen score of 13 (IQR: 3.8; 17). The onset of improvement of lichen score was noted for four (66.6%) patients at 3 months, with a median lichen score of 7 (IQR: 3.8; 13) and 46% improvement, it was noted at 6 months for one patient and at 9 months for one patient. From 9 months onwards, the lichen score was ≤ 5 for all patients with a median lichen score of 1 (IQR: 0; 2.5), thus a 92% reduction. A 100% reduction in lichen score was achieved in all patients at 24 months (Figure 3a).

Oral lichenoid lesions

Five patients (36%) presented with oral mucosa lichenoid features with an initial median lichen score of 18 (IQR: 13; 24). An onset of improvement was noted in five patients (83%) at 3 months with a 33% improvement in oral lichen score, and at 6 months for the fifth patient. Oral lichen score was decreased by 45% at 6 months and by 55% at 12 months when the median lichen score was 8 (IQR: 6; 12). At 24 months, median lichen score was 3 (IQR: 0; 5), thus showing an 83% improvement from the initial score. Four patients had 100% improvement in lichen score after a follow-up of 33 months. The fifth patient had a 93% improvement at 27 months, at the end of his follow-up (Figure 3b).

Reduction in the use of systemic immunosuppressants

Twelve (86%) patients received between one and three immunosuppressants in association with ECP: prednisone ($n=11$), cyclosporine (CsA) ($n=7$), mycophenolate mofetil ($n=3$), and tacrolimus ($n=1$). Three patients received prednisone only and one patient cyclosporine only. Eight patients received prednisone combined with another immunosuppressant: five patients received CsA plus prednisone, one received mycophenolate mofetil plus prednisone, one patient received mycophenolate mofetil, CsA, plus prednisone, and one patient received mycophenolate mofetil, tacrolimus, plus prednisolone. The dosage of prednisone at ECP initiation varied between 0.06 and 1.1 mg/kg/day, the dose of CsA varied between 1 and 2.85 mg/kg/day, the dose of mycophenolate mofetil varied between 5 and 33.3 mg/kg/day, and the dose of tacrolimus was 0.125 mg/kg/day. Two patients did not take any concomitant immunosuppressant drugs because they had a high risk of infectious complications or kidney failure.

Prednisone

Prednisone dose was reduced in all patients by month 15, after starting treatment in month 3 for seven patients. Five patients could be maintained off oral steroids by months (M)18 ($n=2$), M24, M27, and M45. Prednisone dose could be reduced by >50% in four patients after starting ECP, although two patients needed to be maintained on doses of 0.3 and 0.4 mg/kg/day.

Cyclosporine

Six of the seven patients treated with CsA managed to taper or reduce the dose after 2 years of ECP treatment: four patients stopped CsA completely and two patients decreased CsA dosage by 50%. One patient remained on the initial dose of 1 mg/kg/day. All patients

that received prednisone plus CsA ($n=5$) were able to decrease dosages of both drugs. One patient stopped CsA and prednisone at M18, but then had to continue mycophenolate mofetil therapy.

Mycophenolate mofetil

Of the three patients that received mycophenolate mofetil plus prednisone, only one could decrease the dose of mycophenolate mofetil from M15, whereas prednisone could be decreased by 95%. The two other patients stopped prednisone intake from M18 but had to continue with mycophenolate mofetil at the same dosage as initially given.

Tacrolimus

The patient that received tacrolimus, mycophenolate mofetil, plus prednisone successfully stopped prednisone after 18 months and stopped tacrolimus after 24 months of ECP treatment. Mycophenolate mofetil was maintained at the same dose for the 24-month follow-up.

Three patients (25%) stopped all immunosuppressants after 24, 27, and, 45 months of ECP treatment. One achieved a complete response and stopped ECP after 48 months of treatment. This patient had no recurrence of cGVHD during >1 year post-follow-up. Two patients stopped one of the two immunosuppressant drugs given and two patients stopped two of three immunosuppressant drugs given after starting ECP. Overall, 7/12 (58%) patients could stop at least one of their immunosuppressants and 11/12 patients (92%) decreased their global dosage of immunosuppressants. Only one patient had to increase immunosuppressant dose to control ocular involvement.

Tolerance

No major ECP-associated adverse events were reported, and none led to stopping treatment. Three patients reported feeling tired after the ECP session. Three patients reported tingling sensations and cramps related to temporary hypocalcemia induced by Anticoagulant Citrate Dextrose Solution A, which was rapidly improved by injecting calcium gluconate. In two cases, chronic anemia increased slowly without the need for a blood transfusion.

