

Indications de l'autogreffe de cellules hématopoïétiques dans la Maladie de Crohn : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire

Mathieu Puyade¹, Xavier Treton², Laurent Alric³, Manuela Badoglio⁴, Cristina Castilla Llorente⁵, Ginette Fotsing⁶, Zora Marjanovic⁷, Montserrat Rovira⁸, Louis Terriou⁹, Miguel Torregrosa Díaz Jose¹⁰, My-Linh Tran-Minh¹¹, Matthieu Allez¹¹, Grégory Pugnet¹², David Laharie¹³, Ibrahim Yakoub-Agha¹⁴, Dominique Farge^{15,16,17}

Reçu le 25 mai 2020

Accepté le 29 août 2020

Disponible sur internet le :

1. CHU de Poitiers, service de médecine interne, 2, rue de La-Miletrie, 86021 Poitiers, France
2. Université de Paris, hôpital Beaujon, service de gastro-entérologie, MCI et assistance nutritive, DMU DIGEST, 100, boulevard Leclerc, 92110 Clichy, France
3. Hôpital Ranguel, médecine interne et immunologie clinique, pôle hospitalo-universitaire des maladies de l'appareil digestif, 1, avenue du Professeur-Jean-Poulhès, 31059 Toulouse, France
4. EBMT office, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France
5. Gustave-Roussy cancer center, département d'hématologie, 114, rue Édouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France
6. CHU de Poitiers, service d'hépatogastroentérologie, 2, rue de la-Miletrie, 86000 Poitiers, France
7. Hôpital Saint-Antoine (AP-HP), service d'hématologie, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France
8. Hospital clinic, Jefe de Sección TPH, servicio de hematología clínica, 170, c/ Villarroel, 08036 Barcelona, Spain
9. CHRU de Lille, hôpital Claude-Huriez, service de médecine interne et immunologie clinique, rue Michel-Polonovski, 59000 Lille, France
10. CHU de Poitiers, service d'oncologie hématologique, 2, rue de la-Milêtrie, 86021 Poitiers, France
11. Hôpital Saint-Louis (AP-HP), service d'hépatogastro-entérologie, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France
12. CHU de Toulouse, hôpital Purpan, service de médecine interne, 1, place Baylac, 31059 Toulouse, France
13. CHU de Bordeaux-GH Sud, hôpital Haut-Lévêque, service d'hépatogastro-entérologie et oncologie digestive, 1, avenue Magellan, 33604 Pessac cedex, France
14. CHU de Lille, LIRIC, Inserm U995, université de Lille, 59000 Lille, France
15. Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Île-de-France, hôpital St-Louis (AP-HP), unité de médecine interne : maladies auto-immunes et pathologie vasculaire (UF 04), 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France
16. Université Paris-Denis-Diderot, institut de recherche Saint-Louis, EA 3518, Sorbonne Paris Cité, France
17. McGill University, department of internal medicine, Montreal, Canada

Correspondance :

Dominique Farge, Université Paris Denis Diderot, institut de recherche Saint-Louis, EA 3518, Sorbonne Paris Cité, France.
dominique.farge-bancel@aphp.fr

Mots clés

Maladie de Crohn
Autogreffe de cellules
hématopoïétiques
Mobilisation des de
cellules hématopoïétiques
Conditionnement
Soins de support
Suivi post autogreffe
Immunosuppression
intensive

Keywords

Crohn's disease
Autologous hematopoietic
cell transplantation
Mobilization of
hematopoietic cell
Conditioning regimen
Supportive Care
Post autologous stem cell
transplantation follow-up
Intensive
Immunosuppression

Résumé

La maladie de Crohn (MC) est une maladie auto-inflammatoire pouvant atteindre le tube digestif dans son ensemble. Son diagnostic repose sur un ensemble de critères cliniques, biologiques, endoscopiques et anatomopathologiques. Le traitement des poussées repose principalement sur l'utilisation des corticoïdes. En cas de corticodépendance ou corticorésistance et pour obtenir et/ou maintenir la rémission à long terme, plusieurs classes de médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs sont disponibles : les antimétabolites classiques (thiopurines, méthotrexate), les biothérapies de type anticorps monoclonaux : anti-TNF α , inhibiteur des interleukines 12/23 ou anti-intégrines. Malgré l'utilisation de plusieurs lignes thérapeutiques successives voir simultanées, la maladie reste active chez certains patients. Dans ce cadre, l'autogreffe de cellules hématopoïétiques (CH) est une alternative efficace chez des patients sélectionnés selon des critères spécifiques. Ces recommandations de bonne pratique clinique MATHEC-SFGM-TC ont été élaborées par un groupe d'experts aux spécialités complémentaires réunissant des gastro-entérologues spécialistes de la MC, des hématologues de la Société francophone de greffe de moelle et thérapie cellulaire (SFGM-TC), les membres du centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'île-de-France, et du réseau MATHEC (maladies auto-immunes et thérapie cellulaire), filière FAI2R, incluant des membres du GETAID (groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif). L'objectif est de préciser les critères d'éligibilité des patients atteints de MC en vue d'une autogreffe de CH, les modalités pratiques des procédures de mobilisation, du conditionnement et du suivi standardisé après autogreffe de CH, ainsi que l'adaptation des traitements à visée gastroentérologique pendant la procédure d'autogreffe de CH et après, au cours du suivi.

Summary

Crohn's disease and autologous hemopoietic cell transplantation: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

Crohn's Disease (CD) is an auto-inflammatory disease, which may involve the entire gastro-intestinal tract. CD is diagnosed on several clinical, biological, endoscopic and histological criteria. First line therapy is based on oral or iv steroids. In case of steroids dependence or resistance, several types of immunosuppressive or immunomodulating therapies are available: classical antimetabolites (thiopurines or methotrexate) or monoclonal antibodies against TNF α , against interleukin 12/23 or against integrin. Nonetheless, Crohn's disease may remain active despite the use of several lines of therapy. In such cases, autologous hematopoietic cell transplantation (AHCT) is an effective therapeutic option in highly selected CD patients with specific criteria. The MATHEC-SFGM-TC Good Clinical Practice Guidelines (GCPG) were developed by a multidisciplinary group of experts including gastroenterologists, hematologists and members of the reference center for stem cell therapy in auto-immune diseases (MATHEC), including members of the French groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID) under the auspices of the French speaking Society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC). The aim of the present guidelines is to define the eligibility criteria for CD patients when candidates to AHCT, the procedures for mobilization of hematopoietic stem cell (HSC), conditioning regimen and standardized follow-up after AHCT including monitoring of gastroenterological treatments during AHCT and thereafter throughout all follow-up.

