



HAL
open science

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)

Eva de Berranger, Amandine Charbonnier, Elise Davy, Caroline Dendonker, Virginie Denis, Deborah Desmier, Carole Farrugia, Sarah Guenounou, Yoann Guilbert, Edgar Jost, et al.

► To cite this version:

Eva de Berranger, Amandine Charbonnier, Elise Davy, Caroline Dendonker, Virginie Denis, 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). Bulletin du Cancer, 2021, Bulletin du Cancer, 10.1016/j.bulcan.2021.01.013 . hal-04488141

HAL Id: hal-04488141

<https://hal.univ-lille.fr/hal-04488141v1>

Submitted on 22 Jul 2024

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Prise en charge de la GVH digestive aiguë : Recommandations de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)

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)

Eva de Berranger^{1*}, Amandine Charbonnier², Elise Davy³, Caroline Dendoncker⁴, Virginie Denis⁵, Déborah Desmier⁶, Carole Farrugia⁷, Sarah Guenounou⁸, Yoann Guilbert⁹, Edgar Jost¹⁰, Alexandra L'hostette¹¹, Fanny Rialland¹², Sophie Taque¹³, Nabil Yafour¹⁴, David Seguy¹⁵, Ibrahim Yakoub Agha¹⁶

Affiliations :

- 1) Service d'hématologie pédiatrique, CHU de Lille, avenue Eugène Avinée, 59037 Lille cedex, France,
- 2) Amandine Charbonnier, Hématologie clinique et thérapie cellulaire, CHU Amiens, Groupe hospitalier Amiens Sud, 80034, Amiens Cedex 1, France
- 3) Élise Davy, Unité protégée, Hématologie, CHU Angers, 4 Rue Larrey, 49100, Angers, France,
- 4) Caroline Dendoncker, CHU de Lille service Nutrition, avenue Oscar Lambret, 59000, Lille, France,
- 5) Virginie Denis, Service d'onco-hématologie pédiatrie, CHU de Rouen, 1 rue de Germont, 76000, Rouen, France,
- 6) Déborah Desmier, Onco-Hématologie clinique et thérapie cellulaire, CHU de Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86000, Poitiers, France
- 7) Carole Farrugia, Service onco-hématologie, CHU Montpellier St Eloi, 80 Avenue Augustin Fliche, 34000, Montpellier, France
- 8) Sarah Guenounou, Service d'Hématologie, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, 1 avenue Irène Joliot Curie, 31000, Toulouse, France
- 9) Yoann Guilbert, Institut Paoli Calmettes, 232 Boulevard de Sainte Marguerite, 13009, Marseille, France
- 10) Edgar Jost, University Hospital RWTH Aachen, Pauwelsstraße 30, 52074, Aix La Chapelle, Allemagne
- 11) Alexandra L'hostette, Service onco-hématologie pédiatrique, CHU ADV Montpellier, 371 avenue du doyen Gaston Guiraud, 34000, Montpellier, France
- 12) Fanny Rialland, Service d'onco-hématologie pédiatrique, HME, 7 quai Moncoussu, 44093, Nantes cedex 01, France
- 13) Sophie Taque, Département de Pédiatrie, CHU Rennes, 16 Boulevard de Bulgarie, 35000, Rennes, France
- 14) Nabil Yafour, Service d'hématologie et de Thérapie Cellulaire, Établissement hospitalier et universitaire 1^{er} novembre 1954, BP 4166, 31000 Ibn Rochd, Oran, Algérie ; Université d'Oran 1, Ahmed Ben Bella, faculté de médecine, Oran, Algérie
- 15) David Séguy, Service Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition, CHU de Lille, LIRIC, Inserm U995, Université de Lille, 59000, Lille
- 16) Ibrahim Yakoub-Agha, CHU de Lille, INSERM U1286, Infinite, Université de Lille, 59000, Lille, France

Auteur correspondant : Eva de Berranger

Service d'hématologie pédiatrique, CHU de Lille, avenue Eugène Avinée, 59037 Lille Cedex, France
eva.deberranger@chru-lille.fr

Résumé

La maladie du greffon contre l'hôte (GVH) est la complication la plus fréquente après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dont la fréquence varie entre 30 % et 50 %. La GVH est la principale cause de décès non liés à la rechute et une cause de mortalité précoce. La GVH digestive se traduit par des manifestations digestives qui impliquent l'intestin grêle et le colon. Le patient peut alors présenter des diarrhées, des hémorragies intestinales, des douleurs intestinales mais aussi des signes cliniques comme des nausées et des vomissements pouvant conduire à une anorexie. La GVH digestive favorise la dénutrition ainsi que des pertes importantes en vitamines et oligo-éléments. En cas de diarrhée isolée, le diagnostic différentiel n'est pas aisé entre une GVH digestive, infection ou intolérance médicamenteuse. Les corticostéroïdes avec ou sans inhibiteurs de la calcineurine représentent le traitement de choix en première ligne. Toutefois, il n'existe pas de consensus sur le traitement de rattrapage de deuxième ligne en cas de GVH digestive cortico résistante. L'évaluation de l'état nutritionnel précoce permettrait également de lutter contre la dénutrition, qui est un facteur de risque indépendant de mortalité. Dans cet atelier, nous nous sommes focalisés sur la prise en charge des patients allogreffés présentant une GVH digestive, en particulier, corticorésistante.

