

Traitement de la maladie greffe contre-hôte aiguë : quelle troisième ligne après stéroïdes et ruxolitinib ? (SFGM-TC)

Tereza Coman¹, Fabio Andreozzi², Jaques-Olivier Bay³, Jérôme Cornillon⁴, Thierry Guillaume⁵, Fati Hamzy⁶, Laetitia Souchet⁷, Pascal Turlure⁸, Ambroise Marçais⁹, François Dachy¹⁰, Yves Beguin¹¹, Claude Eric Bulabois¹², Sanae Daghi¹³, Anne Huynh¹⁴, Leonardo Magro¹⁵, Yves Chalandon¹⁶

Disponible sur internet le :

1. Service d'hématologie, Gustave-Roussy, 114, rue Edouard-Vaillant, 94805 Villejuif, France
2. Service d'hématologie H.U.B., Institut Jules-Bordet, rue Meylemeersch 90, 1070 Bruxelles, Belgium
3. Service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte, CHU Clermont-Ferrand, 1, place Lucie-Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand, France
4. Département d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire, CHU de Saint-Étienne, 108, avenue Albert-Raimond, 42000 Saint-Étienne Cedex, France
5. Service d'hématologie, CHU de Nantes Hôtel-Dieu, 1, place Alexis-Ricordeau, 44000 Nante, France
6. Service d'hématologie et thérapie cellulaire, hôpital Cheikh Zaid Universitaire International, cité Al Irfane Hay Ryad, avenue Allal Al Fassi, 10000 Rabat, Maroc
7. Service d'hématologie clinique, hôpital Pitié Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
8. Service d'hématologie clinique, CHU Dupuytren Limoges, 2, avenue Martin Luther-King, 87000 Limoges, France
9. Service d'hématologie, CHU Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France
10. Service d'hématologie, CHU UCL Namur, 1, avenue Gaston-Thérassé, 5530 Yvoir, Belgique
11. Service d'hématologie, CHU de Liège, université de Liège, 1, avenue de l'Hôpital, 4000 Liège, Belgique
12. Hématologie soins intensifs, CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France
13. Service d'hématologie et greffe, hôpital Universitaire International Cheikh-Zaïd, Cité Al-Irfane-Hay Ryad, avenue Allal-al-Fassi, 10000 Rabat, Maroc
14. Service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire, CHU/IUCT-Oncopole, 31059 Toulouse, France
15. Service des maladies du sang, unité d'allogreffes, hôpital Huriez, CHRU Lille, rue M.Polonovski, 59037 Lille, France
16. Service d'hématologie, département d'oncologie, hôpitaux universitaires de Genève (HUG), faculté de médecine, université de Genève, Genève, Suisse

Correspondance :

Yves Chalandon, Service d'hématologie, département d'oncologie, rue de Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205 Genève, Suisse.
yves.chalandon@hug.ch

Mots clés

Maladie du greffon contre l'hôte
Transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

■ Résumé

La réaction du greffon contre l'hôte aiguë (GVHDA) est une des causes principales de morbidité et de mortalité chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques. Alors que le traitement consensuel de première ligne reste basé sur la corticothérapie systémique depuis de nombreuses années, le ruxolitinib a récemment eu l'autorisation de mise sur le marché et ce traitement est devenu la deuxième ligne de référence. Néanmoins, l'efficacité du ruxolitinib reste

Ruxolitinib
Transplantation de
microbiote fécal
Cellules stromales
mésenchymateuses
Photophérèse
extracorporelle

limitée à 40 % des patients cortico-résistants, justifiant la question cruciale du choix d'une troisième ligne. Parmi les modalités thérapeutiques décrites, cet atelier a permis de sélectionner la transplantation du microbiote fécal, l'injection de cellules stromales mésenchymateuses et la photophérèse extracorporelle comme celles qui semblent à ce jour les plus prometteuses ou ayant une balance bénéfique/risque conduisant à privilégier leur prescription. L'atelier a également souligné l'importance des travaux visant à produire des marqueurs ou des calculs de scores orientant vers une approche adaptée au risque, la plus précoce possible. À ce jour, à part la calprotectine, aucun marqueur ou score n'est utilisé en routine, mais tous font l'objet d'intenses recherches. Enfin, les mesures associées au traitement spécifique restent primordiales, et les nouveautés en matière d'apports alimentaires, de prophylaxies infectieuses et de régénération tissulaire sont abordées.

Keywords

Graft-versus host disease
Allogeneic hematopoietic
stem cell transplantation
Ruxolitinib
Fecal microbiota
transplantation
Mesenchymal stromal cells
Extracorporeal
photopheresis

■ Summary

Acute graft-versus-host disease therapy: Which third line treatment after steroids and ruxolitinib? (SFGM-TC)

Acute graft-versus-host disease (GVHd) is one of the leading causes of morbidity and mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) patients. While the first-line consensus treatment has been based on systemic corticosteroid therapy for many years, ruxolitinib has recently been approved and has become the standard second-line treatment. Nevertheless, the effectiveness of ruxolitinib remains limited to 40 % of cortico-resistant patients, raising the crucial question of selecting a third-line treatment. Among the therapeutic modalities described, this workshop selected fecal microbiota transplantation (FMT), mesenchymal stromal cells (MSC) injection, and extracorporeal photopheresis (ECP) as the most promising or with a benefit/risk balance that favors their prescription at this stage. The workshop also highlighted the importance of research aimed at identifying markers or score calculations that guide toward a risk-adapted approach as early as possible. To date, aside from calprotectin, no marker or score is routinely used, but all are the subject of intense research. Finally, measures associated with specific treatment remain crucial, and new developments in dietary contributions, infection prophylaxis, and tissue regeneration are also addressed.

Questions posées

1. Quel est l'état des pratiques de la SFGM-TC pour la prise en charge de la GVHd ?
2. GVHd cortico-résistante et ruxo-résistante : quelles définitions et méthodes diagnostiques ?
3. GVHd résistante : y a-t-il des marqueurs prédictifs et pronostiques ?
4. Quels sont les traitements ou molécules disponibles et quels sont les facteurs pouvant influencer leur choix ?
5. Y a-t-il des nouveautés dans les mesures associées à la troisième ligne ?

État actuel de la question

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) reste une stratégie thérapeutique importante avec un objectif curatif pour certaines maladies hématologiques tant malignes que bénignes. Si elle permet d'obtenir des guérisons, cette

procédure thérapeutique est malheureusement pourvoyeuse de toxicités pouvant altérer significativement à la fois la qualité de vie et la durée de vie. Ainsi, la mortalité liée à la procédure (TRM) n'est pas négligeable, et elle doit être prise en compte dans le processus décisionnel. Outre les infections, la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) est une des causes fréquentes de complications fatales. Elle est définie comme aiguë classique (GVHd) quand elle survient dans les cent premiers jours, mais peut aussi être aiguë tardive après 100 jours, et chronique (GVHdc) lorsqu'elle survient au-delà de cette période ou chronique de superposition englobant à la fois des critères de GVHd et de GVHdc [1]. Ces toxicités font l'objet d'évaluations strictes, conduisant à la possibilité de définir divers grades de GVHD, notamment aiguë. Cela permet d'apprécier la sévérité ou non de cette complication, mais également de suivre son évolution sous traitement spécifique. Les organes concernés par cette toxicité aiguë sont le foie, le tractus digestif et la peau. Il est difficile de déterminer la prévalence et l'incidence, car de

multiples paramètres influencent sa probabilité de survenue, expliquant la grande variabilité selon les études. Toute greffe de CSH allogénique confondue, on peut estimer cette probabilité de survenue chez nos patients à 40 à 60 % [2]. Les facteurs de risque principaux sont les caractéristiques de compatibilité du donneur, l'immunosuppression prophylactique en post-injection, l'intensité du conditionnement et la survenue d'infections. Ces facteurs doivent être optimisés dans la mesure du possible. En cas d'apparition, la première ligne thérapeutique des GVHDA reste une corticothérapie à forte dose avec des posologies et des critères d'efficacité qui sont bien définis. En cas de cortico-résistance, la seconde ligne est généralement assurée par une molécule qui a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM), le ruxolitinib. Néanmoins, il est actuellement estimé que 40 % des patients ne seront pas répondeurs ou rechuteront précocement après ruxolitinib, ce qui incite alors à proposer une troisième ligne de traitement. L'objet de cet atelier est de proposer des recommandations concernant cette troisième ligne, en se basant d'une part sur les données de la littérature, mais également sur les pratiques des centres. Cet atelier vient tout naturellement en complément de ceux qui se sont déjà déroulés sur le thème de la GVHDA (ateliers au cours des années 2010, 2013 et 2021).