Questions posées

- Quels patients atteints de maladie de Crohn (MC) sont candidats à l'autogreffe de cellules hématopoïétiques (CH) ? Quel est le bilan à effectuer et quelles sont les mesures à prendre avant l'autogreffe de CH ? Quelles sont les contre-indications à la procédure d'autogreffe de CH ?
- Quelle réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) doit valider l'indication de l'autogreffe CH dans la MC et comment

organiser l'autogreffe de CH chez un patient atteint de maladie de Crohn (MC) ?

- Quelles sont les modalités de l'autogreffe de CH chez les patients atteints de MC ?
- Quel doit être le suivi hématologique et gastro-entérologique après autogreffe de CH d'un patient atteint de MC ?
- Quel traitement spécifique de la MC après autogreffe de CH ?
- Quelle est la place de l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses dans le traitement de la MC ?
- Quelles sont les questions résiduelles ?

État actuel de la question

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique intestinale, caractérisée par des lésions digestives inflammatoires de sévérité, d'activité et de topographie variables selon les patients. Cette pathologie complexe, multifactorielle, à forte composante environnementale, a une incidence variant entre 4 et 15 pour 100 000 habitants selon les zones géographiques [1]. En France, on estime à près de 150 000 le nombre de patients atteints d'une MC avec une forte incidence chez les sujets de moins de 20 ans [2]. Les lésions inflammatoires peuvent siéger de la bouche à l'anus, avec une atteinte prépondérante de l'iléon et du colon droit. Elles associent, différemment selon les patients, œdème et érythème muqueux, ulcérations de taille, de topographie et de profondeur variables. En l'absence de traitement efficace, ces lésions entraînent une « destruction pariétale » progressive, évoluant, parfois rapidement, vers des complications irréversibles avec sténoses et/ou fistules (30–40 % des patients) digestives ou anopérinéales et de cancer colorectal en cas d'atteinte colique étendue et ancienne. La classification de Montréal (Supplément en ligne I), basée sur l'âge du patient au diagnostic, la topographie (tube digestif haut, iléon, colon) et l'évolution (inflammation, sténose, fistule) des lésions est utilisée pour décrire les différents phénotypes de la MC [3].

Le diagnostic de MC repose sur un faisceau de critères cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques, même s'il n'existe pas de test de certitude, puisqu'aucune lésion morphologique ni anomalie biologique ne sont strictement spécifiques de la MC. Les symptômes dépendent de la topographie des lésions et de leur sévérité. L'existence de douleurs abdominales, de signes d'obstruction digestive partielle, de troubles du transit, de selles glairo-sanglantes, ainsi que des signes généraux (amaigrissement, anémie, fièvre) peuvent s'intégrer au tableau clinique. Parfois, la MC est révélée brutalement par une complication inaugurale : abcès anal, abcès digestif, occlusion digestive. Environ 30 % des patients présentent des manifestations extra-digestives : ophtalmologiques (uvéites, conjonctivites, sclérites), cutanées (érythème noueux, pyoderma gangrenosum, syndrome de Sweet) ou articulaires (arthrites périphériques ou spondyloarthrites). Les endoscopies digestives hautes et basses avec biopsies étagées systématiques sont essentielles au

diagnostic positif de MC [4]. Les lésions histologiques comportent des infiltrats inflammatoires, des ulcérations, des granulomes, une fibrose, mais aucun de ces signes n'est spécifique de la maladie. Les diagnostics différentiels les plus fréquents d'une MC, principalement de topographie iléale ou iléo-colique, sont : l'appendicite (syndrome appendiculaire avec iléite de contact en tomodynamométrie), les iléites infectieuses (anisakiase, yersinose, etc.), la tuberculose digestive, le lymphome iléal, notamment. Plus rarement, des formes atypiques de MC, volontiers chez l'enfant, doivent faire évoquer des déficits immunitaires et des maladies monogéniques (syndrome IPEX, granulomatose septique chronique, déficit immunitaire commun variable, etc.) [1]. Une fois le diagnostic positif de MC posé, la cartographie initiale des lésions doit être complétée par une exploration morphologique de l'intestin grêle par entéro-IRM ou vidéo-capsule endoscopique, en plus des endoscopies digestives hautes et basses [5].

La sévérité de la maladie est mal définie, mais il est généralement admis qu'un âge jeune (< 18 ans) au diagnostic, des lésions du tractus digestif supérieur, la nécessité d'un recours rapide aux corticoïdes et l'apparition précoce de fistules (phénotype pénétrant) sont associés à une évolutivité sévère de la MC [4]. Le caractère réfractaire avec échec à plusieurs lignes de traitements majeurs (immunosuppresseurs et immunomodulateurs, incluant des lignes successives de biothérapies), le recours répété à des chirurgies de résection digestive avec récidives postopératoires itératives, et la persistance de lésions anopérinéales complexes sont aussi des éléments de sévérité. Le tabagisme actif est un facteur aggravant reconnu de la MC. Différents scores cliniques sont utilisés (principalement dans les essais cliniques) pour évaluer et suivre sous traitement, l'activité de la MC :

- le *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI), le *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) [6] pour le suivi des symptômes cliniques et biologiques et ;
- le *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) pour l'évaluation en endoscopie des lésions muqueuses [4].

L'entéro-IRM est de plus en plus utilisée pour évaluer l'activité inflammatoire intestinale de la MC, sans que des scores consensuels soient encore validés [5]. Biologiquement, l'activité inflammatoire est mesurée par la protéine C réactive sanguine et la calprotectine fécale, dont la fiabilité est meilleure en cas d'atteinte colique comparée à l'existence d'une atteinte intestinale pure de MC [4,7].

Les objectifs du traitement de la MC, définis selon le consensus STRIDE, sont l'obtention d'une rémission clinique et endoscopique et/ou radiologique dans les 6 à 9 mois suivant l'introduction d'un nouveau traitement [7]. La rémission clinique est définie par la disparition des douleurs abdominales et de la diarrhée. La rémission morphologique est définie comme l'absence d'ulcération en iléocoloscopie, ou la résolution des signes d'inflammation en imagerie en coupe (entéro-IRM, ou

entéro-TDM) chez des patients qui ne peuvent pas être évalués de manière adéquate par l'iléocoloscopie.

