

ALLOGREFFES ET AUTOGREFFES DE MOELLE OSSEUSE PRINCIPES ET INDICATIONS

G. FILLET⁽¹⁾, J. BURY⁽²⁾, M. BAUDRIHAYE⁽³⁾

Résumé

Lorsqu'elle est possible, la greffe allogénique de moelle osseuse est indiquée dans la leucémie myéloblastique aiguë en première rémission complète, la leucémie lymphoblastique aiguë en deuxième rémission complète ou en première rémission complète s'il s'agit d'un mauvais risque, la leucémie myéloïde chronique en phase chronique. La réaction du greffon contre l'hôte et les infections opportunistes restent les problèmes importants liés à ce type de transplantation.

L'autogreffe de moelle osseuse doit être envisagée dans les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens ne répondant que partiellement aux traitements classiques ou présentant une rechute précoce. L'autogreffe ouvre également des perspectives intéressantes dans le traitement des leucémies aiguës.

Greffe allogénique

Pendant de longues années, la greffe allogénique de moelle, dont les résultats étaient encore aléatoires, a été réservée à des malades en phase terminale de leur leucémie aiguë et résistant à tout autre traitement. Au début des années 70, le groupe de Seattle (Thomas et coll., 1975) a greffé 100 patients atteints de leucémie aiguë à l'état terminal et a montré que 12 % survivaient dix ans après la greffe sans autre forme de traitement anti-leucémique. Si la plupart des malades, en mauvais état, mouraient, l'existence d'un petit nombre de guérisons a indiqué la validité de cette thérapeutique. Les progrès réalisés dans la technique de la greffe, la meilleure connaissance et les meilleurs contrôles de ses complications ont permis d'en étendre les indications à des sujets à un stade moins avancé de leur maladie. C'est ainsi qu'en 1976 l'école de Seattle a réalisé les premières tentatives de transplantation médullaire dans les leucémies myéloblastiques aiguës en première rémission complète.

Sélection des donneurs

La greffe allogénique se fait en général avec un frère ou une sœur identique dans les groupes HLA A, B, D, contrôlés par typage sérologique et culture mixte lymphocytaire. Ceci implique que seulement 30 % des patients atteints de leucémie aiguë ont un donneur de moelle entièrement compatible. Cette identité, si elle ne met pas à l'abri des complications immunologiques entre le greffon et le receveur, semble encore dans la plupart des cas une condition nécessaire à la réalisation d'une greffe de moelle. Une incompatibilité majeure dans le système ABO n'est pas une contre-indication à la greffe : il convient de faire précéder celle-ci de séances de plasmaphères afin d'éliminer l'anticorps dangereux chez le malade ou d'éliminer les globules rouges du greffon par sédimentation et centrifugation sur gradient de densité.

La possibilité de réaliser une greffe de moelle à partir d'un jumeau monozygote est exceptionnelle (greffe de moelle osseuse syngénique). Finalement, on peut faire appel à des registres de volontaires donneurs de moelle non apparentés. Cette possibilité reste actuellement très limitée.

Prélèvement de moelle

Le prélèvement se fait stérilement en salle d'opération sous anesthésie générale par ponctions multiples au niveau des crêtes iliaques antérieures et postérieures. La quantité de moelle prélevée est de 10 ml/kg de receveur, ce qui représente habituellement un volume compris entre 500 et 900 ml pour un adulte. Un minimum de 2×10^8 cellules nucléées/kg de poids de receveur doit être obtenu pour observer une prise de greffe. La moelle est recueillie

⁽¹⁾ Chargé de Cours associé, ⁽²⁾ Spécialiste des Hôpitaux, Université de Liège, Secteur d'Hématologie, Département de Clinique et de Pathologie médicales.

⁽³⁾ Assistant, Université de Liège, Département de Clinique et de Pathologie médicales, Laboratoire d'Immunologie cellulaire.

dans un milieu de culture hépariné, filtrée, puis rapidement transfusée au receveur par une veine périphérique. Les cellules traversent les capillaires pulmonaires et colonisent rapidement le lit médullaire du receveur. Deux semaines plus tard, la viabilité du greffon est vérifiée par un myélogramme et après quelques jours, la production médullaire devient effective avec apparition de granulocytes, puis de plaquettes dans le sang.