Méthodologie suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) [3]. L'atelier s'est basé sur une revue de la bibliographie (indexation PubMed) et sur l'expérience des membres participants à cet atelier : médecins praticiens provenant de centres français ($n = 9$), belges ($n = 3$), marocains ($n = 2$) et suisse ($n = 1$) et représentaient treize centres différents de la SFGM-TC. Par ailleurs, un questionnaire concernant les pratiques de prise en charge de la GVHDA a été adressé à tous les centres de la SFGM-TC. Les ateliers qui ont traité le sujet de la GVHDA ont eu lieu à trois reprises, dont le dernier en 2021 [4], permettant de faire un état des lieux de la prophylaxie et d'émettre des recommandations sur les traitements de première et deuxième lignes. Ce présent atelier vient compléter les recommandations précédentes en s'intéressant spécifiquement à la problématique de la troisième ligne.

Recommandations de l'atelier

Quel est l'état des pratiques de la SFGM-TC pour la prise en charge de la GVHDA ?

Un questionnaire a été envoyé à l'ensemble des centres affiliés à la SFGM-TC, sollicitant leur choix principal en première, deuxième et troisième lignes de traitement pour une GVHDA. Les réponses de 28 greffeurs adultes ($n = 28/38$ services adultes) et de six services de greffes pédiatriques ont été analysées. Parmi ces centres, 27 étaient français et 7 francophones (belges,

suisses, canadiens, algériens et marocains). Cela représente une proportion d'environ 77 % des patients allogreffés au sein de la SFGM-TC.

Dans les deux populations (adultes et pédiatriques), les corticostéroïdes systémiques ont été unanimement sélectionnés comme traitement de première ligne (100 % des réponses). Pour les patients qui sont déjà sous inhibiteurs des calcineurines (CNI), ces derniers ne sont pas stoppés lors du rajout des corticostéroïdes systémiques. Il convient de noter que la photophérèse extracorporelle, en association avec les corticostéroïdes systémiques ou les CNI, a été mentionnée dans 18 % ($n = 5$) des cas dès la première ligne chez les adultes.

En deuxième ligne, un consensus clair émerge également, avec le ruxolitinib (ruxo) choisi par l'ensemble des répondants (100 %). Cette molécule a obtenu l'AMM dans cette indication. Toutefois, en Algérie, en raison de l'indisponibilité du ruxolitinib, le mycophénolate mofétil (MMF) est considéré comme l'alternative de choix.

En troisième ligne de traitement, les réponses sont plus hétérogènes (figure 1). Dans la majorité des cas, tant pour les adultes que pour les enfants (70 % et 50 % respectivement), plusieurs options thérapeutiques sont envisagées en fonction de l'atteinte d'organe, de la ligne précédente, des comorbidités du patient, ainsi que de la disponibilité d'inclusion dans les protocoles de recherche.

Chez les adultes, la transplantation de microbiote fécal (69 %) et la photophérèse extracorporelle (57 %) ressortent comme les traitements de troisième ligne les plus fréquemment utilisés, suivis des cellules stromales mésenchymateuses (34 %) et du méthotrexate (MTX) (28 %). En pédiatrie, la photophérèse extracorporelle est la principale option retenue, représentant 50 % des réponses.

La majorité des centres ont exprimé qu'en cas d'atteinte digestive, la transplantation de microbiote fécal est préférée, avec les anti-TNF mais utilisés de manière plus marginale. Pour les atteintes cutanées, la photophérèse extracorporelle est privilégiée, tandis que les cellules stromales mésenchymateuses et les sérums anti-lymphocytaires (ATG) semblent retenus pour les atteintes multi-systémiques.

GVHDA cortico-résistante et ruxo-résistante : quelles définitions et méthodes diagnostiques ?

Critères cliniques

Le diagnostic de GVHDA cortico-résistante reste clinique :

- la progression des symptômes après trois jours sous corticostéroïdes systémiques 2 mg/kg/jour ;
- la non-amélioration des symptômes après sept jours sous corticostéroïdes systémiques 2 mg/kg/jour ;
- l'atteinte d'un nouvel organe en cas de corticostéroïdes systémiques à 1 mg/kg (traitement d'une GVHDA cutanée ou digestive haute) ;
- la récurrence à la décroissance de la corticostéroïdes systémique.

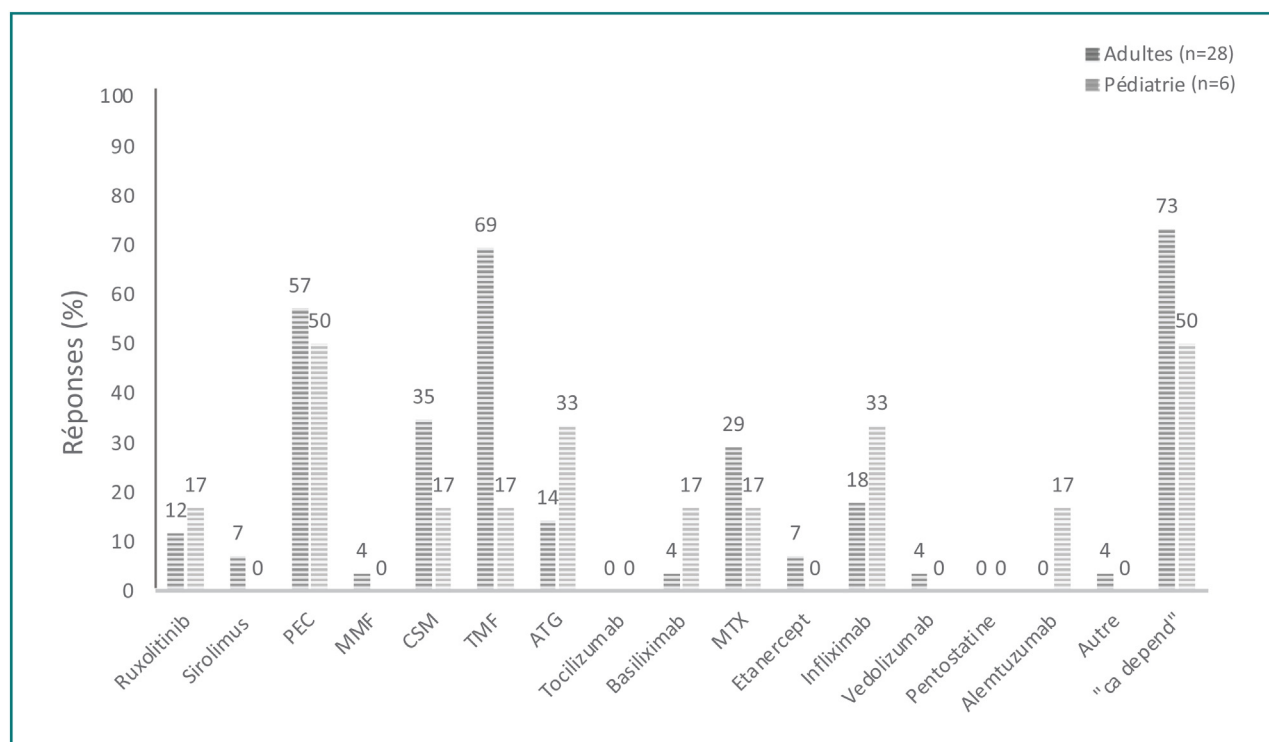


FIGURE 1

Réponses des centres de la SFGM-TC sur le choix de la 3^{ème} ligne de traitement de la GVHD aiguë

