

# ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES CHEZ LE PATIENT ÂGÉ : jusqu'à quel âge ?

S. SERVAIS (1), E. WILLEMS (2), Y. BEGUIN (3), F. BARON (4)

**RÉSUMÉ :** En quelques décennies, la limite d'âge pour réaliser une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est passée de 50-60 ans à 70-75 ans, ceci notamment grâce au développement de nouvelles procédures d'allogreffe après un conditionnement atténué ou non myéloablateur. Cet article décrit les défis et les perspectives des allogreffes chez les patients âgés.

**MOTS-CLÉS :** *Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques - Maladie du greffon contre l'hôte - Reconstitution immunitaire - Patient âgé - Minigreffe*

ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION :  
WHAT IS THE UPPER AGE LIMIT?

**SUMMARY :** In the last decades, the upper age limit for allogeneic hematopoietic cell transplantation has increased from 50-60 years to 70-75 years of age, in part due to the development of allogeneic transplantation following reduced-intensity or truly nonmyeloablative conditioning. This review describes challenges and opportunities of allogeneic hematopoietic cell transplantation in the elderly.

**KEYWORDS :** *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation - GVHD - Older patient - Immune recovery - Nonmyeloablative - RIC*

## INTRODUCTION

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) (appelée à l'époque greffe de moelle) est née dans les années 1960s. Il s'agit d'un traitement efficace, proposé pour un grand nombre de pathologies hématologiques malignes. Initialement, le concept reposait sur l'administration de fortes doses de radio-chimiothérapie dans le but d'éradiquer un maximum de cellules hématologiques tumorales, alors que l'infusion de CSH allogéniques n'avait comme unique objectif que la substitution médullaire, nécessaire après cette myéloablation létale (1, 2). Cependant, il est apparu rapidement que les cellules immunitaires du donneur présentes dans le greffon (lymphocytes T et cellules NK) étaient responsables de réactions anti-tumorales, désignées par le terme «effet de la greffe contre la tumeur» (graft-versus-tumor effect, GvT) (1, 3-6).

Les allogreffes conventionnelles sont associées à une morbi-mortalité liée à la procédure élevée, ce qui limite leurs indications à des patients jeunes et en bon état général. Malheureusement, l'âge médian des patients au diagnostic d'une néoplasie hématologique varie de 60 à 70 ans. Cette observation a conduit plusieurs groupes à développer de nouveaux protocoles de conditionnement à intensité réduite, appelés «minigreffes» (7). Le développement de ces minigreffes a permis à des patients de

plus en plus âgés d'être candidats à l'allogreffe de CSH et de bénéficier de l'effet GvT. Cependant, la réalisation d'allogreffe chez des patients âgés de plus de 60 à 70 ans est associée à de nouveaux défis qui requièrent une bonne collaboration entre les hématologues, les autres médecins spécialistes, les médecins traitants, les infirmières, les kinésithérapeutes, les psychologues, les assistants sociaux, et les diététiciens. Dans cet article de revue, nous décrivons quelques-uns de ces «challenges», et proposons quelques perspectives qui pourraient aider à les résoudre.

## ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES : JUSQU'À QUEL ÂGE ET AVEC QUELS CRITÈRES DE SÉLECTION ?

Avec le développement des minigreffes, l'âge maximum pour être candidat à une allogreffe de CSH est passé de 50-60 ans à 70-75 ans. L'impact de l'âge du patient (receveur) sur les résultats des minigreffes a récemment été étudié par Sorror et coll (8). Ils ont pu démontrer que la survie globale (35% à 5 ans après la greffe), l'incidence de rechutes (41% à 5 ans), et l'incidence de mortalité liée à l'allogreffe (27% à 5 ans) étaient semblables chez les patients âgés, lors de l'allogreffe, de 60 à 64 ans (n=218), de 65 à 69 ans (n=121) et de 70 à 75 ans (n=33). Une survie globale après minigreffe comparable pour les patients âgés de 60-65 ans (49,2% à 2 ans) et de 66 à 71 ans (50,2% à 2 ans) a également été rapportée récemment par la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (9).

(1) Chercheur Télévie, (2) Chef de Clinique, (3) Chef de Service, (4) Maître de recherche du FNRS, Service d'Hématologie Clinique, Université de Liège.