Préparation du receveur

Elle doit immunodéprimer le receveur afin qu'il accepte la greffe et elle doit éradiquer la masse blastique. La préparation la plus classique comprend la cyclophosphamide à hautes doses (60 mg/kg pendant 2 jours consécutifs), suivie d'une irradiation corporelle totale de 800 à 1000 rads délivrée à un débit de dose compris entre 5 et 10 rads/minute. Cette irradiation est létale par sa toxicité médullaire. Dans les 48 heures qui suivent, le malade souffre de fièvre, de nausées, de diarrhée, présente une éruption fugace et une hypertrophie douloureuse des parotides.

D'autres traitements sont à l'étude consistant en l'association de fortes doses de cytarabine associées à l'irradiation. Le busulfan (Myleran®), associé à la cyclophosphamide, permet de s'abstenir de la radiothérapie.

Prise de greffe

Elle peut être contrôlée par le caryotype médullaire et sanguin dans les greffes entre sexes différents. Sinon, on peut utiliser les marqueurs de groupes érythrocytaires ou des immunoglobulines. A la différence de l'anémie aplastique, les non-prises et les rejets sont tout à fait exceptionnels chez les malades greffés pour leucémie, même en cas de multiples transfusions antérieures. Le rôle immunodépresseur des chimiothérapies et l'intensité du conditionnement l'expliquent.

Prophylaxie des infections

Survenant dans les 4 premières semaines qui suivent la greffe, les infections sont liées à la granulocytopenie. Elles sont d'autant plus à craindre que, avant la greffe, le malade est déjà granulocytopenique, qu'une infection préexiste ou que l'état général est mauvais. Les infections acquises par voie exogène peuvent être prévenues par isolement du patient dans une enceinte à flux d'air laminaire stérile. La nourriture et les boissons seront stériles et le tractus digestif sera décontaminé par des antibiotiques et des antifongiques non résorbables. L'apparition de fièvre sans évidence d'une cause bactériologique doit être traitée rapidement au moyen d'une association antibiotique à large spectre comprenant un aminoglycoside et une pénicilline semi-synthétique. Les infections à staphylocoque, souvent en rapport avec la voie de perfusion centrale, sont justifiables d'un traitement par vancomycine iv. Une fois la reconstitution hématologique obtenue, le co-trimoxazole (Bactrim® ou Eusaprim®) peut être prescrit pour la prévention de l'infection à *Pneumocystis carinii*. L'aciclovir (Zovirax®) est efficace dans la prévention d'infections à herpès zoster et herpès simplex.

Après la greffe, et surtout en cas de réaction du greffon contre l'hôte (GVHR : graft versus host reaction), le malade reste immunodéprimé pendant de longs mois. C'est dans les 2 à 4 mois qui suivent la greffe que le risque est le plus important pour le cytomégalovirus (CMV). Plus de la moitié des patients greffés auront, après la greffe, une infection à CMV, heureusement souvent peu symptomatique. Toutefois, si cette infection occasionne une pneumopathie interstitielle, la mortalité est de $\pm 90\%$. L'administration prophylactique de plasma hyperimmun dirigé contre le cytomégalovirus pourrait diminuer l'incidence de cette complication redoutable. D'une façon générale, tout état fébrile survenant dans le décours d'une greffe de moelle doit être traité énergiquement compte tenu du fait qu'une reconstitution immunitaire complète n'est présente que plus ou moins 2 ans après greffe de moelle non compliquée.

Mesures générales

Une hyperalimentation parentérale est de mise chez tous les patients greffés. Les soins locaux

(bouche, peau, anus) ont une grande importance. La motivation totale du malade, de la famille, du personnel médical et infirmier est indispensable.