Mots clés : GVH digestive, cortico-résistance, alimentation, nutrition, allo-SCH

Abstract

Graft-versus-host disease (GVHD) is the most common complication after allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) with a frequency range of 30% to 50%. GVH is the leading cause of non-relapse-related deaths and a cause early mortality. Gastro-intestinal (GI) GVH results in digestive manifestations that involve the small intestine and the colon. The patient may then have diarrhea, intestinal bleeding, abdominal pain but also clinical signs such as nausea and vomiting may lead to anorexia. GI-GVHD promotes undernutrition as well as significant losses of vitamins and trace elements. In the case of post-transplant diarrhea, differential diagnosis can include GI-GVHD, infection and drug toxicity. Although, corticosteroids w/wo calcineurin inhibitors represent the standard of care in first line treatment, there is no consensus regarding salvage therapy in case of corticoreistant GI-GVH. In addition, assessment of early nutritional status would help combating undernutrition, which is an independent risk factor for mortality in patients with GI-GVHD. In this workshop of the Fancophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) we focused on the management of patients developing GI-GVHD following allo-HCT.

Key words: Gastro-intestinal GVHD, cortico resistance, nutrition, alimentation, allo-HCT

Questions posées

- Quelles sont les explorations recommandées afin d'établir le diagnostic et évaluer le traitement ?

Quelles sont les recommandations concernant l'alimentation et l'évaluation nutritionnelle au cours de la GVH digestive ?

- Y a-t-il des traitements symptomatiques efficaces, recommandés ?

- Face à une GVH digestive corticorésistante, quels sont les traitements de seconde ligne recommandés ?

- Y a-t-il intérêt d'une décontamination digestive ? Si tel est le cas, laquelle ?

Etat actuel de la question

Concernant la stadification

La GVH digestive est définie en cas d'atteinte digestive haute par l'absence ou la présence de nausées persistantes, vomissements et anorexie et en cas d'atteinte digestive basse par le volume de selles et la présence de douleurs abdominales avec présence ou absence d'iléus ou des selles extrêmement sanglantes.(1) Tableau 1 (2)

Cependant le volume de selles n'est pas une mesure idéale du fait d'une quantité incertaine de mélange avec l'urine, d'une mesure incomplète et de variations quotidiennes élevées dues à des facteurs étrangers (prises orales, effets des médicaments anti-diarrhéiques, narcotiques, magnésium oral). De plus cette mesure est difficilement réalisable en ambulatoire.

Enfin, il existe des facteurs confondants comme les effets secondaires du type de conditionnement pré-greffe, les infections...

La limite supérieure de la normale chez l'adulte est de 200 mL / jour

Concernant les explorations

Les principales explorations réalisées vont être une fibroscopie, rectoscopie ou coloscopie avec biopsies. La question est au rendement de leur réalisation et leur association. Certaines équipes préconisent également la réalisation de transit du grêle ou l'endoscopie par vidéo-capsule.(3)

Certains centres ont tendance à utiliser des biomarqueurs simples à réaliser tel que le dosage de la citrulline pour refléter l'état de la masse entérocytaire fonctionnelle (capacité d'absorption du grêle).(4-9) Elle est fabriquée par les entérocytes. Plus elle est basse, plus les entérocytes sont lésés. Les patients ayant un dosage bas < 20 micromol/L à J-30 seraient à risque de développement de GVH grade 3-4.(6,7) Les patients ayant une GVH digestive avec citrulline basse (< 10 micromol/L) auraient une GVH de grade plus sévère.(8) Il faut, cependant, se méfier d'un dosage normal ou haut lors d'une insuffisance rénale, car la citrulline a une élimination rénale.

Concernant l'alimentation

Il n'existe pas de consensus en termes de support nutritionnel. La nutrition entérale (NE) pendant la greffe permettrait de diminuer le risque de la maladie de greffon contre l'hôte (GVH) digestive. La GVH digestive favorise la dénutrition protéino-énergétique et des pertes importantes en vitamines et oligo-éléments, d'où l'intérêt d'une évaluation nutritionnelle systématique.

Dix-neuf centres sur 32 ont répondu au questionnaire envoyé par la SFGM-TC en vue de préparer cet atelier. Une grande majorité (84,2%) donnent des consignes d'alimentation au décours du diagnostic de GVH digestive mais avec une disparité entre les différents centres. Quelle est la place de l'alimentation plaisir ? Quel est l'intérêt d'une alimentation pauvre en sucre et en sel ? Faut-il un protocole de réalimentation ?