Aujourd'hui encore, l'éligibilité à l'allogreffe des patients âgés repose largement sur des critères subjectifs. De plus, les critères classiques d'exclusion à l'allogreffe tels qu'un mauvais «Performance Status» ou une défaillance importante d'un organe, sont basés sur la tolérance ou non de doses massives de chimio/radiothérapie par des patients jeunes et ne tiennent pas compte des aspects plus spécifiques des patients âgés, tels que la présence ou non de comorbidités, la qualité du support social, ou la capacité ou non de réaliser les tâches de la vie quotidienne. Un progrès récent a été l'établissement d'échelles mesurant les comorbidités d'un patient candidat à l'allogreffe. Parmi celles-ci, l'HCT-CI (indice de comorbidité spécifique de la greffe de cellules souches hématopoïétiques) permet de classer les patients candidats à une allogreffe classique ou à une minigreffe en 3 groupes ayant un risque croissant de mortalité liée à la greffe en fonction d'un nombre croissant de comorbidités (tableau I) (10). Des échelles plus spécifiques pour le patient âgé sont en cours d'évaluation. Ainsi, le groupe

leucémie de l'EORTC projette d'analyser, chez le patient âgé atteint de leucémie aiguë, l'impact d'un score de «fitness» sur la tolérance de la chimiothérapie et de l'allogreffe. Ce score serait basé sur des échelles spécifiquement développées/évaluées chez le patient cancéreux âgé par le groupe «elderly task force» de l'EORTC, comme par exemple l'échelle d'activité de la vie quotidienne (IADL) ou l'échelle de mesure de la qualité de vie EORTC QLQ-C30 (11) (tableau II).

#### COMMENT PRENDRE EN CHARGE LA MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE CHEZ LE PATIENT ÂGÉ ?

La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) est une complication significative de l'allogreffe de CSH (40-70% des patients allogreffés). Elle est provoquée par la réactivité des cellules immunitaires du donneur présentes dans le greffon contre les organes sains du receveur. On distingue deux types de GVHD: aiguë et chronique. La GVHD aiguë survient

TABLEAU I. SCORE DE COMORBIDITÉ SPÉCIFIQUE À LA GREFFE (HCT-CI) (10).

Comorbidité	Point(s)
- Arythmie cardiaque	1
- Cardiopathie ischémique, décompensation cardiaque congestive, infarctus, FEVG $\leq$ 50%	1
- Maladie inflammatoire digestive chronique	1
- Accident vasculaire cérébral	1
- Diabète nécessitant un traitement médicamenteux	1
- Dépression nécessitant un traitement psychiatrique	1
- Index de masse corporelle $>$ 35 kg/m <sup>2</sup>	1
- Atteinte hépatique modérée (bilirubines anormales mais $<$ 1.5 x VLN ou TGO/TGP anormales mais $<$ 2.5 x VLN)	1
- Infection nécessitant la poursuite d'un traitement $>$ jour de la greffe	1
- Maladie rhumatologique	2
- Ulcère peptique nécessitant un traitement	2
- Insuffisance rénale avec créatinine $>$ 20 mg/l	2
- DLCO ou VEMS 65-80% ou dyspnée pour les activités modérées	2
- Tumeur solide à l'exception des tumeurs cutanées autres que les mélanomes	3
- Maladie valvulaire cardiaque à l'exception du prolapsus mitral	3
- DLCO ou VEMS $\leq$ 65% ou dyspnée au repos	3
- Atteinte hépatique sévère (bilirubines $>$ 1.5 x VLN ou TGO/TGP $>$ 2.5 x VLN)	3

VLN, valeur limite haute normale. Score 0 : survie à 2 ans, 71% ; score 1 à 2 : survie à 2 ans, 60% ; score 3 ou plus : survie à 2 ans, 34% (réf.10).  
Par exemple, un patient ayant eu un accident vasculaire cérébral et ayant un VEMS à 60% aura un score total de 4, prédisant une survie à 2 ans de 34%, alors qu'un patient sans aucune comorbidité aura un score de 0 prédisant une survie à 2 ans de 71%.