Réaction du greffon contre l'hôte

La transplantation d'organes entre individus génétiquement différents appartenant à la même espèce (greffe allogénique) provoque des réactions immunologiques qui peuvent conduire au rejet des cellules du donneur par les lymphocytes du receveur. Inversement, lorsque des lymphocytes allogéniques viables sont injectés à un sujet dont les fonctions immunitaires sont trop déprimées pour les éliminer, on assiste à une réaction immunologique médiée par ces lymphocytes du donneur et dirigée contre les cellules du receveur. Cette réaction du greffon contre l'hôte (GVHR : graft versus host reaction) constitue une des principales complications des transplantations de moelle osseuse chez l'homme. Le receveur est en effet profondément immunodéprimé par une chimio- et radiothérapie intense. La moelle allogénique injectée étant riche en lymphocytes, toutes les conditions d'avènement d'une GVHR sont réunies.

1. Mécanismes pathogéniques de la GVHR.

L'expérience animale a clairement démontré que ce sont les lymphocytes T immunocompétents présents dans le greffon qui sont à l'origine de la GVHR. Celle-ci est particulièrement violente en cas d'incompatibilité au niveau des antigènes (Ag) HLA (complexe majeur d'histocompatibilité chez l'homme) entre le donneur et le receveur. Cependant, une GVHR peut s'observer chez des individus HLA identiques : des Ag « mineurs » d'histocompatibilité sont alors impliqués.

Les lymphocytes responsables des GVHR sont des lymphocytes T immunocompétents. Ces cellules reconnaissent l'antigène étranger en relation avec des éléments du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC). Cette nécessité d'une « double » reconnaissance (l'Ag étranger et l'élément du MHC) apporte une restriction importante à la fonction des lymphocytes T. Cette restriction est nécessaire à une régulation correcte des interactions cellulaires dans le cadre du système immunitaire. Dans le cas artificiel d'une greffe, les éléments du MHC du donneur peuvent être eux-mêmes des structures étrangères. Cette identité entre l'Ag étranger et l'élément de restriction empêche l'élaboration normale des mécanismes de régulation du système immunitaire et suscite une violente réponse immunologique qui participe au rejet et à la GVHR.

Il existe deux grandes populations de lymphocytes T : les premiers réagissent préférentiellement avec les Ag MHC de classe 1 et exercent surtout des propriétés cytotoxiques. Ils peuvent reconnaître un Ag étranger sur toutes les cellules nucléées de l'organisme qui portent des Ag MHC de classe 1. Les seconds interagissent préférentiellement avec les Ag MHC de classe 2 dont la distribution est restreinte à certaines cellules plus directement impliquées dans les réponses immunitaires. Ces lymphocytes interviennent dans l'induction et la régulation des réponses immunitaires et comprennent les lymphocytes « helper ».

Bien que la restriction fonctionnelle de ces deux populations lymphocytaires soit moins stricte dans la situation allogénique que dans la situation physiologique, on peut se demander laquelle de ces deux populations détermine préférentiellement la GVHR. Cet aspect a été étudié chez l'animal en déplantant le greffon sélectivement de l'une ou l'autre de ces deux populations et en réalisant des greffes entre animaux différents uniquement au niveau des Ag MHC de classe 1 ou 2.

De façon très schématique, on peut résumer les observations de la manière suivante : lorsque l'incompatibilité est uniquement située au niveau des Ag MHC de classe 2 et/ou lorsque seuls des lymphocytes « helper » sont présents dans le greffon, la GVHR présente des caractéristiques semblables à celles observées dans une maladie du greffon contre l'hôte chronique : il s'agit de troubles complexes rappelant ceux observés dans les pathologies auto-immunes comme la sclérodémie, le syndrome de Sjögren, la cirrhose biliaire primitive, la dermatomyosite et le lupus érythémateux systémique.

Lorsque les deux populations lymphocytaires sont présentes dans le greffon et que l'incompatibilité concerne les deux classes d'Ag MHC, on observe une GVHR de type aigu : il s'agit d'une violente agression contre certaines cellules de la peau, du tube digestif, du foie et des organes lymphoïdes. L'hématopoïèse peut être inhibée et un état d'immunodéficience profonde s'installe. Lorsque l'animal survit à cet épisode, la maladie peut ensuite prendre les allures d'une réaction chronique comme décrit plus haut.

Il semble donc que les deux populations de lymphocytes T jouent un rôle distinct dans l'induction et l'expression des GVHR. L'aspect clinique que prend la maladie du greffon contre l'hôte dépend des phénomènes immunitaires en jeu.