Lorsqu'un support nutritionnel est mis en place, il comporte (nutrition entérale NE ou nutrition parentérale NP) :

NE+NP : 52.6%

NP : 42.1%

NE : 5.3%

Dans la plupart des centres, le patient est mis à jeun et une nutrition parentérale est initiée. Le recours à la nutrition entérale dépend de l'état nutritionnel du patient et de l'évolution de la GVH digestive.

La reprise de l'alimentation orale dépend de la quantité de selles et de la symptomatologie.

Lorsque des consignes alimentaires sont données, elles sont très variables :

Alimentation pauvre en résidu : 33%

Alimentation pauvre en résidu et en lactose : 22%

Alimentation pauvre en résidu, en lactose et sans gluten : 22%

Alimentation pauvre en sel et en sucre : 6.3%

Autre 39%

Certains établissements proposent une réalimentation en plusieurs étapes pour aboutir à une alimentation « épargne digestive », limitée en fibres.

Concernant les traitements symptomatiques :

Quelle est la place du repos digestif ? A partir de quand et pendant combien de temps ?

Quels sont les traitements associés inhibiteurs de la pompe à protons, ralentisseurs du transit ?

Place de supplémentation en Immunoglobulines, albumine ?

Place des collecteurs rectaux ?

Concernant les traitements de seconde ligne

Il n'y a pas de consensus dans les traitements de seconde ligne de la GVH digestive réfractaire.

Concernant l'antibioprophylaxie

Plus que l'antibioprophylaxie, la décontamination digestive reste utilisée par certaines équipes

Méthodologi suivi

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC.(10)

Une revue de la littérature a été effectuée par sous-groupe de travail.

Une enquête auprès des différents centres greffeurs a été effectuée par le sous-groupe « alimentation » afin de connaître les habitudes de centres et essayer d'en tirer des recommandations.

Un avis d'expert a été sollicité en gastroentérologie et nutrition.

Rcommandations d l'atli

Explorations recommandées

En parallèle du traitement de la GVH digestive, il est nécessaire d'exclure une autre cause pouvant expliquer la persistance des diarrhées comme une infection bactérienne (*Clostridium difficile*) ou virale (CMV, Adénovirus), une colite induite par le mycophénolate mofetil (MMF), exacerbation d'une maladie inflammatoire du tube digestif préexistante. (11)

Pour avancer dans le diagnostic différentiel et pour pouvoir mieux juger de la sévérité de la GVH du tube digestif, il peut s'avérer utile voire indispensable, en cas de GVH digestive isolée, de faire des biopsies soit par une gastroscopie et recto-sigmoïdoscopie soit par une coloscopie y compris l'iléon terminal en fonction de la localisation principale des symptômes.

La fibroscopie associée à la rectoscopie a un rendement entre 94 et 97%.(12,13) Cependant, les lésions n'ont pas forcément de spécificité.

La répétition de ces examens n'a d'intérêt que lors de symptomatologie résistante ou récurrente. Le but est alors de mettre en évidence une persistance de la GVH, colite infectieuse, surinfection ou des complications sténosantes notamment pouvant nécessiter une intervention chirurgicale. (13,14)

L'imagerie (scanner) n'a pas d'intérêt pour le diagnostic différentiel et peut être faussement rassurante.

Il n'y a pas de consensus sur l'utilisation des biomarqueurs à l'heure actuelle.

L'alimentation au cours de la GVH digestive

Evaluation de la dénutrition (15-17)

L'évaluation de l'état nutritionnel doit être faite précocement. Les critères de dénutrition ont été définis dans les ateliers d'harmonisation de pratiques en 2016, tenant compte de la perte de poids, IMC, circonférence brachiale...

Le choix du support nutritionnel

Le maintien de l'état nutritionnel du patient est essentiel. Un support nutritionnel doit être mis en place à adapter en fonction du volume des selles et de la tolérance digestive (figure 1).(17)

La reprise alimentaire se fera par étape (tableau 2). Lorsque cela est possible, l'alimentation plaisir garde toute sa place. En ce sens, elle ne sera pas strictement limitée en sel et en sucre mais des recommandations seront données aux patients en cas d'apparition d'hypertension, ou d'œdèmes.

En cas de dénutrition et nécessité de poursuivre une nutrition entérale prolongée, la gastrostomie pourra être discutée.

Outre l'alimentation, il ne faut pas oublier la supplémentation en : (17)

- Vitamine D (1000 à 1200 unités/j)
- Une supplémentation sera faite avec des solutions polyvitaminiques per os ou IV et oligoéléments, de façon quotidienne.