TABLEAU II. ECHELLE D'ACTIVITÉ DE LA VIE QUOTIDIENNE (INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING; IADL) (11)

Capacité d'utiliser le téléphone.
Capacité de faire des courses
Capacité de faire à manger
Capacité de faire le ménage à la maison
Capacité de faire la lessive
Capacité d'utiliser les moyens de transport
Responsabilité pour la prise des médicaments
Capacité de prendre en charge ses propres finances

généralement au cours des 100 premiers jours après l'allogreffe en cas d'allogreffe classique (elle peut survenir plus tardivement après minigreffe) et peut affecter trois organes : la peau, le tube digestif et le foie. Elle est due à la reconnaissance de disparités antigéniques entre le donneur et le receveur par les lymphocytes T du donneur activés par des cytokines libérées lors du conditionnement de l'allogreffe (12, 13). La GVHD chronique survient après le 80<sup>ème</sup> jour post-greffe et présente des manifestations communes avec certaines maladies auto-immunes (14). Elle peut survenir *de novo*, faire suite à une GVHD aiguë, ou survenir en même temps qu'une GVHD aiguë tardive (en cas de minigreffe).

La physiopathologie de la GVHD chronique est complexe : les lymphocytes T du donneur semblent jouer un rôle prépondérant, mais des études récentes ont également suggéré un rôle des lymphocytes B du donneur (15). Enfin, le thymus semble avoir un effet bénéfique protecteur, peut-être en produisant des lymphocytes T-régulateurs qui seraient capables de bloquer les lymphocytes alloréactifs périphériques du donneur (16, 17).

Le traitement standard de première ligne de la GVHD aiguë consiste en l'administration de (méthyl) prednisolone à la dose de départ de 2 mg/kg pendant une à deux semaines, suivie d'une diminution progressive des doses, en 4-6 semaines, en cas de bonne réponse. Ce traitement est efficace chez approximativement 40-60% des patients jeunes atteints de GVHD aigüe de grade II-IV. Malheureusement, les effets secondaires d'une telle corticothérapie à hautes doses sont fréquemment sévères chez les patients âgés avec une amyotrophie massive pouvant rapidement conduire à une perte d'autonomie, le développement très fréquent d'un diabète secondaire, une dépression importante

du système immunitaire, et une aggravation de l'ostéopénie avec risque d'ostéoporose. Une kinésithérapie intensive, un contrôle diététique strict, un suivi rapproché des glycémies par le médecin traitant ou l'hématologue, et des stratégies de prévention des infections opportunistes sont essentiels pour prévenir et/ou traiter au mieux ces complications potentielles.

Deux études rétrospectives récentes suggèrent qu'il serait possible d'optimiser le traitement de la GVHD aiguë chez le patient âgé. Mielcarek et coll. ont ainsi proposé qu'un traitement par prednisolone débuté à 1 mg/kg serait aussi efficace qu'un traitement débuté à 2 mg/kg chez les patients atteints de GVHD aiguë de grade 2 (18). Cette approche permet d'épargner 50% de la dose de corticostéroïdes administrée. Plus récemment, Pidala et coll. ont montré, dans une cohorte rétrospective de 32 patients, qu'un traitement initial de la GVHD aiguë de grade II/III par le sirolimus (un inhibiteur de mTor) sans administration de corticostéroïdes, permettrait d'obtenir des résultats similaires au traitement par corticoïdes (19). Cette approche mériterait d'être testée dans une large étude multicentrique prospective randomisée chez les patients atteints de GVHD aiguë de grade II âgés de plus de 60 ans. Des approches de traitement de la GVHD aiguë par des thérapies cellulaires (transfusions de cellules souches mésoenchymateuses ou de lymphocytes T régulateurs) sont en cours d'étude (16, 20).

Le traitement de première ligne de la GVHD chronique repose également sur une corticothérapie, prescrite généralement pour une durée de 6 mois à 1 an. Les effets d'une telle corticothérapie à long terme sont également souvent sévères chez le patient âgé, et le développement d'alternatives thérapeutiques est clairement nécessaire. Une approche prometteuse consiste en l'administration de faibles doses d'interleukine-2 ( $1 \times 10^6$  UI/m<sup>2</sup>/jour), qui permettrait de promouvoir les lymphocytes T régulateurs et d'améliorer les signes de GVHD chronique sans provoquer de toxicité majeure *a priori* (21).