Tous les mécanismes effecteurs habituels du système immunitaire sont susceptibles d'intervenir dans l'agression : lymphocytes T cytotoxiques; lymphocytes T helper et dirigeant les réactions d'hypersensibilité retardée; macrophages; lymphocytes B et anticorps; cellules NK... Certains mécanismes effecteurs seront cependant préférentiellement recrutés en fonction du mode d'induction de la GVHR.

Il existe heureusement différents systèmes qui tendent à restreindre les GVHR et à faciliter l'induction d'un état de tolérance. Les lymphocytes T immatures présents dans la moelle injectée poursuivent leur différenciation dans l'organisme du receveur et apprennent à le reconnaître comme « soi ». Les conditions de cette différenciation ne peuvent évidemment reproduire exactement celle qui se produit physiologiquement dès la vie fœtale. Les lésions du thymus de l'hôte, liées à l'involution avec l'âge et aux agressions par la chimio- et la radiothérapie, constituent par exemple un obstacle à une différenciation normale des lymphocytes T.

Différents mécanismes suppresseurs, non spécifiques d'abord et spécifiques ensuite, se mettent également en action pour contrôler « l'auto »-réactivité des lymphocytes injectés. Par leur caractère non spécifique, ces mécanismes suppresseurs participent d'ailleurs à l'immunodéficience qui suit la greffe et qui est d'autant plus prolongée et sévère que la GVHR est difficile à contrôler.

2. Formes cliniques de la GVHR.

La GVHR aiguë survient chez environ la moitié des malades et se caractérise par des lésions cutanées, hépatiques, digestives, bronchiques et par des désordres immunitaires. Elle peut apparaître dans les 3 premières semaines suivant la greffe. Son intensité est appréciée d'après l'importance des troubles cliniques et biologiques. Dans les formes les plus graves, elle tue rapidement le malade.

La GVHR chronique fait le plus souvent suite à une GVHR aiguë. Elle évolue fréquemment sur un mode chronique avec des désordres immunologiques multiples, des lésions cutanées sclérodermiformes, éventuellement une hépatopathie ou une malabsorption chronique.

3. Prévention et traitement de la GVHR.

La prévention repose sur 4 conditions principales.

a) L'absence de disparité antigénique entre le donneur et le receveur. On observe une réduction de l'incidence et de la sévérité des GVHR au fur et à mesure que la compatibilité antigénique entre donneur et receveur augmente.

b) L'irradiation systématique à la dose de 1500 rads de tous les produits sanguins donnés au malade de façon à tuer les lymphocytes et éviter leur transfusion à un receveur immunodéficient.

c) L'élimination des lymphocytes T présents dans le greffon. L'élimination des lymphocytes T du greffon, par exemple à l'aide d'anticorps monoclonaux, réduit ou supprime l'induction des GVHR. D'autres complications deviennent malheureusement plus fréquentes comme le rejet du greffon, la récurrence de l'état leucémique et l'incidence des infections opportunistes. Dans ces conditions, le bénéfice obtenu par l'inhibition de la GVHR ne se traduit pas actuellement par une meilleure survie du receveur.

d) L'immunomanipulation visant à faciliter l'émergence de la tolérance. Celle-ci comprend :

— La suppression des facteurs aggravant l'état dysimmunitaire dont, en particulier, certaines infections virales (CMV).

— Certaines formes de traitements immunosuppresseurs. La première prévention utilisée a été le méthotrexate (Ledertrexate®) administré durant 3 mois. Son utilisation ne permet toutefois pas d'éviter la maladie du greffon contre l'hôte chez 50 à 70 % des patients greffés avec une moelle HLA compatible. Environ 1/4 des patients atteints de GVHR mourront des suites de celle-ci ou d'infections. La deuxième prévention est la cyclosporine (Sandimmun®). Elle diminue la production d'interleukine 2 et d'autres lymphokines et inhibe la capacité des lymphocytes cytotoxiques de répondre à l'interleukine 2. Bien que l'incidence de la GVHR ne soit pas moindre que celle observée avec le méthotrexate, sa sévérité est diminuée, la mortalité secondaire à celle-ci étant de 10 %. La cyclosporine n'est pas sans toxicité. La médication est avant tout toxique pour les reins et ses taux sériques doivent être mesurés régulièrement par radio-immuno-assay ou chromatographie en phase liquide à haute pression. Récemment, l'association de cyclosporine et de méthotrexate après la greffe a permis de diminuer l'incidence de la GVHR et d'augmenter la probabilité de longue survie, ceci en comparaison avec les patients traités uniquement par cyclosporine.