PEC : Photophérèse extra-corporelle ; MMF : mycophénolate mofétil ; CSM : cellules stromales mésenchymateuses ; TMF : transplantation du microbiote fécal ; ATG : globulines anti-thymocytes ; MTX : méthotrexate ; « ça dépend » : ajout d'un commentaire indiquant que le choix était pondéré par un ou plusieurs facteurs (état du patient, organe atteint, ligne précédente, disponibilité du traitement, inclusion protocolaire).

Le traitement de deuxième ligne de référence est préférentiellement le ruxolitinib, notamment depuis son obtention d'AMM après l'étude princeps REACH 1 [5] puis l'essai randomisé REACH 2 [6], publiés en 2020.

Les critères de ruxo-résistante ont été proposés en 2020 [7] :

- la progression de la GVHDa ou atteinte d'un nouvel organe, après cinq à dix jours de traitement par ruxo à la dose de 10 mg $\times$ 2/j ;
- l'absence de réponse, même partielle, après quatorze jours de traitement ;
- la perte de réponse sous traitement ;
- l'absence de réponse complète ou de très bonne réponse partielle après 28 jours de traitement.

Examens complémentaires

En raison des symptômes cliniques peu spécifiques, il convient d'éliminer les diagnostics différentiels. Notamment, en cas d'atteinte digestive basse, les recherches microbiologiques (bactériologie, virologie, parasitologie, voir *film array* si disponible) sont indispensables pour exclure une infection évolutive, et doivent être réalisées de manière répétée.

En cas de GVHDa de localisation gastro-intestinale (GI), l'endoscopie digestive doit être considérée afin d'obtenir un diagnostic histologique avant un changement de ligne thérapeutique, notamment pour éliminer les diagnostics différentiels infectieux et/ou toxiques. Les résultats endoscopiques peuvent aller d'une muqueuse normale à un œdème étendu, une desquamation de la muqueuse et un saignement diffus. La caractéristique histologique de la GVHD-GI est la mort cellulaire apoptotique épithéliale suivie de la perte des cryptes. À noter que le mycophénolate mofétil (MMF) peut mimer une GVHDa clinique et histologique [8].

L'interprétation de l'atteinte histologique doit être analysée avec prudence. En effet, l'amélioration des lésions histologiques n'est pas forcément corrélée à une amélioration clinique, l'atteinte de la GVHDa pouvant être hétérogène sur l'ensemble du tube digestif (atteinte de l'intestin grêle par exemple). D'autre part, la réponse des lésions histologiques (diminution de l'infiltrat inflammatoire et réparation de l'épithélium) survient avant la réponse clinique (fonction intestinale évaluée par le transit). Il a été suggéré qu'une biopsie endoscopique après deux semaines de diarrhée persistante permettrait d'aider l'adaptation du traitement [9].

L'atelier recommande la réalisation d'endoscopies digestives et la confirmation histologique de GVHDA cortico- et ruxo-résistante. Néanmoins cet examen ne doit pas retarder le début de la troisième ligne de traitement.

D'autres examens non invasifs ont été rapportés pour l'aide au diagnostic et ils pourraient guider l'évaluation de la réponse sous traitement en cas de GVHDA-GI.

La calprotectine fécale a été établie comme un biomarqueur d'activité des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) avec une sensibilité et une spécificité d'environ 80 % à 90 % (normale < 50 microgrammes/g). Dans la GVHDA, une revue récente [10] a recensé dix études de cohorte (dont sept prospectives), impliquant un total de 494 patients. Le taux moyen de calprotectine fécale était significativement augmenté chez les patients atteints de GVHDA-GI (200–500 mg/kg) par rapport aux patients non-GVHDA-GI, notamment diarrhée infectieuse bactérienne ou virale (taux moyen 30–50 mg/kg) ou patients autogreffés.

À noter qu'il n'existe pas de preuves solides indiquant si son utilité est restreinte à la phase initiale de la GVH ou si elle est également pertinente en cas de cortico-résistance. Bien que son rôle ne soit pas clairement établi dans la littérature actuelle, plusieurs auteurs ont suggéré que ce biomarqueur pourrait être utile pour le diagnostic de la GVHDA-GI.

L'atelier propose d'envisager le dosage de la calprotectine, si disponible, en l'intégrant aux paramètres cliniques et histologiques pour le diagnostic de la GVHDA-GI.

L'utilisation de l'imagerie par tomographie par émission de positon (TEP) au fluorodéoxyglucose (FDG) semble également intéressante pour limiter les procédures invasives. Une revue récente de la littérature [11] a synthétisé les résultats prospectifs montrant que cet examen a une sensibilité (Se = 70 %) et une spécificité identique (Sp : 82 %) à celle de l'endoscopie pour le diagnostic de GVHDA avec une valeur prédictive positive (VPP) de 57 %. L'intensité de fixation semble être corrélée à l'étiologie de l'inflammation digestive (GVHD versus autre cause). Son intérêt dans le suivi de la réponse au

traitement n'a pas été évalué et pourrait être une approche intéressante.

GVHDA résistante : y a-t-il des scores ou des biomarqueurs prédictifs et/ou pronostiques ?

L'intérêt majeur des scores et des biomarqueurs est la prédiction d'une évolution défavorable ou résistance au traitement avant que les dommages liés à la GVHDA ne deviennent irréversibles, offrant ainsi une opportunité d'intervenir tôt avec un traitement, si possible adapté à la sévérité.

Le score de Minnesota, développé en 2015 sur une cohorte historique de 1723 patients [12], utilise la gravité de l'atteinte clinique au début de l'initiation des corticostéroïdes systémiques pour la GVHDA et permet d'identifier les GVHDA de risque standard par rapport au risque élevé (tableau I). Les patients ayant un risque élevé ont trois fois moins de réponses aux corticostéroïdes systémiques à J14 et une mortalité doublée à six mois par rapport aux patients avec un risque standard. Ce risque a été redéfini et validé sur une cohorte prospective de 355 patients ayant notamment reçu un conditionnement non myéloablatif [13]. Un calculateur en ligne pour aide à la détermination du risque est disponible https://qxmd.com/calculate/calculator_105/acute-gvhd-grading.

Le score Ann Arbor (AA) (ou MAPs pour *MAGIC Algorithm Probabilities*) développé par le consortium MAGIC, utilise deux biomarqueurs sériques mesurés à J7 de l'initiation de la corticothérapie (REG3 : régénération des îlots dérivés 3- α ; ST2 : suppression de la tumorigenèse 2) pour générer un score allant de AA1 à AA3, avec AA2 et AA3 indiquant un risque de mortalité élevé. L'algorithme peut être utilisé avant/pendant/après le début des corticostéroïdes systémiques pour la GVHDA et semblerait être plus performant que l'évaluation clinique. Il est utilisé à titre de « biopsie liquide » dans la pratique clinique dans 40 centres américains et un centre en Allemagne (VIRACOR Eurofins) [14,15]. Ce score a également été rapporté comme d'intérêt prédictif de la réponse à la deuxième ligne par ruxolitinib et de la survie globale des patients [16].

