



**HAL**  
open science

## Actualités dans la réaction du greffon contre l'hôte aiguë digestive

Maud d'Aveni, Marie-Thérèse Rubio

### ► To cite this version:

Maud d'Aveni, Marie-Thérèse Rubio. Actualités dans la réaction du greffon contre l'hôte aiguë digestive. Correspondances en Onco-Hématologie, 2017, 3 juin 2017. hal-03628931

**HAL Id: hal-03628931**

**<https://hal.science/hal-03628931>**

Submitted on 3 Apr 2022

**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.

# Actualités dans la réaction du greffon contre l'hôte aigue digestive

Maud D'Aveni, MT Rubio, Service d'Hématologie, Hôpital Brabois, CHRU Nancy

**Mots clés** : réaction du greffon contre l'hôte, tube digestif, immunosupresseurs, microbiote, dysbiose

## Introduction

La réaction du greffon contre l'hôte aigue (GVHa) est la principale complication de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-HSCT), qui représente l'approche d'immunothérapie cellulaire la plus utilisée à ce jour dans le traitement des hémopathies malignes. La GVHa est médiée par les cellules de l'immunité du donneur et se développe chez environ 50% des patients allogreffés, dont un tiers à 50% présenteront une atteinte digestive (soit 10 à 25% des patients allogreffés).

La GVHa digestive est la complication la plus redoutée de l'allo-HSCT car elle est associée à une forte morbidité et mortalité. Dans cet article, nous aborderons dans un premier temps, les critères diagnostiques, les mécanismes impliqués dans l'induction de cette maladie, les marqueurs biologiques et les approches thérapeutiques actuellement disponibles. Nous aborderons les notions récentes suggérant un rôle primordial du microbiote dans la GVHa digestive, qui ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

## Présentation Clinique et gradation de sévérité de la GVH aigue digestive

La GVH aigue digestive peut se présenter avec des symptômes digestifs hauts isolés et/ou associés à des signes digestifs bas. Les symptômes de la GVH aiguë haute sont l'anorexie, les nausées/vomissements et de possibles douleurs abdominales. Les symptômes de la GVH aiguë digestive basse sont la diarrhée, des douleurs à type de spasmes abdominales, un iléus fonctionnel pouvant aller jusqu'à l'occlusion et une hémorragie digestive.

La sévérité de la GVH aiguë digestive est évaluée sur des critères cliniques. La première proposition de gradation de sévérité de la GVHa a été proposée en 1974 par Glucksberg <sup>1</sup> et est toujours utilisée de façon consensuelle sur une base purement clinique. Les organes atteints par la GVH sont gradés par stade. Le **Tableau 1** présente la classification en stades de la GVHa digestive.

**Tableau 1 : Classification par stade de la GVHa digestive**

Stade 1	Nausées/vomissements isolés et/ou diarrhée de 500-1000 mL/24H
Stade 2	Diarrhée de 1000-1500 mL/24H
Stade 3	Diarrhée >1500 mL/24H sans douleurs abdominales, ni iléus,
Stade 4	Diarrhée avec douleurs abdominales et/ou iléus et/ou hémorragie digestive

Le grade de GVH aigue intègre les différentes atteintes d'organes et la présence d'une atteinte digestive fait passer le grade de GVH à un grade II en cas de stade digestif 1, grade III si GVH digestive de stade 2-3 et grade IV en cas de stade digestif à 4.

Le diagnostic différentiel de la GVHa digestive inclue la colite neutropénique ou infectieuse et la toxicité du conditionnement sur la muqueuse digestive. La réalisation d'endoscopies digestives avec biopsies étagées est fortement recommandée pour porter le diagnostic de façon formelle et éliminer les diagnostics différentiels pourvoyeurs de tableau clinique comparable. Macroscopiquement, l'endoscopie peut révéler une muqueuse normale, un œdème, un saignement diffus en rapport avec de multiples ulcérations <sup>2</sup>. L'analyse anatomopathologique apportera des arguments de diagnostic positif devant la présence de critères histologiques de GVHa (cellules épithéliales apoptotiques, nécrose puis perte des cryptes). La sévérité de l'atteinte digestive histologique est décrite en 4 stades <sup>3</sup> (**Tableau 2**).