Discussion

This is the first long-term study to evaluate the effect of ECP on cutaneous and oral mucosal cGVHD within daily clinical practice. We found improved persistence over time after using reproducible and phenotype-specific clinical scores, i.e. sclerotic, cutaneous lichenoid, and oral lichenoid involvement. The cutaneous lichenoid phenotype seemed to respond faster (i.e., onset of improvement at 3 months and 92% improvement by 9 months) compared to the oral mucosal lichenoid phenotype (i.e., onset of improvement at 3 months, but profound improvement [83%] after 24 months of treatment).

The sclerotic phenotype, which is probably the most severe cGVHD phenotype, seems to respond more slowly than the lichenoid phenotype: there were signs of improvement after 3 months of treatment, but it took 12 months to achieve 40% improvement. Moreover, a 77% improvement occurred after 36 months of ECP treatment. We also showed there was a decreased need for systemic immunosuppressant drugs, such as prednisone, mycophenolate mofetil, tacrolimus and/or CsA, in all patients after a minimum of 15 months ECP treatment. Moreover, four patients stopped all immunosuppressant drugs after a minimum of 2 years' ECP, including three cases of complete remission.

The tolerance to ECP treatment was good with few adverse effects and no severe adverse effects reported. However, in the absence of an intravascular medical device validated for ECP treatment, this therapy cannot be performed over the long term in some patients who have poor peripheral venous access (2/17 patients).

Two articles have reported on the short-term mucocutaneous response to ECP in daily practice. In the first study, 62 of 75 patients with skin and/or oral involvement were treated with ECP for at least 6 months.⁸ The criterion for mucocutaneous response was reduction in the mucosa and body-surface area affected, but the study did not use a specific clinical score. In the second study, six patients underwent 13 to 127 ECP procedures (between 6 months to 5 years): all patients reported decreased skin or mucosal involvement. However, the outcome criteria and the skin scores used were not described.⁹

A systematic review of the literature published in 2007 assembled seven prospective studies that assessed ECP efficacy in cGVHD.¹⁰ These seven studies included 70 patients with skin involvement and 32 patients with mucosal involvement.¹⁰ In 2014, another prospective study reported on the efficacy of ECP in 27 patients with lichenoid and sclerotic involvement¹¹. All these prospective studies only evaluated mucocutaneous involvement based on the affected skin-surface area without distinguishing the phenotypes or providing specific clinical scores.

All the studies on immunosuppressant drugs ⁸⁻¹¹ have reported that ECP helps to decrease the need for immunosuppressants. This is an important objective in cGVHD patients who are already severely immunocompromised. Reduction and/or discontinuation of immunosuppressant drugs also decreases the risk of severe infection and organ toxicity, as well as the risk of relapse.¹²

The literature on this subject produces a very clear picture of good ECP tolerance. ^{3, 6, 8-11} However, ECP should be compared with other drugs used to treat steroid-refractory cGVHD – such as imatinib or ruxolitinib – which often induce cytopenia thus leading to discontinuation.¹³ The major limitation to ECP use is the need for good venous access, which may be compromised in some patients who receive many IV infusions plus agents that are toxic to veins.

cGVHD greatly impacts quality of life.¹⁴ Thoracic sclerosis induces restrictive ventilatory defects and oral ulceration impacts feeding and nutrition. Cutaneous cGVHD can impair social life like in other chronic skin diseases.

There was no evidence to guide the development of the ECP treatment when we started our study. Thus, we set a treatment schedule based on the clinical experience of expert dermatologists and hematologists who regularly treat cGVHD patient. When compared with the recently published consensus statement from the UK Photopheresis Society, we started reducing the treatment frequency later and we waited 3 months after the last decrease/discontinuation of the immunosuppressive agents before starting to reduce the ECP treatment frequency.¹⁵

The main limitations of this study are the small number of patients included, the fact it was performed at a single institution only, the lack of assessment of genital mucosa and symptoms such as pain or pruritus, and the lack of a quality-of-life scale. Furthermore, the efficacy of ECP given as a monotherapy was not evaluated, as nearly all patients were treated concomitantly with steroids/other immunosuppressing agents.

Another limitation is that the NIH Skin Score was not assessed.¹⁶ However, this score does not specifically mention the cutaneous lichenoid phenotype and it is less accurate than the mRODNAN score for evaluating sclerotic features. Since only a small surface area is affected in deep sclerotic phenotypes, it can be worse than an extended area with

Conclusion

ECP seems to be effective and well-tolerated for treating cutaneous manifestations – including the sclerotic phenotype – and mucosal manifestations of cGVHD. This may make it possible to progressively decrease/and stop the immunosuppressant treatment, which simplifies medical management and the health economics impact of cGVHD.