TABLEAU I
Score de Minnesota

Risque GVHDA	1 organe atteint	2 organes atteints	3 organes atteints
Risque standard (RS)	Peau stade 1-3 GI stade 1-2	Peau stade 1-3 + GI stade 1 Peau stade 1-3 + Foie stade 1-4	— —
Risque élevé (RE)	Peau stade 4 GI stade 3-4 Foie stade 3-4	Peau stade 1-3 + GI stade 2-4 Peau stade 1-3 + Foie stade 2-4 GI stade 1-2 + Foie stade 1-3 GI stade 3-4 + Peau stade 1-3 GI stade 3-4 + Foie stade 1-4	Peau stade 1-3 + GI stade 1-2+ Foie stade 1-3 Peau stade 1-3 + GI stade 3-4 + foie stade 1-4

GI : atteinte gastro-intestinale basse.

Malgré ces nombreux travaux, on peut déplorer pour l'instant l'absence d'impact de l'utilisation de ce score et d'éventuelles adaptations de traitement qui en découlent, sur les résultats de survie des patients. Ces marqueurs ne sont pas utilisés en routine dans la majorité des centres européens et ne sont pas recommandés par notre atelier.

La calprotectine fécale est non seulement un biomarqueur intéressant pour aider au diagnostic de GVHDA-GI (cf Chapitre 2) mais semble également mesurer sa sévérité et prédire la réponse à la corticothérapie. Ainsi, le taux moyen de calprotectine fécale au diagnostic de la GVHDA-GI était significativement corrélé à la gravité clinique et histologique de la maladie et à sa corticorésistance [17].

L'atelier suggère le dosage de la calprotectine, si disponible, en l'intégrant aux paramètres cliniques et histologiques pour le suivi de la réponse de la GVHDA-GI.

Enfin, on peut noter que malgré l'amélioration des connaissances physiopathologiques et des mécanismes moléculaires et immunologiques de la GVHDA qui ont conduit au développement de certains médicaments, à ce jour, il n'existe pas de cibles moléculaires qui pourraient orienter soit vers une reclassification diagnostique/pronostique, soit vers un choix thérapeutique ciblé.

Des approches préventives sont explorées pour les patients à haut risque de GVHD cortico-résistante, incluant l'utilisation précoce du ruxolitinib. Plusieurs essais cliniques évaluent l'intérêt de thérapies ciblées (anti-IL-6, JAK inhibiteurs, anti-CCR5). L'identification précoce des patients à risque via des biomarqueurs est essentielle. Ces stratégies visent à améliorer la réponse initiale aux corticoïdes et à réduire la mortalité liée à la GVHD [18].

Quels sont les traitements ou molécules disponibles et quels sont les facteurs pouvant influencer leur choix ?

Le choix de la troisième ligne de traitement peut être guidé par différents paramètres : l'organe atteint, les comorbidités du patient, les toxicités attendues, auxquelles s'ajoutent les disponibilités des traitements (molécules, inclusions protocolaires...).

Le bénéfice/risque de l'instauration de la troisième ligne doit toujours être pondéré. La pertinence d'une troisième ligne doit toujours se poser. En effet, en cas de GVHD digestive, l'épithélium intestinal est lésé et donc peu fonctionnel. La régénération de la muqueuse peut prendre du temps. L'absorption de certains médicaments administrés par voie orale peut également être aléatoire.

De multiples molécules ou modalités thérapeutiques ont été utilisées, souvent dans des études rétrospectives, avec un nombre limité de patients (tableau I), ce qui reflète la complexité des propositions thérapeutiques. À ce jour, il n'existe pas d'étude randomisée dans un contexte de cortico-résistance puis

ruxo-résistance, mais des cohortes de patients hétérogènes. Il y a donc peu ou pas de recommandations bien établies sur le choix de la meilleure stratégie. De nouvelles modalités moins immunosuppressives émergent[19].

L'atelier recommande de privilégier l'inclusion des patients dans des essais cliniques, si disponibles.

En cas de GVHDA-GI, la transplantation de microbiote fécal peut être proposée. Le taux de réponse globale après transplantation de microbiote fécal est estimé de 50 à 70 % selon les études prospectives de phase 2 dans les GVHDA-GI cortico-résistantes [20,21] et dans une méta-analyse récente [22]. Une étude de phase III (NCT04769895) dans les GVHDA-GI cortico- et ruco-résistantes est en cours. La faisabilité reste médiocre en cas de GVHDA-GI de grade IV. L'antibiothérapie ayant un impact sur la qualité de la transplantation de microbiote fécal, il est préconisé d'administrer cette thérapeutique à distance de traitement antibiotique lorsque cela est possible. L'administration par voie rectale nécessite également une vérification du taux de plaquettes avant administration. Le sevrage du budésonide doit être envisagé en raison de son effet négatif sur le microbiote. La photophérèse extracorporelle est une autre option qui peut être proposée à des patients avec une GVHDA résistante, principalement cutanée, sans menace imminente pour la vie du patient [23]. En effet, les bénéfices de la photophérèse extracorporelle peuvent nécessiter plusieurs semaines de traitement. Par ailleurs, la photophérèse extracorporelle reste une technique avec une toxicité limitée.

L'injection de cellules stromales mésenchymateuses est une troisième option dont l'utilisation reste modeste. Le taux de réponse a été estimé entre 50 et 80 %, avec un taux de réponse complète de 25-30 %, dans une étude rétrospective de GVHDA avec au moins une ligne de traitement antérieur [24]. Ce traitement entraîne peu ou pas de toxicité immédiate ou retardée.

En 2024, lors de la rédaction de cet atelier, seules les cellules stromales mésenchymateuses ont obtenu l'accord de la FDA pour la population pédiatrique âgée de deux mois et plus (Ryoncil, commercialisé par Mesoblast Inc). À la date de la rédaction de cet article, il n'y a pas d'autorisation de la FDA ou de l'EMA pour le traitement de la GVHa des patients adultes. En France, il est possible d'utiliser les cellules stromales mésenchymateuses Obtnitix® (Medac) après Autorisation d'accès compassionnel (AAC) et en Suisse également sous forme de « *Named Patient Use* » (NPU). La transplantation de microbiote fécal elle est accessible en accès précoce en France auprès de l'ANSM. La prescription des autres molécules (tableau I) doit préciser leur usage hors AMM et être justifiée par les données de la littérature.

Dans le cadre de l'instauration de la troisième ligne, l'atelier recommande un sevrage rapide (en quelques jours) des corticoïdes jusqu'à 1 mg/kg/j puis un sevrage de 0,2 mg/kg/semaine. Nous rappelons que la corticothérapie peut freiner

la régénération de l'épithélium intestinal [25] et peut favoriser les infections. Le sevrage des CNI (palier de 20 % tous les 10-14 jours) puis du ruxolitinib (palier de 5 mg sur la dose totale/semaine) sera débuté après l'arrêt des corticoïdes.

Concernant l'arrêt des inhibiteurs de calcineurine et du MMF, cela reste individualisé avec un sevrage lent de ces molécules en commençant par le MMF puis les inhibiteurs de la calcineurine. Nous proposons d'illustrer l'utilisation de ces techniques par trois cas cliniques.

Les cas proposés sont ceux de la vie réelle, les thérapeutiques et arguments avancés pouvant faire objet de débats. Ils reflètent la complexité des situations cliniques et des difficultés décisionnelles qui doivent faire objet de concertation pluridisciplinaire.