Les traitements médicaux actuellement utilisés incluent les corticoïdes (per os à faible biodisponibilité systémique type budésonide, à diffusion systémique ou par voie intraveineuse), les antimétabolites (thiopurines, méthotrexate) et les biothérapies (anticorps monoclonaux anti-TNF, anti-intégrine ciblant l'intégrine $\alpha 4 \beta 7$ [8] et les anti-interleukine [IL] –12/23 [9,10]. L'utilisation des biothérapies (principalement les anti-TNF α utilisés en première ligne de biomédicament) ne permet d'obtenir une rémission à un an que chez 40 % des patients, laquelle n'est maintenue à long terme que chez un patient sur deux. L'efficacité d'une autre ligne de biothérapie, tels le vedolizumab (anti-intégrine $\alpha 4 \beta 7$) ou l'ustekinumab (anti-IL-12 ou IL-23), après échec d'un anti-TNF, n'excède pas 20-25 % à un an. D'autres traitements sont en cours d'évaluation pour le traitement de la MC (anti-JAK, autres anticorps monoclonaux anti-IL12 ou anti-P40, ozanimod (inhibiteur sélectif de la sphingosine 1-phosphate (S1P) et modulateur du récepteur 5 de la S1P), transplantation fécale, etc.), ainsi que de nouvelles stratégies d'utilisation des lignes de classes thérapeutiques, qui permettront de faire évoluer l'algorithme thérapeutique de la MC. Au cours de leur suivi, 30 à 50 % des patients atteints de MC nécessitent un ou plusieurs traitements chirurgicaux de résection [11].

La physiopathologie de la MC est incomplètement comprise et repose sur une combinaison, à des degrés divers selon les patients, de facteurs environnementaux (tabagisme, altérations du microbiote, probables xénobiotiques, polluants etc.) et génétiques, conduisant à une augmentation de la perméabilité intestinale et à une dysrégulation des réponses immunes innées et adaptatives intestinales [1]. Une des hypothèses pour expliquer la chronicité de l'inflammation digestive repose sur l'expansion de sous-populations lymphocytaires B et T mémoires spécifiques d'antigènes microbiens [12]. Une augmentation des réponses lymphocytaires T CD4 + vis-à-vis de protéines bactériennes a également été décrite [13]. Par ailleurs, il est établi que l'inflammation chronique de la MC est sous-tendue par une réponse dominante de la voie Th17/Th1 produisant des quantités élevées d'IL-17, d'interféron IFN γ et de TNF α [14]. Un défaut d'expansion des cellules T régulatrices Foxp3 + T (TREG) a également été suggéré [15].

Les données immunologiques relatives à l'autogreffe de cellules hématopoïétiques (CH) dans la MC sont limitées. Par analogie aux modes d'action dans d'autres maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires (sclérose en plaques, sclérodermie, lupus systémique, etc.), l'autogreffe de CH permet d'éradiquer dans un premier temps l'activation de la réponse auto-immune et auto-inflammatoire (lors du conditionnement par chimiothérapie intensive) et de générer ensuite, lors de la période de reconstitution immunologique après greffe, l'apparition d'un système immunitaire naïf avec l'émergence de cellules progénitrices hématopoïétiques favorisant alors la restauration de la

tolérance immunitaire (« reset » immunologique) [16-18]. Une telle réinitialisation immunitaire est caractérisée par la réapparition de cellules T naïves thymiques, et l'apparition d'un pool de cellules T régulatrices naïf tout en restant associées à la présence de cellules T effectrices ayant survécu au conditionnement [15,19].

Les données d'efficacité et de tolérance de l'utilisation de la greffe de CH au cours de la MC dans la littérature, encore limitées, ont reposé initialement sur l'analyse des résultats à court et long terme des premiers essais de phase I-II menés en Europe [20,21] et en Amérique du Nord [22] chez les patients atteints de MC sévère. L'expérience du groupe de Barcelone a permis d'améliorer progressivement les pratiques. L'analyse de leur cohorte monocentrique de 29 patients [23] montre des taux de rémission clinique sans traitement et sans activité endoscopique respectivement de 61 % à 1 an, 52 % à 2 ans, 47 % à 3 ans, 39 % à 4 ans. Cependant, 6 patients sur les 29 ont nécessité une intervention chirurgicale après l'autogreffe de CH, et un patient est décédé d'une infection à CMV. L'essai européen de phase III (ASTIC) [24], a permis d'inclure 45 patients avec MC réfractaire randomisés en 2 groupes pour comparer l'autogreffe de CH immédiate ($n = 23$) à « la mobilisation des CH seule initiale avec traitement classique suivi d'une autogreffe de CH différée à un an ». Le critère principal d'évaluation à un an associait : la rémission clinique (avec CDAI < 150), sans traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur depuis au moins 3 mois consécutifs et l'absence de tout signe d'activité endoscopique et/ou radiologique. L'essai a été négatif sur ce critère de jugement principal, particulièrement strict. Les critères de jugement secondaires à un an analysant la rémission sans corticoïdes, la cicatrisation endoscopique et des critères fonctionnels et de qualité de vie, sont significativement meilleurs chez les patients traités par « autogreffe d'emblée » par rapport au groupe contrôle avec mobilisation seule [24]. L'analyse secondaire de 38 des patients randomisés dans ASTIC ayant reçu une autogreffe de CH, soit d'emblée soit différée, et dont les données étaient disponibles avec un an de suivi après autogreffe de CH, a été publiée [25] : 38 % au total des patients avec MC, réfractaires au préalable à toutes les lignes de traitement, et traités par autogreffe de CH étaient en rémission clinique sans corticoïdes à un an et 50 % avaient une cicatrisation endoscopique complète. La morbidité associée à la procédure était significative, avec un nombre important d'infections sévères et la survenue d'un décès par maladie veino-occlusive du foie. Un tabagisme actif et la présence de lésions ano-périnéales actives étaient associés de façon indépendante à la survenue de complications [25]. Il existe 200 patients avec MC dont 8 en France traités par autogreffe de CH rapportés en février 2020 dans le registre de l'European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). L'analyse de l'expérience colligée de centres Européens [26] et des patients inclus dans ASTIC montre que les patients recevant un traitement par anti-TNF α

après l'autogreffe, répondent de nouveau à ce traitement dans la majorité des cas [27].

Méthodologie suivie

Cet atelier sur l'autogreffe de CH au cours de la MC a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la Société francophone de greffe de moelle osseuse et thérapie cellulaire (SFGM-TC, www.sfgmtc.com) [28].

Afin de mieux définir la place de l'autogreffe de CH, qui constitue option thérapeutique ayant montré des bénéfices durables pour les patients atteints de MC sévère ou réfractaire aux traitements classiques, le groupe de travail MATHEC (Maladies auto-immunes et thérapie cellulaire, www.mathec.com) au sein de la SFGM-TC a réuni des spécialistes francophones d'horizons différents : gastro-entérologues experts de la MC, incluant deux représentants (XT, DL) du groupe d'étude thérapeutique des affections inflammatoires digestives (GETAID), hématologues et internistes experts dans la procédure d'autogreffe de CH dans les maladies auto-immunes et plus spécifiquement appliqués à la MC (ZM, MR). Une revue exhaustive de la littérature a été réalisée par MP et DF, partagée par l'ensemble des membres du groupe de travail durant l'été 2019. En septembre 2019, lors des ateliers de la SFGM-TC, une journée a été consacrée à la réunion du groupe de travail avec échanges et partage des expériences, au vu des analyses des connaissances tirées de la littérature. Le deuxième jour est consacré à l'écriture des avis d'experts sur la place de l'intensification thérapeutique et autogreffe de CH dans la MC, ses modalités et son suivi à la fois sur le plan gastro-entérologique et sur le plan hématologique.