**Tableau 2 : Gradation histologique de la GVHa digestive :**

Grade 1	cellules épithéliales apoptotiques (> 6/champ) sans disparition des cryptes
Grade 2	perte de quelques cryptes isolées
Grade 3	perte d'au moins 2 cryptes contiguës
Grade 4	perte extensive de cryptes avec dénudation de la muqueuse

L'analyse histologique permet de rechercher des inclusions virales et d'exclure ou de faire le diagnostic de colite à CMV, HHV6 ou à Adénovirus.

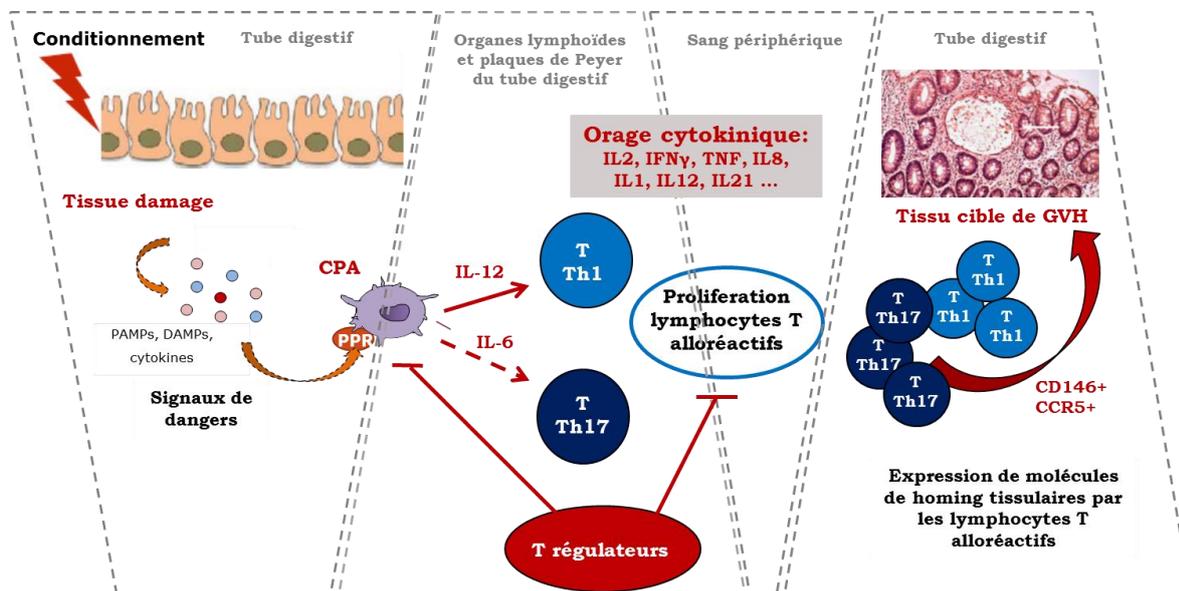
### **Physiopathologie de la GVH aigue**

L'effet d'immunothérapie cellulaire anti-tumorale de l'allogreffe est véhiculé par le système immunitaire du donneur, notamment les lymphocytes T, injecté au receveur. Ces lymphocytes T, dans le contexte pro-inflammatoire induit par la chimiothérapie/radiothérapie du conditionnement de greffe, vont bénéficier d'une présentation accrue d'allo-antigènes par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), notamment d'antigènes tumoraux permettant le développement d'une réponse T cytotoxique anti-tumorale. Cependant, dans ce contexte de forte activation de l'immunité adaptative, les lymphocytes T du donneur vont aussi reconnaître les allo-antigènes exprimés par les cellules épithéliales et endothéliales des organes sains et être responsables de la GVHa <sup>4</sup>.