— L'immunorestauration. Bien que ces études aient rencontré peu de succès jusqu'à présent, on continue à rechercher des moyens d'accélérer et d'orienter le développement du système immunitaire après la greffe, par exemple à l'aide d'implants thymiques ou d'hormones thymiques.

— La stimulation directe des mécanismes de tolérance. Ceci est obtenu expérimentalement par l'induction de cellules suppressives spécifiques avant la greffe ou par l'établissement d'un chimérisme lympho-hématopoïétique prolongé qui impose une tolérance vis-à-vis des cellules du donneur et du receveur.

Le traitement des GVHR avérées est encore assez décevant et doit être instauré rapidement avant d'entrer dans le cercle vicieux : GVHR — immunosuppression — infections opportunistes — aggravation de l'état dysimmunitaire et de la déficience immunitaire — absence de contrôle de la GVHR... Il repose sur l'usage adapté d'immunosuppresseurs, en particulier les fortes doses de corticoïdes, les anticorps antilymphocytaires et la cyclosporine. D'autres méthodes expérimentales (par exemple irradiation U.V. des GVHR cutanées) sont à l'étude.

Réaction du greffon contre la leucémie

Le premier rôle de la radio-chimiothérapie est de détruire la tumeur et le premier rôle de la moelle greffée est de reconstituer l'hématopoïèse du malade. L'effet antileucémique obtenu est cependant complexe. On observe en effet, que les patients qui développent une GVHR modérée ou sévère ont un risque 2,5 fois moindre de rechute que ceux qui ne présentent pas de GVHR. Cet effet antileucémique de la moelle greffée est appelé réaction du greffon contre la leucémie (GVL : graft versus leukemia). Chez l'animal, la GVL peut être clairement séparée de la GVHR. Ce n'est pas le cas chez l'homme. La cyclosporine, bien qu'atténuant la gravité de la GVHR, n'augmente pas le nombre de rechutes à la différence de la technique d'élimination des lymphocytes T du greffon.

Résultats

Nous donnerons ceux de l'école de Seattle qui a la plus longue expérience.

1. Leucémie myéloblastique aiguë (LMA).

La greffe de moelle pour LMA en première rémission permet actuellement d'obtenir une survie prolongée dans 50 % des cas. La probabilité de récurrence est de 20 %. Les résultats de la greffe sont meilleurs chez les patients âgés de moins de 30 ans que chez ceux âgés de 30 à 45 ans. Cet effet défavorable de l'âge sur les résultats de la greffe se retrouve dans les autres pathologies (aggravation de la GVHR avec l'âge).

La greffe de moelle effectuée au début d'une première rechute non traitée donne un taux de survie à long terme de 34 %; ce taux est légèrement supérieur à celui obtenu en seconde

rémission (28 %). Par contre, en cas d'échec d'un traitement chimiothérapique de réinduction, le taux n'est plus que de 19 %.

2. *Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA).*

Les greffes de moelle allogénique ont été effectuées surtout en deuxième rémission. Le taux de survie à long terme est de 37 %. Lorsque la greffe est réalisée en rechute, il est de 22 %.

La greffe de moelle osseuse effectuée en première rémission complète donne un taux de longue survie de 50 à 60 %. Ce ne sont que les patients avec des signes de mauvais pronostic au départ qui doivent être greffés en première rémission (malades présentant certaines anomalies chromosomiques, LLA du type B, âge supérieur à 30 ans, hyperleucocytose supérieure à 30.000).