Le niveau de preuve utilisé dans ces recommandations suit les critères établis par l'EBMT :

- niveau I : au moins un essai clinique randomisé/méta-analyse d'essais randomisés ;
- niveau II : au moins un essai clinique non randomisé de bonne qualité méthodologique type étude analytique : cohortes ou études cas-contrôle/méta-analyse de cohortes de préférence multicentriques, séries chronologiques ;
- niveau III : analyse d'experts sur la base d'autres données disponibles et la gradation de recommandations de l'EBMT, avec :
 - option clinique : peut être envisagée après évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque,
 - en développement.

Quels patients atteints de MC sont candidats à l'autogreffe de CH ? Quel est le bilan à effectuer et quelles sont les mesures à prendre avant l'autogreffe de CH ? Quels sont les contre-indications à la procédure d'autogreffe de CH ?

L'autogreffe de CH pour la MC est classée en option clinique avec un niveau de preuve II selon les recommandations de l'EBMT.

L'autogreffe de CH doit être réalisée dans un centre de greffe accrédité selon la méthodologie JACIE (*Joint Accreditation Committee ISTC EBMT*) pour l'allogreffe.

Patients atteints de MC ayant une indication à l'autogreffe de CH

- maladie de Crohn, dont le diagnostic est prouvé cliniquement, par endoscopie avec examen histologique ;
- âge à la greffe compris entre 18 et 60 ans. En dehors de cette limite, l'évaluation se fera au cas par cas après avoir évoqué cette possibilité en RCP maladie intestinale chronique inflammatoire (MICI) locale, puis selon les conclusions de l'évaluation, en réunion de concertation multidisciplinaire (RCP) MATHEC (www.mathec.com) associant le gastro-entérologue référent et les différents experts ;
- maladie de Crohn active objectivée par :
 - endoscopies digestives itératives comprenant au moins une endoscopie oeso-gastro-duodénale et une iléo-coloscopie (score SES-CD ≥ 2 par segment sur au moins un segment [29] et/ou par l'imagerie (entéro-IRM), avec relecture par un radiologue expert,
 - et par l'augmentation des biomarqueurs suivants : dosage de la calprotectine fécale ($> 250 \mu\text{g/g}$ de selles) [30] et/ou de la Protéine C Réactive sérique ($> 5 \text{ mg/L}$) ;
- maladie de Crohn réfractaire, selon les critères définis par l'*European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) [31], en cas d'échec ou d'intolérance aux traitements suivants :
 - au moins un immunosuppresseur (thiopurines) ou un immunomodulateur (méthotrexate), utilisé en monothérapie ou associé à un autre traitement de type biothérapie,
 - et au moins 2 classes de biothérapies, comprenant au moins un anti-TNF α à des doses optimales,
 - et non accessible à un traitement chirurgical ou à risque de survenue d'un syndrome de grêle court après l'intervention chirurgicale ou au refus par le patient d'envisager une stomie définitive, si le traitement des lésions inflammatoires actives permet de l'éviter.

Il est important de considérer, et d'expliquer aux patients, que seules les lésions inflammatoires réfractaires pourront éventuellement régresser après autogreffe de CH, et non les complications irréversibles (sténoses fibreuses, trajets fistuleux anciens épithélialisés, microrectum et microcolon fixées).

Contre-indications absolues ou transitoires

- ECOG ≥ 3 [31] ;
- indice de Masse Corporelle (IMC) $< 18 \text{ kg/m}^2$;
- albumine sérique $< 20 \text{ g/L}$;
- tabagisme actif (nécessité d'un sevrage de plus de 3 mois nécessaires) afin de limiter la toxicité de la procédure ;
- abcès intra-abdominaux ou périméaux non drainés ;
- fistule périanale active non drainée ;
- dysplasie colique de haut grade ou de bas grade multifocale non réséquée.

Critères d'exclusion

- grossesse ou absence de contraception adaptée pendant toute la procédure ;
- comorbidités (non reliées à l'activité de la maladie de Crohn) :
 - atteinte respiratoire : anomalie aux épreuves fonctionnelles respiratoires, VEMS < 60 % de la théorique ou DLCO corrigée < 50 % de la théorique,
 - atteinte cardiaque : fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50 %, troubles du rythme cardiaque ventriculaire non contrôlés, épanchement péricardique avec retentissement hémodynamique sévère évalué par l'échocardiographie,
 - maladie hépatique chronique irréversible documentée non contrôlée ou TP < 60 % non corrigeable,
 - néoplasie active ou myélodysplasie concomitante. En cas de néoplasie en rémission complète depuis au moins 5 ans : l'autogreffe peut se discuter au cas par cas, en fonction du cancer (type, localisation, extension) et de ses traitements (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie...) toujours en concertation avec l'oncologue référent du patient, les hématologues et le spécialiste de la MC au cours de la RCP MATHEC,
 - insuffisance médullaire persistante définie par : neutropénie < 0,5 G/L ou thrombopénie < 50 G/L, et/ou lymphopénie CD4 < 200/mm³,
 - infection aiguë ou chronique non contrôlée, séropositivité VIH1, 2 ou HTLV1, 2 ; hépatite chronique B ou C active,
 - pathologie psychiatrique active ne permettant pas une compliance adaptée du patient au projet thérapeutique,
 - risque de mauvaise compliance du patient.