Les lymphocytes T ont un rôle majeur dans l'induction des lésions tissulaires de GVH comme le prouve la quasi abrogation du risque de GVHa en cas de déplétion des lymphocytes T du greffon de CSH <sup>5</sup>. Des données plus récentes ont mis l'immunité innée au centre de l'initiation de la GVHa, avec une place toute particulière pour le tube digestif, interface entre la flore microbienne et sa production de molécules de dangers (PAMPs= Pathogen-associated molecular patterns et DAMPs=Damage-associated molecular patterns, dont le lipopolysaccharide-LPS), relarguées pendant le conditionnement. Ces molécules activent les

récepteurs de l'immunité innée (PRRs=pattern recognition receptors, incluant les Toll-like receptors (TLR)) à la surface des cellules présentatrices d'antigènes et induisent leur maturation et optimisent leur capacité de stimulation des lymphocytes T allogéniques. L'activation massive des CPA et des lymphocytes T est associée à un orage cytokinique associant des cytokines et chémokines inflammatoires et des cytokines orientant la réponse T. La GVHa digestive serait principalement associée à une réponse cytokinique T de type Th1 et Th17 (IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-21). Une population de lymphocytes T Th17 exprimant les chémokines CCR5 et CD146 a été rapportée comme associée à la survenue de GVHa digestive chez l'homme <sup>6</sup>. L'activation lymphocytaire T peut être régulée négativement par certaines cellules régulatrices, notamment les T régulateurs <sup>7,8</sup> (**Figure 1**).

**Figure 1 : Physiopathologie de la GVH aigüe digestive**



De manière plus récente, des données principalement obtenues de modèles animaux, suggèrent le rôle de cellules souches épithéliales intestinales, des cellules de Paneth et des cellules lymphoïdes innées (ILC) de la muqueuse digestive dans la physiopathologie de la GVH digestive. Les cellules souches épithéliales intestinales et les cellules de Paneth résident dans les cryptes intestinales et jouent un rôle pivot dans le renouvellement et la réparation de l'épithélium lésé. Dès le début de la GVH, ces deux types cellulaires s'altèrent et ne se réparent pas <sup>9</sup> (contrairement à l'altération transitoire observée lors du conditionnement). Or, les cellules sécrétoires telles que les cellules de Paneth (via la sécrétion de défensines et peptides anti-microbiens tels que REG-3 $\alpha$ ) et cellules caliciformes (par la sécrétion de mucine) jouent un rôle important dans l'équilibre de la flore microbienne du tube digestif, la protection contre l'émergence de pathogènes et la protection physique de la muqueuse <sup>10,11</sup>. La perte de cette niche dans la GVH facilite la translocation de pathogènes, ce qui va accroître un état pro-inflammatoire favorable à la GVH <sup>12</sup>. Par ailleurs, les ILC produisant de l'IL-22 semblent diminuer la survenue de GVH et une exacerbation de la sévérité de la GVH

digestive a été rapportée chez les souris déficientes en IL-22<sup>13</sup>. Le rôle protecteur de l'IL-22 sur la muqueuse digestive n'est pas complètement élucidé. Il a été montré que le récepteur à l'IL-22 est exprimé à la surface des cellules souches intestinales et cellules progénitrices épithéliales qui, en réponse à l'IL-22, vont produire les peptides anti-microbiennes Reg3β et Reg3γ<sup>14</sup>. Enfin, le butyrate produit par certaines espèces bactériennes joue également un rôle protecteur de l'intégrité de l'épithélium digestif<sup>15</sup>.

L'ensemble de ces données apportent de nouveaux concepts dans la physiopathologie de la GVH digestive qui résulterait de la perte de l'équilibre finement régulé entre le microbiote, les cellules de l'épithélium digestif (cellules souches épithéliales, cellules de paneth et calciformes), les cellules de l'immunité de la muqueuse digestive et les lymphocytes du donneur.