Cas clinique n° 1

Patient âgé de 37 ans, allogreffé pour une leucémie aiguë myéloblastique après un conditionnement de type « FB4 » et donneur de cellules souches périphériques phéno-identique 10/10. Prophylaxie de la GVHD par ATG-CNI (ciclosporine)-MTX. GVHDA-GI grade 3 à J80. Réfractaire à J7 de corticostéroïdes systémiques 2 mg/kg/j associés au maintien de la ciclosporine à dose thérapeutique par voie intraveineuse. Début du ruxolitinib à 10 mg × 2/j, sans efficacité avec apparition de diarrhées et rectorragies à J14 du ruxolitinib. L'endoscopie digestive confirme histologiquement une GVHDA donc ruxo-résistante. Les corticoïdes étaient alors en décroissance et encore à 1 mg/kg/j. Patient devenu grabataire, ayant perdu sept kg en dix jours, thrombopénique à 20 g/L nécessitant un support transfusionnel en plaquettes deux fois par semaine et à J10 d'un traitement par meropenem pour une bactériémie à *E. coli*.

Le centre dispose d'une possibilité de photophérèse extracorporelle sur place, d'un accès compassionnel aux cellules stromales mésenchymateuses et à la transplantation de microbiote fécal. Il n'y a pas de protocoles de recherche ouverts aux inclusions.

Dans cette situation, il n'y a pas de véritable troisième ligne prouvée actuellement. La photophérèse extracorporelle est limitée par le chiffre de plaquettes et la moindre réponse des GVHDA-GI basses attendue avec cette thérapeutique. Les données les plus fournies dont nous disposons sont sur la transplantation de microbiote fécal et les cellules stromales mésenchymateuses. La transplantation de microbiote fécal semble une option à privilégier en raison de l'atteinte digestive basse isolée, le délai relativement court d'évolution de la GVHDA, et un risque relativement limité du fait du contrôle de la bactériémie permettant la fenêtre d'antibiothérapie. Après administration, le sevrage des corticostéroïdes systémiques sera poursuivi en parallèle, en priorité par rapport à celui du CNI et du ruxolitinib.

Cas clinique n° 2

Patient âgée de 42 ans, allogreffée pour leucémie aiguë lymphoblastique B après un conditionnement de type « TBI

12-EDX » et un greffon de cellules souches périphériques avec un donneur phéno-identique 10/10. Prophylaxie de la GVHD par ATG-CNI-MTX.

GVHDA cutanée stade 3 grade 2 isolée à J50. Réponse initiale à J7 de corticostéroïdes systémiques 2 mg/kg/j associés au maintien de la ciclosporine à dose thérapeutique, puis à nouveau progression de la GVHDA lors du début de décroissance des corticoïdes. Introduction du ruxolitinib sans efficacité.

Malgré l'absence de données dans les situations réfractaires au ruxolitinib, la photophérèse extracorporelle semble être une alternative thérapeutique de choix dans cette situation, du fait des réponses cutanées rapportées et de la balance bénéfique/toxicité. Les alternatives de troisième ligne ([tableau II](#)) peuvent être discutées en cas de contre-indications ou non-disponibilité de la technique.

Cas clinique n° 3

Patient âgée de 65 ans, allogreffée pour myélofibrose primitive après un conditionnement de type « TBF » avec des cellules souches périphériques d'un donneur haplo-identique. Prophylaxie de la GVHD par PTCy-CNI-MMF.

La patiente développe une GVHDA de grade 3 (cutanée stade 2 et digestive stade 2) à J75. La GVHDA-GI progresse à J3 de corticostéroïdes systémiques 2 mg/kg/j conduisant à l'introduction du ruxolitinib, toujours sans efficacité. Une pancytopénie persistante, malgré un chimérisme à 98 % donneur, nécessite un support transfusionnel de culots de globules rouges et de plaquettes et l'administration de G-CSF.

Parmi les options thérapeutiques, la situation de GVHDA résistante et la dysfonction du greffon associée nous font privilégier l'utilisation de cellules stromales mésenchymateuses.

Y a-t-il des nouveautés dans les mesures associées à la troisième ligne ?

Ces mesures dépendent du choix de la troisième ligne et doivent être adaptées à l'atteinte de la GVHDA, sa sévérité et l'état clinique du patient. Elles viennent en complément des traitements topiques éventuels (dermocorticoïdes, budésonide), des mesures de prévention (notamment prévention de l'ostéoporose cortico-induite) et des soins de support (activité physique adaptée, mesures hygiéno-diététiques, prise en charge de la douleur morale et physique) ayant montré une place essentielle pour améliorer la qualité de vie des patients.

Adaptation des apports alimentaires

Les pratiques d'adaptation alimentaire ont fait objet d'un atelier en 2021, rappelant que les modalités d'alimentation (parentérale, entérale et orale) doivent être adaptées à la sévérité de l'atteinte digestive basse (quantité de selles/24 heures – douleur abdominale – rectorragies) [45].

Une mise au repos complète et prolongée du tractus iléocolique est actuellement étudiée par l'intermédiaire d'une iléostomie de décharge. Cette dérivation est couplée à une alimentation parentérale de six à neuf mois mais permet une alimentation

TABLEAU II

Modalités thérapeutiques possibles en situation de GVHda cortico-réfractaire

Médicament	Cible principale	Dose	Particularités d'utilisation	Résultats	Références
Ruxolitinib	Inhibition voie JAK1-2 (diminution production cytokines dont IL-1, IL-6, IL-12, IL-17, TNF- α , IFN- γ , et réduit la prolifération LT)	10 mg $\times$ 2/j PO 50 mg/m ² $\times$ 2/j (pédiatrie) Dosage sérique et réadaptation à J7, éventuellement augmenter à 15 mg $\times$ 2/j	Choix de référence en 2eme ligne (AMM et Recommandation Internationale, patients > 12 ans), tous organes Toxicités : cytopénies, infections (virales)	En 2 ^e ligne : ORR à 54,9 % à J28 OS 51 % à 6 mois (REACH 1) Médiane OS 11 mois (REACH2)	[5] ^a , [26]
Sirolimus	Inhibition voie mTOR	1-4 mg/j PO (cible T0 = 4-12 ng/mL)	Toxicités rapportées : cytopénies, pneumopathies interstitielles, hypertriglycéridémie Peut être associé aux CNI (risque MAT)	Résultats avant utilisation du Ruxo : ORR 31 % (peau), 45 % (GI), 50 % (foie) OS 40 % (1an)	[27]
PEC	Peu connu (Immunorégulation/tolérance immunologique/DC, Treg.)	Variable. Globalement 2-3 séances/semaine jusqu'à réponse (min 8 semaines) puis arrêt ou décroissance	Choix préférentiel dans la GVHda cutanée Problématiques : voie d'abord, héparine/citrate, temps (2-6 h par séance selon méthode), disponibilité (machine, personnel)	ORR 66-100 % (peau) 40-83 % (GI) et 27-71 % (foie)	[28]
Mycophénolate mofétil	Antimétabolite	Myfortic® 720 mg $\times$ 2/j PO Cellcept® 1 g $\times$ 2/j PO	Myfortic® mieux toléré au niveau digestif (diarrhées)	ORR 42 % en 2 ^e ligne sur petites séries rétrospectives anciennes	[29]
Cellules stromales mésenchymateuses	Immunomodulation, voie IDO	Sources et doses variables : CYP-001 : 1 $\times$ 10e6 cells/kg IV J0 et J7(max 1 $\times$ 10 ⁸ cells) MC0518 : 1-2 $\times$ 10e ⁶ cell/kg IV $\times$ 1/sem $\times$ 4 sem	Bonne tolérance Délais d'obtention	ORR 50-83 % OS chez les adultes Ruxo-R : 47 % (38-56 %) à 6 mois, 35 % (27-44 %) à 12 mois et 30 % (22-39 %) à 24 mois	[30] ^a , [31], [32]
Transplantation fécale	Correction de la dysbiose (production SCFAS, indoles. ?)	Selon produit MaaT013 en administration rectale 150 ml $\times$ 1/sem (1 à 3 administrations)	Choix uniquement dans la GVHda-GI Nécessite l'arrêt de l'antibiothérapie 48-72 h avant Risque infectieux	ORR 38 % (GI-ORR 58 %) OS 25-38 % (1 an)	[20] ^a , [33] ^a
ATG	Déplétion des LT	Thymoglobuline 2,5 mg/kg/j IV $\times$ 5j	Utilisation moindre depuis l'accès aux nouvelles thérapeutiques. Envisagée dans les GVHda systémiques multirésistantes. ORR 40-55 %, temporaire (3-4 semaines ?)	ORR 20-50 % ORR 75 % (peau)	[9]

TABLEAU II (Suite).