REFERENCES

1. Korngold R, Sprent J. Lethal graft-versus-host disease after bone marrow transplantation across minor histocompatibility barriers in mice. Prevention by removing mature T cells from marrow. *J Exp Med*. 1978 Dec 1; 148(6):1687-98.
2. Shlomchik WD, Couzens MS, Tang CB, *et al*. Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen-presenting cells. *Science*. 1999 Jul 16; 285(5426):412-5.
3. Greinix HT, Socié G, Bacigalupo A, *et al*. Assessing the potential role of photophoresis in hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Aug; 38(4):265-73.
4. Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, *et al*. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. *Blood*. 2009 Jul 16; 114(3):702–708.
5. Filipovich AH, Weisdor D, Pavletic S, *et al*. National Institute of Health Development Consensus Project on Criteria for Clinical Trials in chronic Graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Dec; 11(12):945-56.
6. Knobler R, Berlin G, Calzavara-Pinton P, *et al*. Guidelines on the Use of Extracorporeal Photophoresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jan; 28 Suppl 1:1-37.
7. Wang J, Van der Wall I. Disease scoring systems for oral lichen planus; a critical appraisal. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 Mar 1; 20(2):199-204.
8. Dignan FL, Greenblatt D, Cox M, *et al*. Efficacy of bimonthly extracorporeal photopheresis in refractory chronic mucocutaneous GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2012; 47(6):824–830.
9. Bojanic I, Serventi Seiwert R, Golubic Cepulic B, *et al*. Treatment of chronic GVHD with extracorporeal photochemotherapy. *Transfus Apher Sci*. 2013 Apr; 48(2):193-4.
10. Abbu-Dalle I, Reljic T, Nishiori T, *et al*. Extracorporeal Photophoresis in Steroid-Refractory Acute or Chronic Graft-versus-Host Disease: Results of a Systematic Review of Prospective Studies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20:1677-86.
11. Dignan FL, Aguilar S, Scarisbrick JJ, *et al*. Impact of extracorporeal photopheresis on skin scores and quality of life in patients with steroid-refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2014 May; 49(5):704-8.

12. Ho VT, Soiffer RJ. The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2001 Dec 1; 98(12):3192-204.
13. Magro L, Mohty M, Catteau B, *et al*. Imatinib mesylate as salvage therapy for refractory sclerotic chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2009, Jul 16; 114(3):719-22.
14. Dignan FL, Aguilar S, Scarisbrick JJ, *et al*. Impact of extracorporeal photopheresis on skin scores and quality of life in patients with steroid-refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplantation* 2014; 49:704–8.
15. Alfred A, Taylor PC, Dignan F, *et al*. The role of extracorporeal photopheresis in the management of cutaneous T-cell lymphoma, graft-versus-host disease and organ transplant rejection: a consensus statement update from the UK Photopheresis Society. *Br J Haematol*. 2017 Apr; 177(2): 287-310.
16. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, *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 Mar; 21(3):389–401.e1.

Legends to figures

Figure 1: Skin and mucosal scores: **a:** mRODNAN score; **b:** lichen score (cutaneous or oral).

Figure 2: Sclerosis improvement. Image of a patient with sclerotic GVHD at M0 (**a**) and M12 (**b**); **c:** change in mRODNAN score with time under ECP treatment ($n=10$).

Figure 3: Improved lichen score over time under ECP treatment. **a:** Cutaneous lichen score ($n=6$); **b:** oral lichen score ($n=5$).

- mRODNaN score (0-54)

0= uninvolved
1= mild thickening skin
2= non-squeezable skin
3= adherent to deep structures

Face :

Anterior chest :

Upper arm :

Forearm :

Hand :

Fingers :

Thigh :

Leg :

Foot :

Abdomen :

Upper arm :

Forearm :

Hand :

Fingers :

Thigh :

Leg :

Foot :