Bilan préthérapeutique

- poids, taille, IMC, performance status ;
- histoire complète de la maladie :
 - âge au diagnostic,
 - tabagisme (absence/date sevrage et nombre de paquets-années),
 - localisations principales de la maladie (iléale, iléo-colique, colique, etc.) selon la classification de Montréal [3] en précisant les localisations œsophagiennes, gastriques et périméales,
 - manifestations extra-intestinales,
 - antécédents chirurgicaux liés à la MC (date, type et détails de l'intervention) en précisant la longueur de grêle résiduel si possible,
 - historique des traitements : nombre, type et durée des lignes successives de traitement) ;
- évaluation gastro-entérologique (effectuée moins de 3 mois avant la mobilisation) :
 - endoscopies digestives par endoscopie oesogastroduodénale (EOGD) et iléocoloscopie avec calcul du score SES-CD (Supplément en ligne II) [29] et dépistage de l'existence de dysplasie ± vidéocapsule endoscopique de l'intestin grêle si nécessaire,

- entéro-IRM,
- IRM périanale en cas d'antécédents personnels d'atteinte périanale à répéter en cas de symptômes (suppuration périméale, tuméfaction et/ou douleurs périméales),
- dosage de la calprotectine fécale et de la protéine C réactive sérique,
- évaluation des Scores d'activité clinique : *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) (Supplément en ligne III) [32] et *Intestinal Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) (Supplément en ligne IV) [33] ;
- bilan biologique :
 - standard : NFS plaquettes, Na⁺, K⁺, Cl⁻, urée créatininémie, clairance de la créatinine, ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale, TP TCA, fibrinogène, albumine, ferritine, transferrine, coefficient de saturation de la transferrine,
 - dosages sériques des vitamines B12, B9, B1, B6, C et D,
 - dosage sanguin des oligoéléments : zinc, sélénium, cuivre [34],
 - cortisolémie à 8 h,
 - TSH us,
 - βHCG si femme en âge de procréer,
 - ECBU, protéinurie 24 h ;
- bilan biologique infectieux :
 - sérologies HIV, HTLV-1/2, HBV, HCV, HEV, HHV8, HSV, HHV6, CMV, EBV, VZV, Sérologie et PCR du virus JC en cas de traitement préalable par natalizumab,
 - sérologies toxoplasmose, syphilis, antigénémie aspergillaire,
 - dosage de Quantiferon®,
 - coproculture même en l'absence de diarrhée avec recherche de toxines du clostridium difficile ;
- bilan biologique sanguin à visée immunologique : électrophorèse des protéides, immuno-électrophorèse des protéides, dosage pondéral des immunoglobulines, immunophénotypage lymphocytaire (T, B, NK) ;
- myélogramme, nécessaire pour éliminer une myélodysplasie latente (en cas d'exposition préalable aux antimétabolites) ;
- ostéodensitométrie ;
- consultation stomatologique avec panoramique dentaire de moins de 1 mois ;
- consultation ORL avec radiographie des sinus de moins de 1 mois ;
- électrocardiogramme et échographie cardiaque transthoracique ;
- épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR avec mesure de la DLCO corrigée) ;
- scanner thoracique avec coupes fines pour éliminer une pathologie néoplasique ou infectieuse latente ;
- consultation gynécologique avec échographie pelvienne et mammographie de moins d'un an chez les femmes, dosage PSA et toucher rectal chez l'homme ;
- préservation de la fertilité masculine ou féminine avec ou sans stimulation ovarienne ;

- consultation diététicienne et évaluation nutritionnelle ;
- prélèvements sang selles et biopsies pour biotèque.

Quelle réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) doit valider l'indication de l'autogreffe de CH chez un patient atteint de MC et comment organiser cette autogreffe de CH ?

Pour tous les patients traités pour MC, il est d'usage d'évaluer la sévérité de la maladie et d'envisager les différentes options thérapeutiques. Pour les patients ayant des situations complexes, les décisions se prennent au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire (RCP) MICI, organisée par le centre expert en gastroentérologie/MICI de proximité du lieu de prise en charge des patients. La distribution et le nombre de ces centres experts pour les MICI en France, tous affiliés au GETAID, permettent de couvrir l'ensemble du territoire national. Au cours de ces RCP MICI, les gastroentérologues, aidés des chirurgiens, radiologues, anatomo-pathologistes, définiront les meilleures options thérapeutiques, parmi les différentes lignes de traitements/biothérapies disponibles, les essais thérapeutiques, les traitements chirurgicaux et l'autogreffe de CH. À cette occasion, l'autogreffe de CH pourra être envisagée. Le dossier sera alors présenté par le médecin gastro-entérologue référent en RCP MATHEC (Supplément en ligne V). Conformément aux recommandations de bonnes pratiques cliniques française de la SFGM-TC et internationale (JACIE/EBMT), l'indication de l'autogreffe de CH doit être évaluée et validée au cours d'une RCP spécifique (MATHEC) réunissant gastro-entérologues, spécialistes des maladies auto-immunes, hématologues des équipes de greffe, thérapeutes cellulaires et autres médecins et paramédicaux des centres experts impliqués dans la coordination des soins et le suivi immuno-clinique spécifique de ces patients. En France, la RCP MATHEC organisée par le Centre de référence maladies auto-immunes systémiques rares d'Île de France sous l'égide de la SFGM-TC se réunit deux fois par mois en visio-conférence (le 1^{er} et le 3^e mercredi de chaque mois, modalités de connexion sur www.mathec.com). La fiche spécifique de RCP pour la MC et les maladies auto-immunes disponible sur www.mathec.com doit être préalablement remplie, permettant ensuite lors de la RCP MATHEC de :

- s'assurer de la bonne indication à l'autogreffe de CH ou discuter une autre thérapie cellulaire, notamment utilisation de cellules souches mésenchymateuses en cas de fistule périanale ;
- s'assurer de l'absence de contre-indications (absolues ou relatives/définitives ou temporaires) à la procédure d'autogreffe de CH ;
- proposer les chimiothérapies de mobilisation des CH et le conditionnement de l'intensification thérapeutique le plus adapté.

Quelles sont les modalités de l'autogreffe de CH chez les patients atteints de MC ?

Le patient sera informé de cette possibilité thérapeutique par son médecin référent gastro-entérologue, qui présentera alors le dossier en RCP MATHEC. Une fois l'indication d'autogreffe de CH retenue, le patient est adressé au service d'hématologie spécialisé et accrédité par JACIE pour l'allogreffe de CH, qui prendra en charge le patient tout au long de la procédure et du suivi. Les principes du traitement et le parcours de soins préalablement évoqués avec les médecins gastro-entérologues sont alors expliqués à nouveau au patient avec notice de description du processus d'autogreffe de CH (www.mathec.org). Le patient signera un consentement informé après validation de l'indication par les RCP.

Mobilisation des CH

Attitude vis-à-vis des traitements immunosuppresseurs/biothérapies avant la mobilisation : les traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs successifs, incluant les différentes biothérapies, doivent être arrêtés avant la mobilisation et ce, dans des délais variables selon la classe thérapeutique utilisée :

- les corticoïdes peuvent être maintenus à la dose minimale nécessaire jusqu'à la procédure sans dépasser 60 mg/jr ;
- toutes les biothérapies, anti-TNF α anti-IL12/23 ou anti-intégrines (védoлизumab) doivent être arrêtés 3 mois avant la mobilisation compte tenu de leur longue demi-vie afin d'éviter un échec de recueil de CH ;
- les immunosuppresseurs peuvent être maintenus jusqu'à 1 mois avant la mobilisation ;
- en cas de médicament utilisé dans le cadre d'un essai thérapeutique, la situation sera évaluée en fonction du médicament de l'étude.