### **Biomarqueurs de GVH digestive**

Plusieurs biomarqueurs, mesuré dans le sérum des patients vers J14, associés au risque de survenue de GVH aigue ont été décrits<sup>16</sup>. Ces marqueurs sont le reflet de la réponse inflammatoire et de l'activation de l'immunité associée à la GVH. Ainsi, l'équipe de Sophie Paczesny a identifié qu'un haut niveau dans le plasma du récepteur à l'IL33 appelé aussi soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2) était un biomarqueur pronostic très précoce de la GVH et fortement corrélé à la réponse aux corticoïdes de la GVH<sup>17</sup>.

Certains ont été associés à la survenue de GVH aigue digestive. Une augmentation de REG-3α, sécrété par les cellules de Paneth est augmenté dans le sérum lors de dommages de la muqueuse intestinale et son augmentation a été corrélée au risque de GVH aigue digestive<sup>18</sup>. La combinaison de ST2 et REG3α dosés à J7 de la greffe serait très prédictif du risque de NRM et de GVH digestive<sup>19</sup>. La calprotectine (protéine avec des propriétés anti-bactériennes et anti-fongiques) est augmentée dans les selles des patients développant une GVH digestive et son niveau de détection et de décroissance a été corrélé à la sensibilité de la GVH aux corticoïdes<sup>20</sup>. Cette protéine reflète l'activité inflammatoire de l'intestin. Son augmentation n'est pas spécifique de la GVH digestive, et est également observée dans toutes les maladies inflammatoires de l'intestin. La détection dans le sérum de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> exprimant CCR5 (récepteur de chémokines) et CD146 (molécule d'adhésion) à J14 post-greffe a été associé à un risque accru de GVH digestive<sup>6</sup>. Une augmentation de la forme soluble de Tim-3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing 3) un récepteur qui régule négativement l'activation lymphocytaire T, a été également rapportée chez les patients développant une GVH digestive sévère<sup>21</sup>.

Malgré leur intérêt potentiel dans le dépistage des formes sévères de GVH digestives, la plupart de ces biomarqueurs, en dehors de la calprotectine, ne sont pas actuellement pas réalisés en pratique courante, faute de mise au point en technique de routine.

### **Prise en charge thérapeutique de la GVH aigue digestive**

**-Toute suspicion de GVH digestive doit être hospitalisée** pour bilan diagnostique et prise en charge thérapeutique la plus rapide possible.

-Dès le diagnostic retenu de GVH aiguë de grade supérieur ou égal à un grade 2 (stade digestif  $\geq 1$  avec diarrhées  $> 500$  mL/24H), **5 mesures doivent être mis en place :**

1. Repos du tube digestif avec une mise à jeun strict. Alimentation parentérale selon la vitesse d'amélioration.
2. Relai en intra-veineux de tous les médicaments indispensables (ce d'autant qu'une malabsorption pourrait rendre inefficace certains traitements maintenus per os).
3. Poursuite de prophylaxies anti-infectieuses de l'immunodéprimé (antibiotique anti-pneumocoque, anti-herpes, anti-fongique, anti-pneumocytose et toxoplasmose)
4. Surveillance rapprochée et répétée d'éventuelles translocations bactériennes (écouvillonnage de selles pour dépister un éventuel portage de bactéries multi-résistantes, hémocultures systématiques) et des réactivations virales et parasitaires (monitoring des charges virales par PCR des virus de l'immunodéprimé : CMV, EBV, Toxoplasmose, +/- HHV6, Adénovirus).
5. Quantification précise des selles en nombre et en quantité /24H

**-Traitement immunosuppresseur :**

1. Toute GVH digestive se présentant avec  $> 500$  mL de diarrhée par jour doit recevoir une première ligne est de manière consensuelle par :
  - Corticothérapie à 2 mg/kg/j, en intraveineux,
  - Associée au traitement immunosuppresseur prophylactique du patient : inhibiteur de calcineurine en IV, à doses thérapeutiques.

Le traitement et les mesures associées doivent être maintenus jusqu'à amélioration des symptômes et diminution des diarrhées  $< 500$  mL/24H.

Des corticoïdes à action locale (béclométhasone et budésonide) peuvent être administrés, en pratique avec la reprise alimentaire. Ils ont montré un intérêt pour accélérer la décroissance des corticoïdes dans les formes digestives peu sévères ( $< 1000$  mL de selles/24H) <sup>22</sup>.