Médicament	Cible principale	Dose	Particularités d'utilisation	Résultats	Références
Tocilizumab	Anti-IL6 (prolifération, survie, trafficking LT, LB)	8 mg/kg IV tous les 14j Maximum six doses	Risque infectieux majeur et réactivation EBV (> 80 % des cas) Faible expérience sur petites cohortes monocentriques Essentiellement GVHDA-GI et cutanée Neutropénie transitoire Toxicité hépatique Infections	ORR 40-60 % en 2eme ligne OS 37 % à 7 mois	[34]
Basiliximab	Anti-CD25 (bloque le signal IL-2)	20 mg IV à J1, J3 (ou 4), J8 puis 1x/sem	Autres molécules en développement : Inolimomab, Daclizumab	ORR 79,4 % à J28 OS 64,3 % à 3 ans	[35], [36]
Méthotrexate	Anti-métabolite	5 mg/m ² IV × 1/sem	Utilisation préférentielle dans la GVHDA-GI Peut être associé à un anti-TNFalpha Toxicité hématologique	ORR 58-70 % en 2 ^e ligne sur séries rétrospectives hétérogènes	[37]
Etanercept	Anti-TNF alpha et bêta	25 mg SC × 2/sem pendant 8 sem	Utilisation préférentielle dans la GVHDA-GI et cutanée Risque infectieux (70 % des cas)	ORR 28-55 % en 2 ^e ligne sur petites cohortes	[38]
Infliximab	Anti-TNF alpha	10 mg/kg 1 à 2 ×/sem jusqu'à réponse	78 % d'infections grade 3-4 malgré une prophylaxie anti-infectieuse	ORR 50-60 % en 2 ^e ligne sur petites cohortes rétrospectives	[39]
Vedolizumab	Anti a4b7 intégrine (ligand de MADCAM-1 exprimé dans le tube dig)	300 mg IV sem 0, 300 mg IV sem 2 300 mg IV sem 6, puis toutes les 8 sem	Utilisation préférentielle dans la GVHDA-GI Meilleurs résultats en administration précoce dès la deuxième ligne, voire en association (TMF).	Phase 2 interrompue pour non-efficacité à J28	[40] ^a , [41]
Pentostatin	Analogue des purines ; inhibiteur adénosine déaminase. Diminue la production de TNF alpha	1,5 mg/m ² à J1-3 (1 cycle) répété tous les 14j	Meilleurs résultats dans la GVHDA-GI	Réponse globale 33-38 %, délai médian de réponse 10 jours, survie globale 17 % à 2 ans	[42]
Alemtuzumab	Anti-CD52 Déplétion LT et LB	10 mg/j IV pendant 5 jours puis 10 mg hebdomadaire	Cytopénies, infections	Petites séries de patients	[43]
α1-AT	Inhibiteur de protéase.	60 mg/kg IV à J1, 4, 8, 12, 16, 20, 24, et 28 (maximum 8 doses)	Pas de différence de réponse selon l'atteinte d'organe Délais de réponse médian de 16 jours	ORR 65 % (RC 35 %) à J28	[44]

ORR : réponse globale ; OS : survie globale ; GVHDA : réaction du greffon contre l'hôte aiguë ; GI : gastro-intestinale basse ; LT : lymphocyte T ; LB : lymphocyte B ; CNI : inhibiteur des calcineurines ; MAT : microangiopathie thrombotique ; PO : per os ; IV : intra-veineux ; Ruxo : ruxolitinib ; sem : semaine ; PEC : photophérèse extracorporelle ; ATG : globulines anti-thymocytes.

^aÉtudes prospectives.

orale non restrictive immédiate (alimentation dite « de plaisir »). Cette option chirurgicale semble apporter un bénéfice dans les séries concernées, chez des patients en GVHDA-GI réfractaire [46,47]. Ces résultats restent sous réserve d'un nombre restreint de patients et du fait d'analyses rétrospectives. À ce jour, on recense approximativement 45 patients opérés en centres français (Lille, données non publiées) et une série de dix patients sur une cohorte de 65 patients ayant une GVHDA-GI sévère cortico-résistante, rapportés par un centre allemand [48].

Prophylaxies infectieuses

La substitution prophylactique en gammaglobulines intraveineuses reste d'application en cas d'hypogammaglobulinémie inférieure à 4 g/L [49]. La posologie et la fréquence sont adaptées au patient et aux habitudes du service (hebdomadaire *versus* mensuel). Il n'existe néanmoins pas d'étude dédiée à la substitution d'anticorps chez les patients en GVHDA.

Les prophylaxies anti-infectieuses doivent être maintenues et éventuellement administrées par voie parentérale en cas de troubles de l'absorption. Le choix des molécules et de leur posologie reste à la discrétion des centres. Le choix de la prophylaxie antifongique tiendra compte d'une atteinte hépatique, le cas échéant. Dans la mesure du possible, l'atelier rappelle l'intérêt d'une réintroduction et/ou de la poursuite de la prophylaxie anti-CMV par letermovir, au-delà des 100 jours post-greffe [50].

Les recommandations de vaccination ont fait récemment l'objet de publications nationales [51] et internationales [52]. Une GVH active non contrôlée, et l'utilisation prolongée d'immunosuppresseurs peuvent diminuer l'immunogénicité des vaccins inactivés : il peut être envisagé de reporter temporairement le calendrier de vaccination, selon l'évaluation du rapport entre le bénéfice potentiel immédiat apporté par la vaccination (selon la situation épidémique) et le risque de non-réponse à la vaccination.

Régénération de la muqueuse intestinale

Plusieurs molécules semblent améliorer la reconstitution de la barrière intestinale, constituant un traitement adjuvant intéressant dans les atteintes digestives basses. Parmi celles-ci :

- une étude pilote de 2017 sur vingt patients concerne le lithium, administré dans les sept jours des symptômes digestifs, à la posologie de 450 mg/jour par voie orale (objectif de lithémie entre 0,8 à 1,2 mmol/L) [53]. Cette attitude semble être bien tolérée sur le plan neuro-psychologique ;

- la place des analogues de GLP-2 est rediscutée dans une revue récente de R. Zeiser [54], comportant plusieurs molécules telles que le téduqlutide et l'apraglutide. Une étude de phase II est en cours chez les patients en GVHDA-GI stéroïdes-réfractaires (STARGAZE trial NCT04627025) ;
- l'adjonction d'uHCG/EGF (*urinary-derived human chorionic gonadotropin/epidermal growth factor*) aux thérapies standards des patients en GVHDA à haut risque (cf. critères de Minnesota, Paragraphe 3) fait l'objet d'une étude de phase II sur 22 patients. Cette médication facilement accessible et bien tolérée semble réduire la morbi-mortalité des GVHDA-GI sévères et devrait bénéficier d'études à plus large échelle [55] ;
- enfin, l'interleukine 22 (IL22) a également été avancée dans la reconstitution épithéliale et de la barrière intestinale [56]. Un dérivé de l'IL22 (rhIL-22 dimer F-652) en combinaison avec les corticoïdes, a démontré dans une étude de phase II, une amélioration de la dysbiose intestinale dans la GVHDA digestive [57].