La procédure de mobilisation des cellules hématopoïétiques (CH) périphériques doit être réalisée en service d'hématologie accréditée pour l'allogreffe et repose sur l'utilisation de :

- cyclophosphamide IV 1 g/m² J1 et J2, associée aux mesures habituelles de protection vésicale : hydratation, uromitexan ;
- GCS-F 10 μ g/kg/j en sous cutanée, dont la durée d'administration est fonction des habitudes du centre de greffe.

Soins de support pendant la mobilisation

Compte tenu du risque infectieux important chez les patients atteints de MC, profondément immunodéprimés par les traitements antérieurs, des mesures de prévention supplémentaires sont nécessaires :

- prophylaxie anti-infectieuse.

La prescription de fluconazole 400 mg/jour intraveineux (IV) est débutée simultanément à J1 de la mobilisation jusqu'à la fin du recueil des cellules hématopoïétiques.

La prescription de lévofloxacine 500 mg IV par jour est initiée à J1 de la mobilisation. À J5 de la mobilisation, la fluoroquinolone est arrêtée, relayée par de la pénicilline anti-pyocyanique, type pipéracilline tazobactam ou doripénème, qui sera alors

poursuivie jusqu'à la fin du recueil de cellules hématopoïétiques. Compte tenu de l'émergence de bactéries multirésistantes, ces schémas prophylactiques sont à adapter selon l'écologie locale. En cas d'aggravation de l'état clinique du malade, une modification de l'antibiothérapie par un carbapénème sera réalisée (imipénème).

Si le patient est séropositif pour le virus Herpes (HSV +), une prophylaxie anti herpès est nécessaire de type aciclovir 500 mg × 2 par jour IV. En cas de sérologie VHB mettant en évidence la présence d'anticorps anti-HBc (γ compris sans Ag HBs), un traitement pré-emptif de réactivation du VHB sera donné de type entcavir 0,5 mg/jour ou ténofovir-dipivoxil 245/jour sera prescrit au long cours :

- mise au repos du tube digestif.

À J7 postinjection du cyclophosphamide, la mise au repos total du tube digestif (compensée par une nutrition parentérale exclusive) est essentielle pour limiter le risque de choc septique par translocation bactérienne :

- le patient doit être transfusé avec des produits sanguins irradiés.

Conditionnement

En se basant sur les recommandations nationales SFGM-TC MATHEC 2017 pour l'autogreffe de CH, dans les maladies auto-immunes, un conditionnement non myéloablatif de type cyclophosphamide 50 mg/Kg de J-5 à J-2 soit une dose totale de 200 mg/kg, associé à du sérum anti-lymphocytaire de lapin (SAL) 2,5 mg/kg de J-3 à J-1 soit 7,5 mg/kg dose totale sous couvert d'une prémédication par 500 mg de corticoïdes avant chaque injection de SAL en perfusion lente sur 12 heures, associé à un anti-histaminique, et antipyrétique[35]. Ce protocole est disponible sur le site MATHEC (www.mathec.com).

L'utilisation de G-CSF se fera selon le protocole usuel du service.

Soins de support pendant la greffe

- prophylaxie anti-infectieuse pendant la greffe.

Les patients sont hospitalisés dans un service accrédité pour l'allogreffe de moelle, disposant de chambres à flux laminaire. En terme de prophylaxie anti-infectieuse, les mêmes recommandations sont mises en œuvre que lors de la procédure de mobilisation (fluconazole, lévofloxacine relayée par une pénicilline anti pyocyanique, mise au repos du tube digestif avec nutrition parentérale exclusive et irradiation des produits sanguins labiles). Du fait du risque infectieux fongique et viral, une prophylaxie anti-pneumocystose selon les habitudes de service (le cotrimoxazole doit être administré par voie intraveineuse) et anti-herpès par aciclovir 500 mg IV × 2/jr sont aussi nécessaires. La surveillance des réactions virales possibles repose sur la recherche systématique des virus dans le sang PCR EBV et PCR CMV, bimensuelle pendant 2 mois après autogreffe de CH, puis au 3^e mois, puis tous les 3 mois pendant la 1^{re} année, bi-annuelle la 2^e année, puis annuelle.

Quel est le suivi hématologie et gastroentérologique chez un patient atteint de MC après autogreffe de CH ?

Modalités

La spécificité du suivi de la MC nécessite une surveillance systématique par le gastro-entérologue référent et couplée au suivi hématologique après la -greffe, conformément aux recommandations européennes conjointes de l'*European Bone Marrow Transplantation society* et de l'*European Crohn's and Colitis Organisation* [31] pour :

- évaluer l'évolution de la MC ;
- évaluer la reconstitution immunologique ;
- prévenir les complications (www.mathec.com).

Le patient sera suivi par l'hématologue référent :

- une fois par semaine pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant au moins un an et jusqu'à ce que la reconstitution hématologique soit acquise (CD4 > 200/mm³).

Le rythme des consultations et des évaluations par le médecin gastro-entérologue sera couplé à la demande du médecin hématologue pendant les 3 premiers mois et sera systématiquement effectué tous les 3 mois pendant les deux premières années post-greffe.

Au-delà de 2 ans après la greffe, le suivi sera réalisé dans un centre structuré pour le suivi pluridisciplinaire des patients traités par thérapie cellulaire pour maladie auto-immune ou auto-inflammatoire (MATHEC) tous les 3 à 6 mois selon l'évolution clinique.

Au cours de chaque consultation du suivi, une évaluation clinico-biologique doit être réalisée avec recueil standardisé des données cliniques et biologiques, incluant notamment :

- performance Status, scores d'évolutivité de la MC : IBDQ [33] et CDAI [32] ;
- données cliniques et biologiques, incluant notamment dosage CRP et Calprotectine fécale, de TSH ;
- avec conservations des échantillons biologiques pour biobanque (cf ci-dessous) si disponible.

À M6, M12 en fonction de l'atteinte, les endoscopies digestives systématiques et/ou une imagerie seront réalisées selon les mêmes modalités qu'à l'évaluation initiale puis une fois/an. Ce bilan clinique biologique et morphologique sera aussi réalisé en cas de suspicion de rechute clinique.

Suivi immunologique

La reconstitution immunitaire post autogreffe de CH se fait progressivement pendant la première année et est généralement acquise vers 12-18 mois mais peut être retardée jusqu'à deux ans.

L'analyse de la reconstitution immunologique se fera par la mesure répétée de la numération formule sanguine-plaquettes, du taux de gammaglobulines sériques et des sous-populations lymphocytaires T/B/NK à 3, 6, 12, 18 et 24 mois, puis de

manière annuelle en fonction de la qualité de la reconstitution immunologique.