2. Cas particulier des GVH digestives hautes isolées (nausées +/- vomissements sans diarrhée) :

- Il est possible de limiter la corticothérapie à 1 mg/kg/24H <sup>23</sup>
- Elles ont un bon pronostic peuvent très rapidement être relayée par voie orale.
- Association avec des corticoïdes à action locale (béclométhasone et budésonide)

3. En cas de cortico-résistance, ce qui représente  $> 50\%$  des GVH digestives sévères, la deuxième ligne thérapeutique n'est à l'heure actuelle pas établie de façon consensuelle. Aucune étude n'a montré un avantage de survie ( $< 40\%$  à 1 an) que ce soit avec le mycophénolate mofétil, les anti-CD25, anti-TNF alpha, le sérum anti-lymphocytaire, la photochimiothérapie extra-corporelle.

Des études sont en cours avec :

- inhibiteur de JAK2 (Ruxolitinib) (Phase III randomisée) qui inhibe l'activation cytokinique des lymphocytes T et des CPA et a donné des résultats intéressants dans les GVH cortico-résistantes, en particulier digestives <sup>24</sup>.
- méthotrexate hebdomadaire (PHRC national) (3 à 5 mg/m<sup>2</sup>/semaine).
- des inhibiteurs de molécules d'adhésion (essais industriels)

### **Données cliniques suggérant un rôle important du microbiote dans la GVH digestive**

Il est maintenant établi que l'équilibre et la dynamique du microbiote intestinal joue un rôle dans le développement de différentes maladies. Le microbiote est très diversifié et variable d'un individu à l'autre en fonction de l'âge, de l'environnement géographique, et est particulièrement sensible aux traitements reçus, notamment les antibiotiques et chimiothérapies.

Comme nous l'avons déjà évoqué, la flore commensale a un rôle important dans l'homéostasie de la muqueuse digestive en inhibant la prolifération des agents pathogènes en consommant les nutriments, en induisant la production de peptides anti-microbiens tels que REG3 $\alpha$ , en favorisant la production de mucus et en modulant la réponse immunitaire anti-infectieuse de la muqueuse intestinale (production de cytokines et d'anticorps). Certaines souches bactériennes, comme les clostridiales, ont par ailleurs un rôle régulateur en induisant des T régulateurs qui jouent un rôle primordial dans le contrôle de la réponse inflammatoire digestive <sup>25</sup>.

### ***-Corrélations entre la dysbiose du patient allogreffé et l'incidence de GVH aigue digestive/ mortalité post-greffe***

Différentes études ont montré l'apparition d'une dysbiose intestinale chez les patients allogreffés dans les suites du conditionnement et des antibiotiques à large spectre utilisés l'aplasie. Les modifications principales observées sont l'apparition d'une prédominance d'Enterocoques et Lactobacilles et une réduction des clostridiales <sup>26-28</sup>.

L'émergence d'Enterocoques chez ces patients est expliquée par la diminution de la flore commensale conduisant à une moindre production de peptides anti-bactériens et diminution de la réponse immunitaire dirigée contre les pathogènes en conséquence de la combinaison chimiothérapie, antibiotiques et immunosupresseurs <sup>29</sup>.

Cette dysbiose est encore plus prononcée chez les patients développant une GVH aigue digestive <sup>27</sup> sans qu'il soit établi s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la GVH. L'importance de la dysbiose semble avoir un impact négatif sur la mortalité toxique de la greffe <sup>30</sup>. Une réduction d'anaérobies de type Blautia (clostridiale) a été rapportée comme corrélée à la survenue de GVHa digestive et à une moindre survie post-allogreffe <sup>31</sup>.