Les traitements symptomatiques (18-21)

Le traitement d'une GVH digestive nécessite souvent une hospitalisation avec une hydratation intraveineuse, une alimentation parentérale et une prophylaxie antifongique. Les traitements devront être administrés par voie intraveineuse préférentiellement afin de s'assurer de leur absorption.

Le repos digestif doit être préconisé lors des GVH digestives de grade 3-4 avec un support nutritionnel parentéral. Dès l'amélioration des symptômes la reprise d'une alimentation orale et/ou entérale devra être favorisée (figure 1 et tableau 2).

Les antidiarrhéiques ayant une faible efficacité les antisécrétoires pourront être utilisés à des doses plus élevées. Les inhibiteurs de la pompe seront préconisés lors de l'administration d'une corticothérapie et devant des vomissements répétés.

En cas de diarrhées sanglantes ou de douleurs sévères, perfusion d'ocréotide (Sandostatine®), 1500µg/j en IVC ou en SC sur 7 jours chez l'adulte et à revoir au cas par cas chez l'enfant.

Les ateliers d'harmonisations des pratiques ont déjà proposé en 2017, les corticoïdes topiques (beclométasone et budésonide), dans le cadre de la GVH chronique, mais certains centres les utilisent également en GVH aiguë.(21)

Les patients atteints de GVH digestive sous immunosuppresseurs sont particulièrement à risque infectieux. En ce sens, ils nécessitent une supplémentation en immunoglobulines intraveineuses en accord avec les recommandations nationales et internationales (gammaglobulines < 4g/L).

De plus, la supplémentation en albumine n'est pas à réaliser de façon systématique mais peut être utile chez les patients ayant une hypoalbuminémie avec œdèmes. Par analogie avec les syndromes néphrotiques, l'utilisation de diurétique devra s'orienter vers la spironolactone et limiter les diurétiques de l'anse.

L'utilisation de collecteurs rectaux peut être très efficace mais devra avoir une utilisation limitée chez les patients thrombopéniques du fait de risque d'ulcérations au pourtour du ballonnet. Ces dispositifs ne sont pas disponibles en pédiatrie.

Traitements de seconde ligne

Le traitement de première ligne de la GVH consiste dans l'administration de cortisone. Une GVH est définie comme étant réfractaire aux stéroïdes si : (22,23)

- Pas de réponse à ce traitement au bout de 3-5 jours
- Réponse incomplète après 7-14 jours
- Nouvelle aggravation après réduction de la dose de stéroïdes (stéroïde dépendante)

Dans toutes ces situations, un traitement de 2^{ème} ligne est indiqué. Le pronostic d'une GVH réfractaire aux stéroïdes est très mauvais avec une mortalité allant jusqu'à 80 %.(24)

Il n'y a pas de traitement standard de la GVH intestinale réfractaire aux stéroïdes et beaucoup de stratégies très variées ont été explorées.(25,26) Le tableau 3 résume les différentes méthodes thérapeutiques publiées dans la littérature mais sans distinction en fonction de la localisation de la GVH. Toutefois, le ruxolitinib est le seul médicament ayant une AMM aux Etats Unis dans la GVH aiguë cortico-résistante chez l'adulte. Une demande d'autorisation sera prochainement déposée par l'industriel à l'agence européenne du médicament (EMA). Des protocoles pour son utilisation chez l'enfant sont en cours en Europe.

Dans la situation particulière de la GVH digestive, il faut tenir compte du fait que le patient n'est pas toujours capable de prendre une médication par voie orale pour des raisons de nausées, de crampes abdominales ou de diarrhées induites par la prise du médicament. En plus, l'absorption de la substance ne peut pas être garantie par le tube digestif inflammé, avec une muqueuse peu fonctionnelle. Il faut donc mesurer le taux sérique des médicaments à chaque fois cela est possible.

Dans le choix du traitement, il faut tenir compte d'autres facteurs spécifiques au patient comme :

- une réactivation concomitante du CMV ou d'autres virus qui peut s'aggraver par des médicaments immunosuppresseurs
- la nécessité d'une administration par voie intraveineuse en cas de malabsorption
- de l'atteinte concomitante cutanée ou hépatique (métabolisation hépatique)
- du niveau de l'atteinte dominante du tube digestif, plutôt gastrique ou plutôt colique

Selon des séries publiées, les traitements les plus souvent utilisés sont:(27)

- le ruxolitinib (28)
- le MMF (29)
- le sirolimus (30)
- la photophorèse extra-corporelle (31)
- l'étanercept (32,33)

Vu les taux de réponse incertains de chacun de ces traitements, une stratégie avec des essais successifs de plusieurs de ces options jusqu'à l'obtention d'une réponse trouve souvent son application.(34) Mais en cas de résistances aux différentes lignes de traitement, il est conseillé de ne pas cumuler les différentes thérapeutiques. Des combinaisons de plusieurs de ces options ont aussi été proposées tacrolimus plus un inhibiteur de mTOR, inolumumab plus etanercept mais sans bénéfice prouvé.(36,37) Les cellules stromales mésenchymateuses sont en cours d'évaluation et ne sont disponibles en France qu'en ATU. (38)