Questions résiduelles

Y a-t-il des marqueurs prédictifs fiables de GVHDA à haut risque de résistance à la première et deuxième ligne ?

Y a-t-il intérêt à faire des associations thérapeutiques précoces pour ces GVHDA à haut risque de résistance ?

Y aura-t-il une modification du paysage des traitements de première et deuxième lignes à l'avènement des nouvelles molécules et stratégies de prophylaxie de la GVHDA ?

Y a-t-il une place au sein de la SFGM-TC pour étudier spécifiquement le devenir des patients ayant une GVHDA ruxo-résistante ?

Déclaration de liens d'intérêts : Y.C. a reçu des honoraires institutionnels pour des « advisory board » de MSD, Novartis, Incyte, BMS, Pfizer, Abbvie, Roche, Jazz, Gilead, Amgen, Astra-Zeneca, Servier, Takeda, Pierre Fabre, Medac ; des soutiens pour déplacements en congrès de MSD, Roche, Novartis, Pfizer, BMS, Gilead, Amgen, Incyte, Abbvie, Janssen, Astra-Zeneca, Jazz, Pierre Fabre, Sanofi le tout toujours via l'institution. J.C. a reçu des honoraires pour des « advisory board » de Janssen-Cilag, Takeda, JazzPharma. Et des soutiens pour déplacements en congrès de MSD, Gilead, Novartis, Janssen-Cilag, Pfizer ; Sandoz, Abbvie. Les autres auteurs ne déclarent pas de liens d'intérêts.

Remerciement : La SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leurs soutiens financiers qui ont permis la réussite de cette huitième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : ASTELLAS, BIOTEST, CELGENE, GILEAD, JAZZPHARMACEUTICAL, KEOCYT, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, NEOVII, NOVARTIS, OCTAPHARMA, PFIZER, SANOFI.

Références

- [1] Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai acute GVHD international consortium. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:4-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.09.001>.
- [2] Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009;373:1550-61. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60237-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60237-3).
- [3] Tipton R, Yakoub-Agha I. How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers. *Bull Cancer* 2016;103:5193-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.09.006>.
- [4] Souchet L, Masouridi S, Marçais A, Ibrahim A, Chauvel C, Turquet E, et al. Diagnosis, prophylaxis and therapeutic management of acute GVH: Guidelines from the SFGM-TC. *Bull Cancer* 2023;110:579-87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2022.11.001>.
- [5] Jagasia M, Perales M-A, Schroeder MA, Ali H, Shah NN, Chen Y-B, et al. Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood* 2020;135:1739-49. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020004823>.
- [6] Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2020;382:1800-10. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1917635>.
- [7] Mohty M, Holler E, Jagasia M, Jenq R, Malard F, Martin P, et al. Refractory acute graft-versus-host disease: a new working definition beyond corticosteroid refractoriness. *Blood* 2020;136:1903-6. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020007336>.
- [8] Papadimitriou JC, Cangro CB, Lustberg A, Khaled A, Nogueira J, Wiland A, et al. Histologic features of mycophenolate mofetil-related colitis: a graft-versus-host disease-like pattern. *Int J Surg Pathol* 2003;11:295-302. <http://dx.doi.org/10.1177/106689690301100406>.
- [9] Martin PJ. How I treat steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Blood* 2020;135:1630-8. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2019000960>.
- [10] Malik MN, Rafea A, Durer C, Durer S, Anwer F. Fecal calprotectin as a diagnostic and prognostic biomarker for gastrointestinal graft versus host disease: a systematic review of literature. *Cureus* 2019;11:e4143. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.4143>.
- [11] Scott AP, Henden A, Kennedy GA, Tey S-K. PET assessment of acute gastrointestinal graft versus host disease. *Bone Marrow Transplant* 2023;58:973-9. <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-023-02038-9>.
- [12] MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ. What predicts high risk acute graft-versus-host disease (GVHD) at onset?: Identification of those at highest risk by a novel acute GVHD risk score. *Br J Haematol* 2012;157:732-41. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09114.x>.
- [13] MacMillan ML, DeFor TE, Holtan SG, Rashidi A, Blazar BR, Weisdorf DJ. Validation of Minnesota acute graft-versus-host disease Risk Score. *Haematologica* 2020;105:519-24. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2019.220970>.
- [14] Levine JE, Braun TM, Harris AC, Holler E, Taylor A, Miller H, et al. A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multicenter study. *Lancet Haematol* 2015;2:e21-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(14\)00035-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(14)00035-0).
- [15] Hartwell MJ, Özbek U, Holler E, Renteria AS, Major-Monfried H, Reddy P, et al. An early-biomarker algorithm predicts lethal graft-versus-host disease and survival. *JCI Insight* 2017;2:e89798. <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.89798>.
- [16] DeFilipp Z, Kim HT, Spyrou N, Katsivelos N, Kowalyk S, Eng G, et al. The MAGIC algorithm probability predicts treatment response and long-term outcomes to second-line therapy for acute GVHD. *Blood Adv* 2024;8:3488-96. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2024012561>.
- [17] Lorenz F, Marklund S, Werner M, Palmqvist R, Wahlin BE, Wahlin A. Fecal calprotectin as a biomarker of intestinal graft versus host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Rep* 2015;5:7920. <http://dx.doi.org/10.1038/srep07920>.
- [18] Jamy O, Zeiser R, Chen Y-B. Novel developments in the prophylaxis and treatment of acute GVHD. *Blood* 2023;142:1037-46. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2023020073>.
- [19] Malard F, Holler E, Sandmaier BM, Huang H, Mohty M. Acute graft-versus-host disease. *Nat Rev Dis Primers* 2023;9:27. <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-023-00438-1>.
- [20] Malard F, Loschi M, Huynh A, Cluzeau T, Guenounou S, Legrand F, et al. Pooled allogeneic faecal microbiota MaaT013 for steroid-resistant gastrointestinal acute graft-versus-host disease: a single-arm, multicentre phase 2 trial. *EclinicalMedicine* 2023;62:102111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclim.2023.102111>.
- [21] Zhao Y, Li X, Zhou Y, Gao J, Jiao Y, Zhu B, et al. Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation for grade IV steroid refractory GI-GVHD patients: interim results from FMT2017002 trial. *Front Immunol* 2021;12:678476. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.678476>.
- [22] Qiao X, Biliński J, Wang L, Yang T, Luo R, Fu Y, et al. Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation in the treatment of graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2023;58:10-9. <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-022-01824-1>.
- [23] Drexler B, Buser A, Infanti L, Stehle G, Halter J, Holbro A. Extracorporeal photopheresis in graft-versus-host disease. *Transfus Med Hemother* 2020;47:214-25. <http://dx.doi.org/10.1159/000508169>.
- [24] Elgaz S, Kuçi Z, Kuçi S, Bönig H, Bader P. Clinical use of mesenchymal stromal cells in the treatment of acute graft-versus-host disease. *Transfus Med Hemother* 2019;46:27-34. <http://dx.doi.org/10.1159/000496809>.
- [25] North D, Chakraverty R. The road to refractory graft-versus-host disease is paved with good intentions. *J Clin Invest* 2024;134. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI177728>.
- [26] Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2020;382:1800-10. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1917635>.
- [27] Abouelnasr A, Roy J, Cohen S, Kiss T, Lachance S. Defining the role of sirolimus in the management of graft-versus-host disease: from prophylaxis to treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:12-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2012.06.020>.
- [28] Lozano M, Charry P, de Pablo-Miró M, Salas M-Q, Martínez C, Suárez-Lledó M, et al. Role of extracorporeal photopheresis in the management of acute and chronic graft versus disease: current status. *Bone Marrow Transplant* 2024;59:1209-14. <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-024-02360-w>.
- [29] Furlong T, Martin P, Flowers MED, Carnevale-Schianca F, Yatscoff R, Chauncey T, et al. Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:739-48. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2009.76>.
- [30] Kelly K, Bloor AJC, Griffin JE, Radia R, Yeung DT, Rasko JE. Two-year safety outcomes of iPS cell-derived mesenchymal stromal cells in acute steroid-resistant graft-versus-host disease. *Nat Med* 2024;30:1556-8. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-024-02990-z>.
- [31] Keklik M, Deveci B, Celik S, Deniz K, Gonen ZB, Zarsarsiz G, et al. Safety and efficacy of mesenchymal stromal cell therapy for multi-drug-resistant acute and late-acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2023;102:1537-47. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-023-05216-3>.