Par ailleurs, les deux équipes pionnières dans l'étude du microbiote chez le patient allogreffé (Holler à Resenbourg en Allemagne et Van den Brink au Mémorial Sloan Catherine à New York) ont rapporté un impact négatif de l'introduction précoce d'antibiotiques à large spectre au décours de l'allogreffe de CSH<sup>32</sup>. Dans cette étude, ils montrent sur 2 sites différents, utilisant des stratégies antibiotiques prophylactiques différentes, que l'introduction d'une antibiothérapie à large spectre avant le jour de la greffe accélère et aggrave la dysbiose en comparaison des patients recevant des antibiotiques à large spectre plus tardivement pendant l'aplasie. L'introduction précoce de ces antibiotiques à large spectre est associée à un risque accru de mortalité toxique du fait d'un risque accru de GVH. Les facteurs associés en analyse multivarée à un risque accru d'introduction précoce d'antibiotiques à large spectre étaient un stade avancé de la maladie à la greffe, le recours à un donneur non apparenté et un intervalle entre le diagnostic et greffe de plus d'un 1 an.

Chez la souris et chez l'homme, le Dr Robert Jenq a observé que certains antibiotiques, de spectre moins large (aztreonam et cefepime) avait un moindre impact sur la flore et réduisaient la dysbiose par rapport aux antibiotiques de spectre plus large (tazo-pipéracilline, penèmes) ou déplaçant les clostridies (metronidazole, vancomycine). Nous noterons que l'impact de la nutrition entérale sur les modifications de la flore digestive du patient allogreffé n'est pas connu.

Les mécanismes par lesquels la GVHa augmenterait la dysbiose et cette dernière augmenterait la GVH ne sont pas élucidés à ce jour.

### ***-Applications thérapeutiques issues des données sur le microbiote***

La décontamination digestive avait été préconisée dans les années 80 suite à l'observation que les souris allogreffées dans des conditions dites « germ free » ou recevant une décontamination digestive par antibiotiques développaient moins de GVH. Alors que les premières études cliniques chez l'homme utilisant une décontamination digestive orale avaient validé l'intérêt de cette approche, les résultats d'études suivantes n'ont pas confirmé de bénéfice particulier (données revues dans<sup>33</sup>). Ces résultats discordants pourraient s'expliquer par l'hétérogénéité des protocoles de décontamination ayant un impact potentiellement distinct sur la flore digestive.

Les données de l'impact des modifications du microbiote chez les patients allogreffés sur le risque de GVH aiguë digestive et la mortalité toxique de la greffe suggèrent de développer des stratégies thérapeutiques chez les patients allogreffés de manière à réduire la dysbiose :

- réduction du spectre d'antibiotiques en cas de fièvre sans signe de gravité (l'aztreonam et la cefepime réduisant nettement la dysbiose par rapport à tazo-pipéracilline et les penèmes et éviter autant que possible le metronidazole) et/ou réduction de la durée de traitement antibiotique à large spectre

- utilisation de probiotiques pendant l'aplasie apportant un enrichissement en bactéries anti-inflammatoires (certains lactobacilles par exemple)

-transplantation fécale préventive issue du donneur de CSH ou d'une tierce partie après arrêt des antibiotiques à large spectre en sortie d'aplasie

## **Conclusion**

La GVH aigue digestive demeure un facteur limitant de l'allogreffe de CSH. Sa physiopathologie est complexe et fait intervenir de multiples acteurs de l'immunité incluant le microbiote et l'immunité/intégrité fonctionnelle de la muqueuse digestive. L'amélioration de sa prise en charge inclut un diagnostic positif précoce et une augmentation du traitement immunosuppresseur associé à différentes mesures de soins de support. Différentes pistes de recherche incluant de nouvelles drogues et la réduction de la dysbiose post-greffe sont en cours d'évaluation.