Questions résiduelles

- Intérêt transplantation fécale ? (39) Des études sont en cours, quelle voie d'administration rectale ou naso-jéjunale ?
- Intérêt de l'iléostomie ?
- Quelle serait l'intérêt des fibres avec le butyrate (étude 4)?
- Quelle est la place des biomarqueurs notamment la citrulline? Leur faisabilité ?
- Les antibiothérapies antérieures influencent le microbiote mais y a-t-il intérêt d'une décontamination digestive ? Si tel est le cas, laquelle. (35, 36)
- Intérêt du vedolizumab ? (44,45)

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt

Remerciements

La SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leurs soutiens financiers qui ont permis la réussite de cette onzième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : ACCORD, AMGEN, ASTELLAS, BIOTEST, BLUEBIRDBIO, INCYTE, JAZZ PHARMACEUTICALS, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, SANOFI GENZYME.

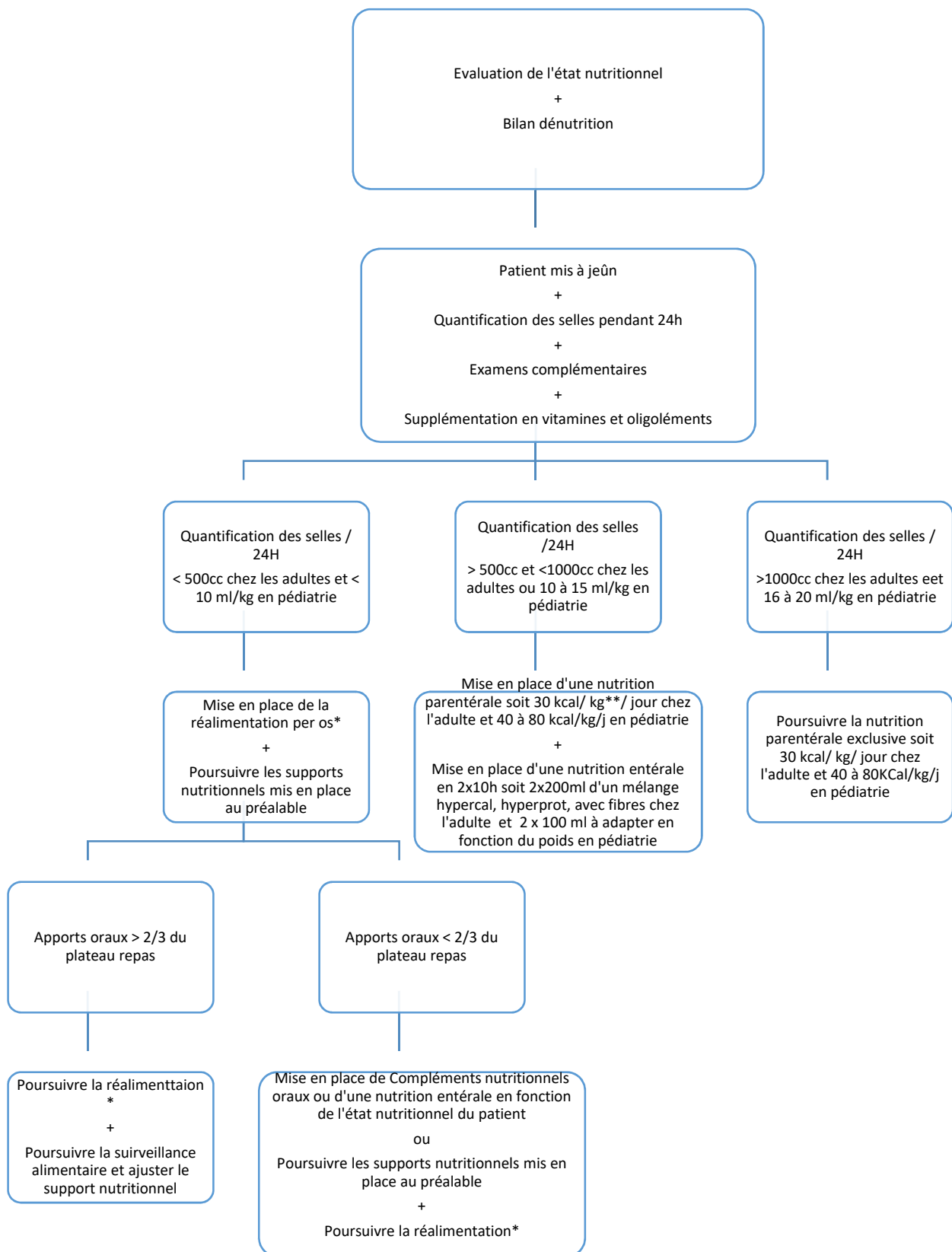
Références

1. Steven Naymagon, Leonard Naymagon, Serre-Yu Wong, Huaibin Mabel Ko, Anne Renteria, John Levine, Jean-Frederic Colombel, and James Ferrara. Acute graft-versus-host disease of the gut: considerations for the gastroenterologist. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. dec 2017; 14(12):711-26.
2. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995; 15:825-828.
3. Yakoub-Agha I, Maunoury V, Wacrenier A, Couignoux S, Depil S, Desreumaux P, et al. Impact of Small Bowel Exploration Using Video-Capsule Endoscopy in the Management of Acute Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Transplantation*. déc 2004;78(11):1697–1701.
4. Gosselin KB, Feldman HA, Sonis AL, Bechard LJ, Kellogg MD, Gura K, et al. Serum citrulline as a biomarker of gastrointestinal function during hematopoietic cell transplantation (HCT) in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. juin 2014;58(6):709-14.
5. Vokurka S, Svoboda T, Rajdl D, Sedláčková T, Racek J, Koza V, et al. Serum citrulline levels as a marker of enterocyte function in patients after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation – a pilot study. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 1 févr 2013;19:81-5.
6. Rashidi A, Shanley R, Holtan SG, MacMillan ML, Blazar BR, Khoruts A, et al. Pretransplant Serum Citrulline Predicts Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2018;24(11):2190-6.
7. Hueso T, Coiteux V, Joncquel Chevalier Curt M, Labreuche J, Jouault T, Yakoub-Agha I, et al. Citrulline and Monocyte-Derived Macrophage Reactivity before Conditioning Predict Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juin 2017;23(6):913-21.
8. Hueso T, Gauthier J, Joncquel Chevalier-Curt M, Magro L, Coiteux V, Dulery R, et al. Association Between Low Plasma Level of Citrulline Before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation and Severe Gastrointestinal Graft vs Host Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2018;16(6):908-917.e2.