3. *Leucémie myéloïde chronique (LMC).*

Chez les patients greffés en phase chronique, le taux de longs survivants est de 60 %. Une fois la transformation blastique survenue, les résultats de la greffe sont décevants avec un taux de survie de 10 %. Si la transplantation se fait en phase d'accélération, la probabilité de longue survie est approximativement de 30 %. Des patients greffés en deuxième phase chronique ont une survie de 30 à 50 %.

4. *Lymphome non hodgkinien.*

La greffe de moelle osseuse n'est que peu ou pas utilisée en première rémission. Effectuée en rémission ultérieure, la greffe allogénique permet d'obtenir une longue survie chez environ 45 % des malades.

Grefe syngénique

La possibilité de réaliser une greffe de moelle entre jumeaux vrais reste une éventualité exceptionnelle.

La greffe syngénique, réalisée dans la LMC en phase chronique, donne une survie de 90 % à 11 ans. Dans la LMA greffée en première rémission, le risque de rechute (50 à 60 %) est trois fois plus important que celui observé chez les patients recevant une moelle allogénique compatible. Ceci est lié à l'absence d'effet antileucémique de type GVL.

Autogrefe de moelle osseuse

Les succès thérapeutiques de la greffe allogénique ont été attribués à l'efficacité de la radio-chimiothérapie à fortes doses. Compte tenu du nombre limité de donneurs de moelle disponibles, l'autogrefe fait actuellement l'objet d'études intensives. Dans cette technique, la moelle du patient est prélevée en phase de rémission et congelée dans l'azote liquide. Elle est réinfusée chez le malade après une mégathérapie comparable à celle utilisée dans la greffe allogénique.

Comparée à la greffe allogénique, l'autogrefe se caractérise par l'absence de nécessité d'un donneur HLA compatible et l'absence de GVHR. Il existe toutefois une possibilité de contamination du greffon par des cellules tumorales et la qualité du greffon peut être suboptimale.

1. *Lymphosarcome.*

Sauf cas exceptionnel, l'autogrefe n'est pas indiquée comme traitement de consolidation chez le malade en première rémission complète.

Les résultats les plus intéressants sont obtenus chez les patients avec réponse partielle à un premier traitement ou chez les patients en rechute répondant encore à un traitement de sauvetage. Dans ces conditions, on obtient 40 à 60 % de survie sans rechute. Le lymphome réfractaire au traitement de deuxième et troisième intention est habituellement réfractaire à l'autogrefe.

2. *Maladie de Hodgkin.*

L'autogrefe est actuellement indiquée en cas d'impossibilité de mettre le malade en rémission après échec de deux associations de chimiothérapie ou en cas de rechute précoce, c'est-à-dire survenant dans l'année qui suit l'arrêt du traitement.

3. Leucémie myéloblastique aiguë.

L'autogreffe, réalisée chez les patients en rémission complète, est, dans certaines séries, suivie d'une survie sans rechute de l'ordre de 50 %. Ces résultats satisfaisants semblent supérieurs à ceux de la polychimiothérapie classique mais demandent à être confirmés. Rien ne permet de dire actuellement que la purge du greffon soit nécessaire dans cette indication. En effet, toutes les rechutes après autogreffe peuvent être expliquées par l'incapacité de la radio-chimiothérapie d'éliminer toutes les cellules tumorales présentes chez l'hôte. Les résultats de l'autogreffe réalisée en deuxième rémission complète sont évidemment moins favorables.

4. Leucémie lymphoblastique aiguë.

L'autogreffe pourrait avoir un rôle à jouer chez les patients à haut risque en première rémission complète. Les malades en deuxième rémission complète ou troisième rémission complète semblent bénéficier d'une autogreffe associée à une « purge médullaire » conduisant à une survie sans rechute dans 20 % des cas. La place de l'autogreffe dans la LLA sera précisée dans les 5 à 10 années à venir.