Suivi biothèque

Les prélèvements conservés en biothèque seront effectués à M0 (avant greffe), M6, M12, M18, M24, puis chaque année et plus si besoin en cas de rechute clinique selon les recommandations européennes de l'EBMT [16] :

- 1 tube de 10 mL EDTA pour phénotypage T approfondi ;
- 4 tubes héparinés de 10 mL pour Ficoll puis division en 3 échantillons pour :
 - congélation des PBMC à -80° ,
 - congélation en ARN total à -80° C,
 - congélation en ADN copie à -80° C,
 - 1 tube sec de 4 mL pour conservation du sérum en congélation à -20° C ;
- congélation des biopsies additionnelles lors des évaluations endoscopiques ;
- selles (-80° C).

Ces données cliniques, endoscopiques et biologiques doivent être rapportées au registre national MATHEC-SFGMTC. Par ailleurs, il est recommandé de saisir ces greffes dans le registre européen de l'EBMT.

Suivi infectieux

Compte tenu de l'immunosuppression liée aux traitements antérieurs (durée et intensité des traitements antérieurs sont les principaux facteurs de risque), les complications infectieuses sont à surveiller particulièrement, nécessitant une surveillance biologique systématique rapprochée et la prescription de prophylaxie anti-infectieuse :

- surveillance EBV et CMV : PCR bimensuelle pendant 2 mois après autogreffe de CH, puis au 3^e mois, puis tous les 3 mois pendant la 1^{re} année, bi-annuelle la 2^e année, puis annuelle. En cas de réactivation EBV (PCR EBV $> 5 \log$ à 2 examens confirmés avec ou sans symptôme clinique), un traitement préemptif par rituximab sera institué avec répétition des doses selon le protocole local. En cas de réactivation de l'infection à CMV, un traitement par valganciclovir 900 mg $\times 2$ par jour pendant 14 jours, puis 900 mg par jour pendant 14 jours ou selon l'évolution de la charge virale sera instauré ;
- prophylaxie anti-VZV et HSV par valaciclovir 500 mg $\times 2$ /jour pendant 1 an minimum (ou plus si non-récupération des CD4 $> 200/\text{mm}^3$) ;
- prophylaxie anti-pneumocystis par sulfaméthoxazole/triméthoprime fort 1 comprimé $\times 3$ /semaine ou par sulfaméthoxazole/triméthoprime faible 1 comprimé par jour associé à de l'acide folinique. En cas d'allergie au sulfaméthoxazole/triméthoprime, sont préconisés des aérosols de pentamidine mensuels ou un traitement par atovaquone. Cette prophylaxie sera maintenue pour une durée minimale de 6 mois (ou plus si non-récupération des CD4 $> 200/\text{mm}^3$) ;

- comme tous les patients traités par greffe de cellules CH, un calendrier vaccinal spécifique doit être suivi. Il est disponible sur le site internet de MATHEC (https://www.mathec.com/wp-content/uploads/2019/01/Vaccinations-et-autogreffe_MATHECSFGMTC.pdf).

Suivi global

Lors des évaluations itératives systématiques :

- une attention particulière doit être portée à la survenue potentielle d'une autre maladie auto-immune, à la volonté du patient de concevoir et éventuellement au suivi d'une grossesse ;
- les complications tardives postgreffes seront évaluées et/ou recherchées : cancer, endocrinopathie, complications cardiovasculaires, ostéoporose et fractures osseuses, infertilité.

Traitement postautogreffe de CH dans la MC.

La prescription systématique d'un traitement préventif de la rechute de MC n'est pas recommandée et relève d'une décision au cas par cas. En revanche, le risque de rechute de la MC dans l'année suivant l'autogreffe de CH, étant élevé, le suivi digestif clinique, biologique et morphologique régulier (M3, M6 et M12) est essentiel. En cas de rechute clinique et/ou endoscopique, les données des cohortes observationnelles des patients avec MC traités par autogreffe de CH suggèrent que la reprise d'un traitement antérieur, même s'il était considéré comme inefficace avant la greffe, peut avoir un effet bénéfique en post greffe. En effet, l'autogreffe de CH peut permettre de restaurer une sensibilité aux molécules habituelles.

Quelle est la place de l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses dans la MC ?

L'utilisation des propriétés immunomodulatrices et immunosuppressives ainsi que de l'activité trophique des cellules souches mésenchymateuses (CSM), obtenues à partir de la moelle osseuse ou du tissu adipeux, à l'étude dans de nombreuses maladies auto-immunes, a fait la preuve de son efficacité dans une indication ciblée au cours de la maladie de Crohn : le traitement des fistules périanales. Depuis la première publication en 2003 par Garcia-Olmo[36] du traitement avec succès d'une fistule recto-vaginale réfractaire par injection locale de CSM dérivées du tissu adipeux, plus de 300 patients au monde ont été inclus dans des essais de phase I-II et dans un essai de phase III (avec 212 patients au total) [37] pour analyser la tolérance et l'efficacité des CSM d'origine autologues (dont les propriétés immunomodulatrices et immunosuppressives in vitro sont diminuées par rapport au sujets sains [38] ou plus souvent allogéniques (risques d'immunisation du receveur à l'étude). Les CSM utilisées provenaient du tissu adipeux (plus faciles à obtenir, plus de 330 patients avec MC traités) ou plus rarement de la moelle osseuse (environ 31 patients traités en

2019) Les activités biologiques principales sont la modulation de l'expansion des lymphocytes T et des macrophages permettant ainsi de réguler l'inflammation et une fonction réparatrice des tissus lésés. Les essais précoces ont montré une bonne tolérance de la technique et une efficacité à un an chez environ 50 % des patients atteints de MC [39] qui a conduit à la mise sur le marché par les laboratoires Takeda au moins au Japon et au Canada, et sous condition d'autorisation dans certains pays d'Europe l'utilisation des CSM allogéniques issues du tissu adipeux en injection locale pour cette indication spécifique. D'autres essais sont en cours pour préciser les doses nécessaires, les modalités et rythme d'injection et les propriétés respectives des CSM utilisées selon la source et les protocoles de préparation.

Quelles sont les questions résiduelles ?

D'autres protocoles de mobilisation et de conditionnement pourraient-il, à efficacité égale, être moins toxiques ? Comment diminuer le taux de rechutes ?

Comment diffuser l'information auprès des gastro-entérologues et des patients ?

Remerciements : La SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leur soutien financier qui ont permis la réussite de cette dixième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : BIOTEST, CELGENE, CHUGAI, GILEAD/KITE, INCYTE, JANSSEN, JAZZ PHARMACEUTICALS, KEOCYT, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, NOVARTIS, OCTAPHARMA, SANOFI.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Matériel complémentaire

Le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article est disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.08.009>.