## Références bibliographiques

1. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18:295-304.
2. Kreisel W, Dahlberg M, Bertz H, et al. Endoscopic diagnosis of acute intestinal GVHD following allogeneic hematopoietic SCT: a retrospective analysis in 175 patients. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:430-8.
3. Washington K, Jagasia M. Pathology of graft-versus-host disease in the gastrointestinal tract. *Hum Pathol* 2009;40:909-17.
4. Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1991;324:667-74.
5. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555-62.
6. Li W, Liu L, Gomez A, et al. Proteomics analysis reveals a Th17-prone cell population in presymptomatic graft-versus-host disease. *JCI Insight* 2016;1.
7. Edinger M, Hoffmann P, Ermann J, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells preserve graft-versus-tumor activity while inhibiting graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *Nat Med* 2003;9:1144-50.
8. Ratajczak P, Janin A, Peffault de Latour R, et al. Th17/Treg ratio in human graft-versus-host disease. *Blood* 2010;116:1165-71.
9. Eriguchi Y, Takashima S, Oka H, et al. Graft-versus-host disease disrupts intestinal microbial ecology by inhibiting Paneth cell production of alpha-defensins. *Blood* 2012;120:223-31.
10. Ayabe T, Satchell DP, Wilson CL, Parks WC, Selsted ME, Ouellette AJ. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria. *Nat Immunol* 2000;1:113-8.
11. Pelaseyed T, Bergstrom JH, Gustafsson JK, et al. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev* 2014;260:8-20.
12. Penack O, Holler E, van den Brink MR. Graft-versus-host disease: regulation by microbe-associated molecules and innate immune receptors. *Blood* 2010;115:1865-72.
13. Hanash AM, Dudakov JA, Hua G, et al. Interleukin-22 protects intestinal stem cells from immune-mediated tissue damage and regulates sensitivity to graft versus host disease. *Immunity* 2012;37:339-50.
14. Sanos SL, Vonarbourg C, Mortha A, Diefenbach A. Control of epithelial cell function by interleukin-22-producing RORgammat+ innate lymphoid cells. *Immunology* 2011;132:453-65.
15. Mathewson ND, Jenq R, Mathew AV, et al. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. *Nat Immunol* 2016;17:505-13.
16. Paczesny S, Krijanovski OI, Braun TM, et al. A biomarker panel for acute graft-versus-host disease. *Blood* 2009;113:273-8.
17. Vander Lugt MT, Braun TM, Hanash S, et al. ST2 as a marker for risk of therapy-resistant graft-versus-host disease and death. *N Engl J Med* 2013;369:529-39.
18. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009;373:1550-61.
19. Hartwell MJ, Ozbek U, Holler E, et al. An early-biomarker algorithm predicts lethal graft-versus-host disease and survival. *JCI Insight* 2017;2:e89798.
20. O'Meara A, Kapel N, Xhaard A, et al. Fecal calprotectin and alpha1-antitrypsin dynamics in gastrointestinal GvHD. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1105-9.

21. Hansen JA, Hanash SM, Tabellini L, et al. A novel soluble form of Tim-3 associated with severe graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:1323-30.
22. Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell TC, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood* 2007;109:4557-63.
23. Mielcarek M, Storer BE, Boeckh M, et al. Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. *Blood* 2009;113:2888-94.
24. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 2015;29:2062-8.
25. Lathrop SK, Bloom SM, Rao SM, et al. Peripheral education of the immune system by colonic commensal microbiota. *Nature* 2011;478:250-4.
26. Taur Y, Xavier JB, Lipuma L, et al. Intestinal domination and the risk of bacteremia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2012;55:905-14.
27. Holler E, Butzhammer P, Schmid 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* 2014;20:640-5.
28. Jenq RR, Ubeda C, Taur Y, et al. Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation. *J Exp Med* 2012;209:903-11.
29. Raghunathan VM, Sheng I, Lim SH. Intestinal dysbiosis and allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. *J Transl Med* 2016;14:335.
30. Taur Y, Jenq RR, Perales MA, et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2014;124:1174-82.
31. Jenq RR, Taur Y, Devlin SM, et al. Intestinal *Blautia* Is Associated with Reduced Death from Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1373-83.
32. Weber D, Jenq RR, Peled JU, et al. Microbiota Disruption Induced by Early Use of Broad-Spectrum Antibiotics Is an Independent Risk Factor of Outcome after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:845-52.
33. Docampo MD, Auletta JJ, Jenq RR. Emerging Influence of the Intestinal Microbiota during Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Control the Gut and the Body Will Follow. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1360-6.