9. Hueso T, Ekpe K, Mayeur C, Gatse A, Curt MJ-C, Gricourt G, et al. Impact and consequences of intensive chemotherapy on intestinal barrier and microbiota in acute myeloid leukemia: the role of mucosal strengthening. *Gut Microbes*. 9 nov 2020;12(1):1800897.
10. Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers]. *Bull Cancer (Paris)*. nov 2016;103(11S):S193-7.
11. Shimada M, Onizuka M, Machida S, Suzuki R, Kojima M, Miyamura K, et al. Association of autoimmune disease-related gene polymorphisms with chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. nov 2007;139(3):458-63.

12. Mårtensson T, Szakos A, Mellgren K, Toporski J, Arvidson J, Casswall TH, et al. Choice of Endoscopic Procedure in Children With Clinically Suspected Gastrointestinal Graft-versus-host Disease: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mai 2018;66(5):744-50.
13. Altun R, Gokmen A, Tek I, Soydan E, Kurt Yuksel M. Endoscopic evaluation of acute intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Turk J Gastroenterol.* 22 juill 2016;27(4):312-6.
14. Ohwada S, Iida T, Hirayama D, Sudo G, Kubo T, Nojima M, et al. Clinicopathological comparison between acute gastrointestinal-graft-versus-host disease and infectious colitis in patients after hematopoietic stem cell transplantation. Palaniyandi S, éditeur. *PLOS ONE.* 30 juill 2018;13(7):e0200627.
15. Bay J-O, Dendoncker C, Angeli M, Biot T, Chikhi M, Combal C, et al. [Nutritional management for patients hospitalized during allogeneic stem cell transplantation: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer (Paris).* nov 2016;103(11S):S201-6.
16. Jacobsohn DA, Margolis J, Doherty J, Anders V, Vogelsang GB. Weight loss and malnutrition in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* févr 2002;29(3):231-6.
17. van der Meij BS, de Graaf P, Wierdsma NJ, Langius J a. E, Janssen JJWM, van Leeuwen P a. M, et al. Nutritional support in patients with GVHD of the digestive tract: state of the art. *Bone Marrow Transplant.* avr 2013;48(4):474-82.
18. Magro L, Forcade E, Giraud C, Granata A, Parquet N, Rohrllich P-S, et al. [Management of the chronic graft versus host disease: Guidelines from the Francophone society of bone marrow transplantation and cellular therapies (SFGM-TC)]. *Bull Cancer (Paris).* déc 2017;104(12S):S145-68.
19. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers MED, Gea-Banacloche JC, Halter JP, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* juill 2015;21(7):1167-87.
20. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* janv 2011;17(1):1-17.
21. Hockenbery DM. Oral beclomethasone dipropionate in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Expert Rev Clin Immunol.* sept 2007;3(5):695-700.
22. Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD. *Blood.* 15 mai 2007;109(10):4119-26.
23. Bacigalupo A. Management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* avr 2007;137(2):87-98.