- [32] Elgaz S, Kuçi Z, Kuçi S, Bönig H, Bader P. Clinical use of mesenchymal stromal cells in the treatment of acute graft-versus-host disease. *Transfus Med Hemother* 2019;46:27-34. <http://dx.doi.org/10.1159/000496809>.
- [33] Weber D, Meedt E, Poeck H, Thiele-Orberg E, Hiergeist A, Gessner A, et al. Fecal microbiota transfer in acute graft-versus-host disease following allogeneic stem cell transplantation. *Visc Med* 2024;40:1-6. <http://dx.doi.org/10.1159/000538303>.
- [34] Ganetsky A, Frey NV, Hexner EO, Loren AW, Gill SI, Luger SM, et al. Tocilizumab for the treatment of severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease of the lower gastrointestinal tract. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:212-7. <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-018-0236-z>.
- [35] Mo X-D, Hong S-D, Zhao Y-L, Jiang E-L, Chen J, Xu Y, et al. Basiliximab for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a real-world analysis. *Am J Hematol* 2022;97:458-69. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.26475>.
- [36] Funke VAM, de Medeiros CR, Setúbal DC, Ruiz J, Bitencourt MA, Bonfim CM, et al. Therapy for severe refractory acute graft-versus-host disease with basiliximab, a selective interleukin-2 receptor antagonist. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:961-5. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1705306>.
- [37] de Lavallade H, Mohty M, Faucher C, Fürst S, El-Cheikh J, Blaise D. Low-dose methotrexate as salvage therapy for refractory graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:1438-40.
- [38] De Jong CN, Saes L, Klerk CPW, Van der Klift M, Cornelissen JJ, Broers AEC. Etanercept for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a single center experience. *PLoS One* 2017;12:e0187184. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0187184>.
- [39] Patriarca F, Sperotto A, Damiani D, Morreale G, Bonifazi F, Olivieri A, et al. Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Haematologica* 2004;89:1352-9.
- [40] Fløisand Y, Schroeder MA, Chevallier P, Sell-eslag D, Devine S, Renteria AS, et al. A phase 2a randomized clinical trial of intravenous vedolizumab for the treatment of steroid-refractory intestinal acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2021;56:2477-88. <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-021-01356-0>.
- [41] Li AC-W, Dong C, Tay S-T, Ananthakrishnan A, Ma KS-K. Vedolizumab for acute gastrointestinal graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2022;13:1025350. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.1025350>.
- [42] Ragon BK, Mehta RS, Gulbis AM, Saliba RM, Chen J, Rondon G, et al. Pentostatin therapy for steroid-refractory acute graft versus host disease: identifying those who may benefit. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:315-25. <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-017-0034-z>.
- [43] Martínez C, Solano C, Ferrá C, Sampol A, Valcárcel D, Pérez-Simón JA. Alemtuzumab as treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: results of a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:639-42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.01.014>.
- [44] Magenau JM, Goldstein SC, Peltier D, Soiffer RJ, Braun T, Pawarode A, et al. $\alpha(1)$ -Antitrypsin infusion for treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood* 2018;131:1372-9. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-11-815746>.
- [45] de Berranger E, Charbonnier A, Davy E, Dendoncker C, Denis V, Desmier D, et al. Management of patients developing acute gastro-intestinal graft-versus-host-disease: guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Bull Cancer* 2021;108: S30-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.01.013>.
- [46] Guidez S, Coiteux V, Gerard R, Dulery R, Magro L, Yakoub-Agha I, et al. Ileostomy as a treatment option in patients with refractory acute gastro-intestinal graft versus host disease. *Blood* 2014;124:5869. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V124.21.5869.5869>.
- [47] Khodr J, Zerbib P, Rogosnitzky M, Magro L, Truant S, Yakoub-Agha I, et al. Diverting enterostomy improves overall survival of patients with severe steroid-refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease. *Ann Surg* 2021;274:773-9. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000005131>.
- [48] Turki AT, Bayraktar E, Basu O, Benkö T, Yi J-H, Kehrmann J, et al. Ileostomy for steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. *Ann Hematol* 2019;98:2407-19. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-019-03754-3>.
- [49] Chai K, Wood E, Estcourt L, Csenar M, Iannizzi C, Monsef I, et al. Immunoglobulin replacement to prevent infections in people with haematological malignancies and haematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2024CD015719. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD015719>.
- [50] Russo D, Schmitt M, Pilorge S, Stelljes M, Kawakita T, Teal VL, et al. Efficacy and safety of extended duration letermovir prophylaxis in recipients of haematopoietic stem-cell transplantation at risk of cytomegalovirus infection: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2024;11:e127-35. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00344-Z](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00344-Z).
- [51] Conrad A, Beguin Y, Guenounou S, Le Bourgeois A, Ménard A-L, Rialland F, et al. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Bull Cancer* 2024;111:S40-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2023.05.007>.
- [52] Kamboj M, Bohlke K, Baptiste DM, Dunleavy K, Fueger A, Jones L, et al. Vaccination of adults with cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2024;42:1699-721. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.24.00032>.
- [53] Steinbach G, Hockenbery DM, Huls G, Furlong T, Myerson D, Loeb KR, et al. Pilot study of lithium to restore intestinal barrier function in severe graft-versus-host disease. *PLoS One* 2017;12:e0183284. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0183284>.
- [54] Zeiser R, Chen Y-B, Youssef NN, Ayuk F. Pathophysiology of gastrointestinal acute graft-versus-host disease and the potential role of glucagon-like peptide 2. *Br J Haematol* 2023;201:620-7. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.18778>.
- [55] Holtan SG, Hoischen A, Cao Q, Ustun C, Betts BC, Jurdi NE, et al. Phase II, open-label clinical trial of urinary-derived human chorionic gonadotropin/epidermal growth factor for life-threatening acute graft-versus-host disease. *Transplant Cell Ther* 2023;29:509.e1-e8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtct.2023.05.021>.
- [56] Lindemans CA, Calafiore M, Mertelsmann AM, O'Connor MH, Dudakov JA, Jenq RR, et al. Interleukin-22 promotes intestinal-stem-cell-mediated epithelial regeneration. *Nature* 2015;528:560-4. <http://dx.doi.org/10.1038/nature16460>.
- [57] Ponce DM, Alousi AM, Nakamura R, Slingerland J, Calafiore M, Sandhu KS, et al. A phase 2 study of interleukin-22 and systemic corticosteroids as initial treatment for acute GVHD of the lower GI tract. *Blood* 2023;141:1389-401. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2021015111>.