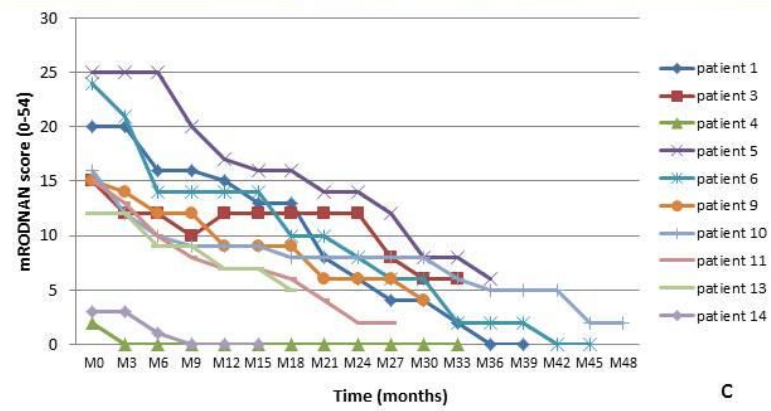
+ Back

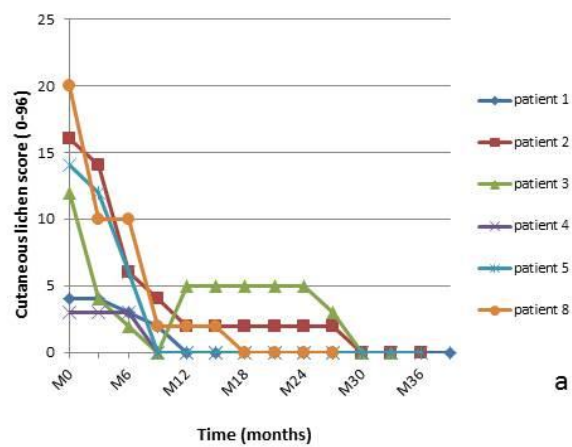
a

- Lichen score (cutaneous and/or mucosal) (0-96)

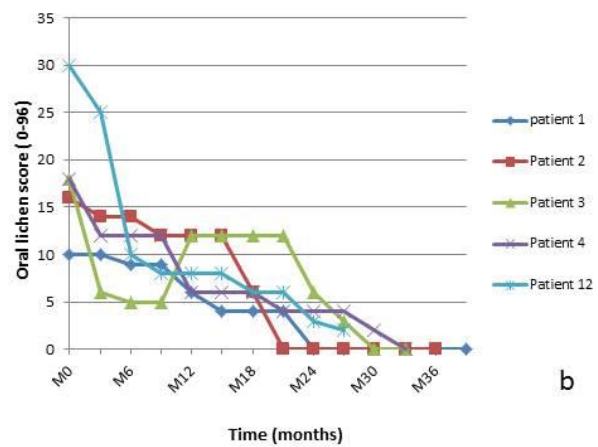
- Erythema (E): 0-4
- Reticulation (R): 0-4
- Infiltration (I): 0-4
- Erosion/ulceration (U): 0-4
- Body surface affected (BSA):
 - 0=0%
 - 1=1-9%
 - 2=10-29%
 - 3=30-49%
 - 4=50-69%
 - 5=70-89%
 - 6=90-100%
- Final score= (E+R+I+U) x BSA

b





a



b

**REACTION DU GREFFON CONTRE L'HOTE CHRONIQUE
CUTANEO-MUQUEUSE TRAITEE PAR PHOTOCHEMIOOTHERAPIE
EXTRACORPORELLE :
EVALUATION DE LA REPONSE A LONG TERME.**

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : La photochimiothérapie extracorporelle (PEC) est un traitement de seconde ligne de la GVH chronique cutanéomuqueuse. Nous décrivons l'efficacité à long terme et la tolérance à la PEC selon le phénotype cutané. Patients et méthode : 21 patients traités par PEC pendant minimum 12 mois entre octobre 2010 et octobre 2017 étaient inclus. Les scores cliniques spécifiques de chaque atteinte cutanée et la posologie des traitements immunosuppresseurs étaient recueillis prospectivement dans les dossiers médicaux des patients. Résultats : Le mRODNAN diminuait dès 3 mois pour 58% des patients et l'amélioration se poursuivait après 36 mois. Concernant l'atteinte lichénoïde cutanée, 81% des patients obtenaient une rémission clinique complète. Le phénotype lichénoïde oral s'améliorait plus lentement et évoluait par poussées. 90% des patients pouvaient réduire leur traitement immunosuppresseur. Discussion et conclusion : La PEC est un traitement efficace de la GVH chronique cutanéomuqueuse à long terme permettant la réduction de la charge en immunosuppresseur.

TITRE EN ANGLAIS: Extracorporeal photopheresis: an efficacious and well-tolerated treatment for cutaneous and oral mucosal chronic graft-versus-host disease.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : photochimiothérapie extracorporelle, GVH, GVH chronique, sclérose cutanée, GVH cutanée, GVH muqueuse.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Cristina BULAI LIVIDEANU