24. Rashidi A, DeFor TE, Holtan SG, Blazar BR, Weisdorf DJ, MacMillan ML. Outcomes and Predictors of Response in Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 17 juill 2019;
25. Jagasia M, Greinix H, Robin M, Das-Gupta E, Jacobs R, Savani BN, et al. Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GVHD: a multicenter comparative analysis. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juill 2013;19(7):1129-33.
26. Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. août 2012;18(8):1150-63.
27. Wolff D, Hilgendorf I, Wagner-Drouet E, Jedlickova Z, Ayuk F, Zeiser R, et al. Changes in Immunosuppressive Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease: Comparison of 2 Surveys within Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juill 2019;25(7):1450-5.
28. Jagasia M, Zeiser R, Arbushites M, Delaite P, Gadbow B, Bubnoff N von. Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials. *Immunotherapy*. 2018;10(5):391-402.
29. Xhaard A, Rocha V, Bueno B, de Latour RP, Lenglet J, Petropoulou A, et al. Steroid-refractory acute GVHD: lack of long-term improved survival using new generation anticytokine treatment. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mars 2012;18(3):406-13.
30. Xhaard A, Launay M, Sicre de Fontbrune F, Michonneau D, Sutra Del Galy A, Coman T, et al. A monocentric study of steroid-refractory acute graft-versus-host disease treatment with tacrolimus and mTOR inhibitor. *Bone Marrow Transplant*. 14 août 2019;
31. Worel N, Lehner E, Führer H, Kalhs P, Rabitsch W, Mitterbauer M, et al. Extracorporeal photopheresis as second-line therapy for patients with acute graft-versus-host disease: does the number of cells treated matter? *Transfusion (Paris)*. 2018;58(4):1045-53.
32. Faraci M, Calevo MG, Giardino S, Leoni M, Ricci E, Castagnola E, et al. Etanercept as Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease in Pediatric Patients. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):743-8.
33. Wolff D, Ayuk F, Elmaagacli A, Bertz H, Lawitschka A, Schleuning M, et al. Current practice in diagnosis and treatment of acute graft-versus-host disease: results from a survey among German-Austrian-Swiss hematopoietic stem cell transplant centers. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mai 2013;19(5):767-76.
34. Alsuliman T, Magro L, Coiteux V, Gauthier J, Srour M, Lionet A, et al. The concurrent administration of imatinib with extracorporeal photopheresis leads to complete and

- durable responses in patients with refractory sclerotic type chronic graft-versus-host disease. *Curr Res Transl Med.* 1 avr 2020;68(2):71-6.
35. Fredricks David N.
36. Tan Y, Xiao H, Wu D, Luo Y, Lan J, Liu Q, et al. Combining therapeutic antibodies using basiliximab and etanercept for severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A multi-center prospective study. *Oncoimmunology.* 2017;6(3):e1277307.
37. van Groningen LFJ, Liefferink AM, de Haan AFJ, Schaap NPM, Donnelly JP, Blijlevens NMA, et al. Combination Therapy with Inolimomab and Etanercept for Severe Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* janv 2016;22(1):179-82.
38. Elgaz S, Kuçi Z, Kuçi S, Böniç H, Bader P. Clinical Use of Mesenchymal Stromal Cells in the Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease. *Transfus Med Hemotherapy Off Organ Dtsch Ges Transfusionsmedizin Immunhamatologie.* févr 2019;46(1):27-34.
39. Holler E, Butzhammer P, Schmid K, Hundsrucker C, Koestler J, Peter K, et al. Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* mai 2014;20(5):640-5.
40. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Davies SM, DeFor TE, Burns LJ, Ramsay NKC, et al. Early antithymocyte globulin therapy improves survival in patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1 janv 2002;8(1):40-6.
41. Nygaard M, Karlsmark T, Smedegaard N, Schjødt I, Friis LS, Petersen S, et al. Experience with the Use of Infliximab and/or Extracorporeal Photopheresis in Steroid-Refractory Acute Graft Versus Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 1 mars 2018;24(3):S194.
42. Pentostatine pour le traitement de la GVH aiguë réfractaire aux stéroïdes: analyse rétrospective monocentrique. <https://fre.bioconus.com/pentostatin-treatment-steroid-refractory-acute-gvhd-retrospective-single-center-analysis-307195>
43. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol [Internet].* 2018 [cité 15 oct 2020];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.01459/ful>
44. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. GEMINI 1 Study Group. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):699-710.
45. Novak G, Hindryckx P, Khanna R, Jairath V, Feagan BG. The safety of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Apr;16(4):501-507.