Bibliographie

- BACIGALUPO, A., FRASSONI, F., VAN LINT, M. T., OCCHINI, D., PITTALUGA, P. A., REPETTO, M., PIAGGIO, G., SESSAREGO, M., CAIMO, A., CONGIU, A., MARMONT, A. — Bone marrow transplantation for chronic granulocytic leukemia. *Cancer*, 1986, 58, 2307-2311.
- GALE, R. P., CHAMPLIN, R. E. — Bone marrow transplantation in acute leukemia. *Clin. Haemat.*, 1986, 15, 851.
- GOLDMAN, J. M., APPERLEY, J. F., JONES, L., MARCUS, R., GOOLDEN, A. W. G., BATCHELOR, R., HALE, G., WALDMANN, H., REID, C. D., HOWS, J., GORDON-SMITH, E., CATOVSKY, D., GALTON, D. A. G. — Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. *New Engl. J. Med.*, 1986, 314, 202-207.
- GOLDSTONE, H. C., ANDERSON, C. C., LINCH, D. C., FRANKLIN, I. M., BOUGHTON, B. J., CAWLEY, J. C., RICHARDS, J. D. M. — Autologous bone marrow transplantation following high dose chemotherapy for the treatment of adult patients with acute myeloid leukaemia. *Brit. J. Haemat.*, 1986, 64, 529-537.
- JAGANNATH, S., DICKE, K. A., ARMITAGE, J. O., CABANILLAS, F. F., HORWITZ, L. J., VELLEKOOP, L., ZANDER, A. R., SPITZER, G. — High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide and autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *Ann. intern. Med.*, 1986, 104, 163-168.
- PHILIP, T., BIRON, P., MARANINCHI, D., GOLDSTONE, A. H., HERVE, P., SOUILLET, G., GASTAUT, J. L., PLOUVIER, E., FLESH, Y., PHILIP, I., HAROUSSEAU, J. L., LE MEVEL, A., REBATTU, P., LINCH, D. C., FREYCON, F., MILAN, J. J., SOUHAMI, R. L. — Massive chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in 50 cases of bad prognosis non-Hodgkin's lymphoma. *Brit. J. Haemat.*, 1985, 60, 599-609.
- PRENTICE, H. G., GROB, J. P., BRENNER, M. K. — Bone marrow transplantation in the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Hemat. Rev.*, 1986, 1, 49-72.
- RINGDEN, O. — Cyclosporine in allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*, 1986, 42, 445-452.
- SINGER, C. R. J., GOLDSTONE, A. H. — Clinical studies of ABMT in non-Hodgkin's lymphoma. *Clin. Haemat.*, 1986, 15, 105.
- STORB, R., DEEG, H. J., WHITEHEAD, J., APPELBAUM, F., BEATTY, P., BENSINGER, W., BUCKNER, C. D., CLIFT, R., DONEU, K., FAREWELL, V., HANSEN, J., HILL, R., LUM, L., MARTIN, P., MCGUFFIN, R., SANDERS, J., STEWART, P., SULLIVAN, K., WITHERSPOON, R., YEE, G., THOMAS, E. D. — Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *New Engl. J. Med.*, 1986, 314, 729-735.
- THOMAS, E. D., STORB, R., CLIFT, R. A., FEFER, A., JOHNSON, F. L., NEIMAN, P. F., LERNER, K. G., GLUCKSBERG, H., BUCKNER, C. D. — Bone-marrow transplantation (first of two parts). *New Engl. J. Med.*, 1975, 292, 832-843.
- THOMAS, E. D., STORB, R., CLIFT, R. A., FEFER, A., JOHNSON, F. L., NEIMAN, P. E., LERNER, K. G., GLUCKSBERG, H., BUCKNER, C. D. — Bone marrow transplantation (second of two parts). *New Engl. J. Med.*, 1975, 292, 895-902.
- THOMAS, E. D., CLIFT, R. A., FEFER, A., APPELBAUM, F. R., BEATTY, P., BENSINGER, W. I., BUCKNER, C. D., CHEEVER, M. A., DEEG, H. J., DONEY, K., FLOURNOY, N., GREENBERG, P., HANSEN, J. A., MARTIN, P., MCGUFFIN, R., RAMBERG, R., SANDERS, J. E., SINGER, J., STEWART, P., STORB, R., SULLIVAN, K., WEIDEN, P. L., WITHERSPOON, R. — Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Ann. intern. Med.*, 1986, 104, 155-163.

*
**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. G. Fillet, Service d'Hématologie, Institut de Médecine, Hôpital de Bavière, 4020 Liège.