#### QUEL RÉGIME DE CONDITIONNEMENT CHOISIR ?

Plusieurs études rétrospectives ont comparé les résultats obtenus chez des patients âgés de 40-60 ans ayant bénéficié d'une allogreffe avec soit un conditionnement intensif (myéloablatif) ou un conditionnement d'intensité réduite (22) (détaillé dans référence (23)). Elles ont toutes démontré une survie sans progression à 2-3 ans

similaire avec les deux types de conditionnement, le risque accru de mortalité lié à la greffe après un conditionnement intensif étant contrebalancé par une diminution du risque de rechute. Une large étude prospective randomisée (étude BMT-CTN 0901) est en cours aux USA afin de confirmer ces résultats chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë ou de syndrome myélodysplasique. Les régimes de conditionnement atténué ne sont pas tous équivalents et leur intensité est variable, allant de conditionnements très peu myélosuppresseurs (dits «non myéloablatifs») à des conditionnements plus intenses (dits «intermédiaires»), bien que d'intensité moindre en comparaison aux conditionnements conventionnels. Plusieurs études rétrospectives suggèrent que, parmi les conditionnements d'intensité réduite, les régimes d'intensité intermédiaire pourraient s'accompagner d'une incidence moindre de rechute et d'une meilleure survie que les régimes de conditionnement totalement non myélo-ablatifs (5, 22) (fig. 1). Cependant ces données doivent être interprétées avec prudence, car les raisons pour lesquelles les patients ont reçu un conditionnement plus ou moins intense n'ont

pas (toutes) été prises en considération dans les analyses statistiques.

#### PEUT-ON OBSERVER UNE RECONSTITUTION IMMUNITAIRE APRÈS ALLOGREFFE CHEZ LE PATIENT ÂGÉ ?

En raison de leurs rôles dans la défense contre les infections et l'effet GVT, ainsi que dans la GVHD, l'étude de la reconstitution immunitaire des lymphocytes T est particulièrement importante après allogreffe (24). Chez les patients jeunes, la reconstitution des cellules T après allogreffe provient, d'une part, de l'expansion périphérique des lymphocytes T du donneur présents dans le greffon (étape thymo-indépendante), et, d'autre part, de la néo-formation de lymphocytes T à partir des cellules souches du donneur (étape thymo-dépendante) (25). Au vu de l'involution thymique liée à l'âge, notre groupe a étudié la reconstitution immunitaire à long terme chez 80 patients âgés (âge médian de 57 ans) ayant bénéficié d'une minigreffe (26). Nous avons observé que seuls les patients âgés de moins de 50 ans récupéraient une fonction thymique normale un à deux ans après la greffe. Une