* Cf tableau 1 ** selon poids idéal

Figure 1 Adaptation du support nutritionnel en fonction du degré de GVH digestive

Tableau 1 GVH aiguë stade et grade

	Extension par organe		
	Peau	Foie	Tube digestif
<i>Stade</i>			
1	Rash sur <25% de la peau	Bilirubine 2–3 mg/dl	Diarrhées >500 ml/jour ou nausées persistantes
2	Rash sur 25–50% de la peau	Bilirubine 3–6 mg/dl	Diarrhées >1000 ml/jour
3	Rash sur >50% de la peau	Bilirubine 6–15 mg/dl	Diarrhées >1500 ml/jour
4	Erythème généralisé avec lésions bulleuses	Bilirubine >15 mg/dl	Douleurs abdominales sévères avec ou sans iléus
<i>Grade</i>			
I	Stade 1–2	Sans atteinte	Sans atteinte
II	Stade 3	Stade 1	Stade 1
III	Stade 1–3	Stade 2–3	Stade 2–4
IV	Stade 4	Stade 4	–

Tableau 2 Conseils de réalimentation

Symptômes GVH digestive	Nutrition parentérale	Nutrition entérale	Alimentation orale
<p>Diarrhées > 1L/24h ou > 20ml/kg/24h si < 50kg</p> <p>+ douleurs abdominales</p> <p>+ nausées ou vomissements</p> <p>+ rectorragies</p>	<p>Exclusive pour couvrir les besoins nutritionnels</p>	<p>A JEUN STRICT</p>	
<p>Diarrhées entre 500 ml et 1L/24h ou < 10 à 20 ml/kg/24h</p> <p>ET absence de douleurs ni rectorragies</p>	<p>A poursuivre à hauteur de la couverture de besoins nutritionnels</p>	<p>Peut être initiée en privilégiant un faible débit, prolongé</p>	<p>Boissons (eau, sirop, thé, café, bouillon)</p> <p>+</p> <p>Compote sauf pruneaux et/ou yaourts (UHT)</p>
<p>Diarrhées < 500ml ou < 10 ml/kg/24h</p>	<p>A poursuivre à hauteur de la couverture de besoins nutritionnels</p>	<p>A adapter en fonction de la tolérance, en privilégiant la nuit</p>	<p>Alimentation limitée en fibres, sans lait</p>
<p>Absence de diarrhées</p> <p>Absence de douleurs abdominales pendant 48h</p>	<p>A ajuster en fonction des apports oraux</p>	<p>A adapter en fonction de la tolérance, en privilégiant la nuit</p>	<p>Reprise de l'alimentation standard en fonction de la tolérance</p>

Tableau 3 Traitements de seconde ligne de la GVH aiguë

Traitement	dénomination	cible	posologie	ORR	ref	remarques	étude en cours
photophorèse extracorporelle	ECP	Lymphocytes T	2 à 3 séances / sem pendant 4 sem (ref atelier 2014)	75% ORR, 53 % CR	(31)		
Inhibiteur de mTOR	Sirolimus	mTOR, p34cdc2 Kinase, Lymphocytes T	Cible 4 à 8 ng/ml	60-90% ORR	(30)		
	Everolimus	mTOR, p34cdc2 Kinase, Lymphocytes T	Cible 4 à 8 ng/ml				
Purin-synthesis	mycophenolate mofetil	inosinmonophosphate Dehydrogenase	1g x 2J jour chez les adultes et 600 mg/m ² x 2/j en pédiatrie	28% RC, 48% ORR	(29)		
Inhibiteur de JAK	Ruxolitinib	JAK1/2	10 mg x 2/j chez les adultes et 2,5 mg x 2/j si < 25kg et 5mg x é/j si > 25kg	81 % ORR, 46 % CR	(28)	infection risk esp. CMV, cytopenia, relapse risk	REACH
Anticorps spécifiques	ATG (lapin)	T Lymphocytes	0,5 mg/kg jusque 1 à 1,5 mg/kg/ j, dose cumulée 6 à 7,5 mg/kg	54% ORR	(40)		
	Basiliximab	IL2 receptor	20 mg à J1 et J4	17-53% CR	(36)		
	Infliximab	TNFalpha	10 mg/kg/sem, 4 à 6 sem puis entretien	59-67% CR	(41)		
	Etanercept	TNFalpha	0,4 mg/kg max 25 mg, 2 fois par semaine, max 5 sem	46% CR	(32)		
Autres agents	MTX	cell proliferation	5mg/m2 hebdomadaire, 4 sem puis 5mg/m2 /15j, 12 sem	Pas de données récentes			MTX-aGVH
	Pentostatin	cell proliferation	1,5 mg/m2 J1 à J3 puis J15 à J17	38% RC, 62% ORR	(42)	attention infections, TRM	
Microbiome	fecal transplantation	Clostridia, T regs,...		50%RC, 65% ORR	(43)		HERACLES