Références

- [1] Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet Lond Engl* 2017;389:1741-55. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1).
- [2] Ghione S, Sarter H, Fumery M, Armengol-Debeir L, Savoye G, Ley D, et al. Dramatic increase in incidence of ulcerative colitis and crohn's disease (1988-2011): a population-based study of French adolescents. *Am J Gastroenterol* 2018;113:265-72. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.228>.
- [3] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.082909>.
- [4] Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's Disease 2016: part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3-25. <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-icc/ijw168>.
- [5] Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annesse V, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019;13:144-64. <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-icc/ijw113>.
- [6] Sehgal R, Koltun WA. Scoring systems in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4:513-21. <http://dx.doi.org/10.1586/eqh.10.40>.
- [7] Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1324-38. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.233>.
- [8] Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-21. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1215739>.
- [9] Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1519-28. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203572>.
- [10] Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020;14:4-22. <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-icc/ijz180>.
- [11] Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 2: surgical management and special situations. *J Crohns Colitis* 2017;11:135-49. <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-icc/ijw169>.
- [12] de Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:13-27. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>.
- [13] Eastaff-Leung N, Mabarrack N, Barbour A, Cummins A, Barry S. Foxp3+ regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease. *J Clin Immunol* 2010;30:80-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-009-9345-1>.
- [14] Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, Mazzinghi B, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med* 2007;204:1849-61. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20070663>.
- [15] Pockley AG, Lindsay JO, Foulds GA, Rutella S, Gribben JG, Alexander T, et al. Immune reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in crohn's disease: current status and future directions. A review on behalf of the EBMT autoimmune diseases working party and the autologous stem cell transplantation in refractory cd-low intensity therapy evaluation stfdudy investigators. *Front Immunol* 2018;9:646. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00646>.
- [16] Alexander T, Bondanza A, Muraro PA, Greco R, Saccardi R, Daikeler T, et al. SCT for severe autoimmune diseases: consensus guidelines of the European Society for Blood and Marrow Transplantation for immune monitoring and biobanking. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:173-80. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2014.251>.
- [17] Arruda LCM, de Azevedo JTC, de Oliveira GLV, Scortegagna GT, Rodrigues ES, Palma PVB, et al. Immunological correlates of favorable long-term clinical outcome in multiple sclerosis patients after autologous hematopoietic

Indications de l'autogreffe de cellules hématoïétiques dans la Maladie de Crohn : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire

- stem cell transplantation. Clin Immunol Orlando Fla 2016;169:47-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2016.06.005>.
- [18] Farge D, Arruda LCM, Brigant F, Clave E, Douay C, Marjanovic Z, et al. Long-term immune reconstitution and T cell repertoire analysis after autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic sclerosis patients. J Hematol Oncol 2017;10:21. <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-016-0388-5>.
- [19] Clerici M, Cassinotti A, Onida F, Trabattoni D, Annaloro C, Della Volpe A, et al. Immunomodulatory effects of unselected haematopoietic stem cells autotransplantation in refractory Crohn's disease. Dig Liver Dis 2011;43:946-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2011.07.021>.
- [20] Kreisel W, Potthoff K, Bertz H, Schmitt-Graeff A, Ruf G, Rasenack J, et al. Complete remission of Crohn's disease after high-dose cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2003;32:337-40. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1704134>.
- [21] Hawkey CJ. Stem cell transplantation for Crohn's disease. Best Pract Res Clin Haematol 2004;17:317-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2004.05.006>.
- [22] Burt RK, Craig RM, Milanetti F, Quigley K, Gozdzik P, Bucha J, et al. Autologous non-meloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up. Blood 2010;116:6123-32. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-06-292391>.
- [23] López-García A, Rovira M, Jauregui-Amezaga A, Marín P, Barastegui R, Salas A, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for refractory Crohn's disease: efficacy in a single-centre cohort. J Crohns Colitis 2017;11:1161-8. <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx054>.
- [24] Hawkey CJ, Allez M, Clark MM, Labopin M, Lindsay JO, Ricart E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. JAMA 2015;314:2524. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.16700>.
- [25] Lindsay JO, Allez M, Clark M, Labopin M, Ricart E, Rogler G, et al. Autologous stem-cell transplantation in treatment-refractory Crohn's disease: an analysis of pooled data from the ASTIC trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017;2:399-406. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30056-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30056-0).
- [26] Brierley CK, Castilla-Llorente C, Labopin M, Badoglio M, Rovira M, Ricart E, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for Crohn's disease: a retrospective survey of long-term outcomes from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. J Crohns Colitis 2018. <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy069>.
- [27] Snowden JA, Ansari A, Sachchithanatham S, Jackson G, Thompson N, Lobo A, et al. Autologous stem cell transplantation in severe treatment-resistant Crohn's disease: long-term follow-up of UK patients treated on compassionate basis. QJM 2014;107:871-7. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcu095>.
- [28] Tipton R, Yakoub-Agha I. How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers. Bull Cancer (Paris) 2016;103:5193-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.09.006>.
- [29] Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. Gastrointest Endosc 2004;60:505-12. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107\(04\)01878-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5107(04)01878-4).
- [30] Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. Lancet 2017;390:2779-89. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32641-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32641-7).
- [31] Snowden JA, Panés J, Alexander T, Allez M, Ardizzone S, Dierickx D, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation (AHST) in severe Crohn's disease: a review on behalf of ECCO and EBMT. J Crohns Colitis 2018;12:476-88. <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx184>.
- [32] Best WR, Beckett JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's disease activity index (CDAI). Gastroenterology 1979;77:843-6.
- [33] Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1994;106:287-96. [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90585-1](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(94)90585-1).
- [34] Sandström B, Davidsson L, Bosaeus I, Eriksson R, Alpsten M. Selenium status and absorption of zinc (65Zn), selenium (75Se) and manganese (54Mn) in patients with short bowel syndrome. Eur J Clin Nutr 1990;44:697-703.
- [35] Pugno G, Castilla-Llorente C, Puyade M, Terriou L, Badoglio M, Deligny C, et al. Indications et suivi des autogreffes de cellules souches hématoïétiques dans les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer (Paris) 2017;104:5169-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.06.019>.
- [36] García-Olmo D, García-Arranz M, García LG, Cuellar ES, Blanco IF, Prianes LA, et al. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. Int J Colorectal Dis 2003;18:451-4. <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-003-0490-3>.
- [37] Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. Lancet Lond Engl 2016;388:1281-90. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31203-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31203-X).
- [38] Serena C, Keiran N, Madeira A, Maymó-Masip E, Ejarque M, Terrón-Puig M, et al. Crohn's disease disturbs the immune properties of human adipose-derived stem cells related to inflammasome activation. Stem Cell Rep 2017;9:1109-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.07.014>.
- [39] Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2018;154:1334-42. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.020> [e4].