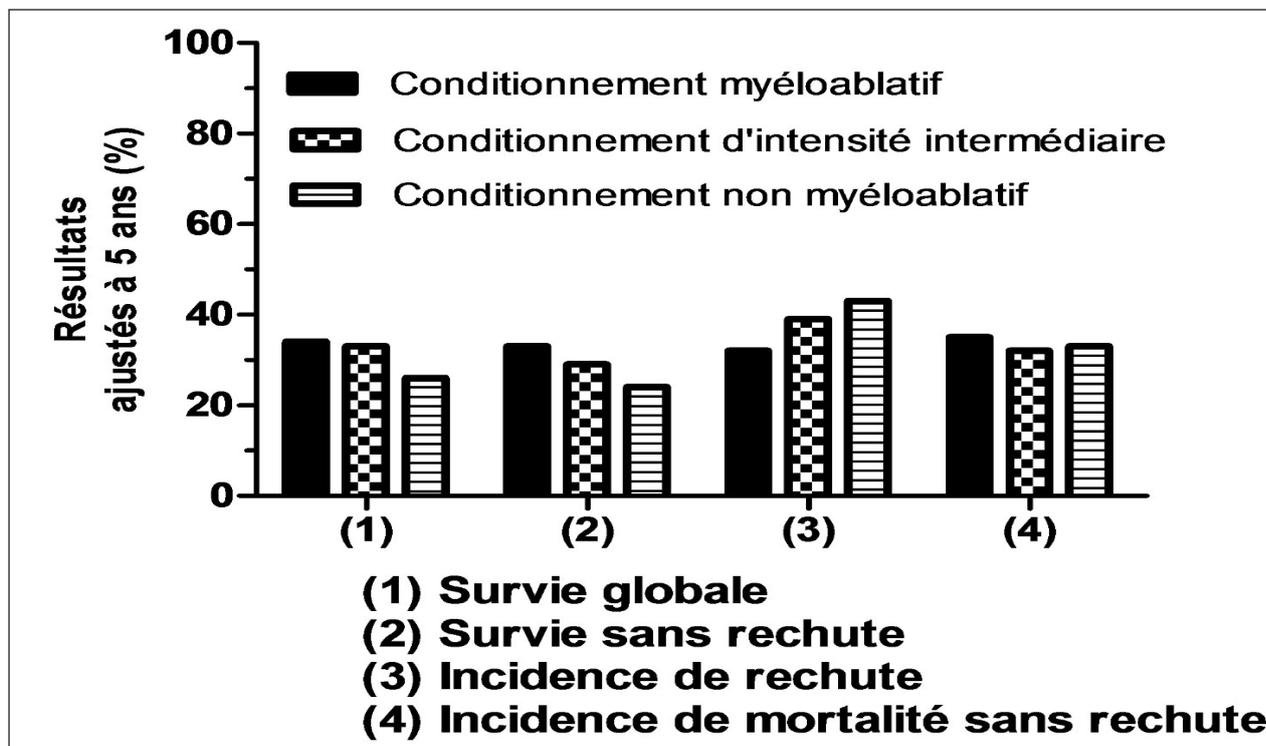


Figure 1. Résultats à 5 ans des allogreffes comme traitement des leucémies aiguës ou des syndromes myélodysplasiques selon l'intensité du régime de conditionnement dans l'étude du «Center for International Blood and Marrow Transplant Research» (22).

reconstitution immunitaire via la voie thymique survenait également chez les patients âgés de 50 à 60 ans, mais dans une moindre mesure, alors qu'aucune reprise de l'activité thymique n'était observée chez les patients âgés de plus de 60 ans. De même, la récupération d'un taux normal de lymphocytes T CD4+, et plus particulièrement de CD4+ naïfs, s'obtenait au jour 365 pour les patients âgés de moins de 50 ans et seulement après deux ans (et dans une moindre mesure) chez les patients âgés de plus de 50 ans. Ces données démontrent que la reconstitution immunitaire T chez le patient âgé dépend principalement de l'expansion périphérique des cellules T du donneur présentes dans le greffon, et non d'une néo-génération de lymphocytes T à partir de cellules souches. Les conséquences de cette observation sur la reconstitution immunitaire à long terme et sur le risque d'infection tardive sont en cours d'étude (27).

#### AGE DU RECEVEUR ET EFFETS TARDIFS DE LA GREFFE ?

Les patients jeunes ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont exposés à un lot de complications tardives. Parmi celles-ci, les complications cardiovasculaires surviennent après une moyenne de 15 ans après l'allogreffe (avec un âge moyen au moment du diagnostic de l'évènement cardiovasculaire de 54 ans), et sont 4 fois plus fréquentes (17% à 15 ans) chez les patients ayant 4 facteurs de risque cardiovasculaire ou plus (dyslipémie, obésité, tabagisme, sédentarité, hypertension artérielle ou diabète) que chez ceux ayant peu de facteurs de risque (4% à 15 ans) (28). En raison de l'association étroite entre l'âge et les pathologies cardiovasculaires dans la population générale, il est probable que les évènements cardiovasculaires soient fréquents chez les receveurs âgés de plus de 60 ans au moment de l'allogreffe. Une autre complication tardive est le développement d'une deuxième néoplasie. Chez les patients jeunes ayant été traités par une allogreffe avec un conditionnement myéloablatif, l'incidence cumulative de cancers solides secondaires (excluant les cancers de la peau autres que les mélanomes) à 5, 10 et 15 ans après allogreffe est de 0,7% (95% CI; 0,4 - 0,9%), 2,2% (1,5-3,0%), et 6,7% (3,7%-9,6%), respectivement (29). Il est probable que cette incidence de néoplasies secondaires soit nettement plus élevée chez les patients âgés au moment de l'allogreffe. D'autres complications tardives comme l'insuffisance rénale chronique, le développement de cataracte et les insuffisances respiratoires pourraient égale-

ment être plus fréquentes après allogreffe chez le patient âgé que chez le patient jeune.

Des études sont nécessaires pour déterminer l'incidence des complications tardives après allogreffe chez le patient âgé afin de définir des stratégies efficaces pour leur prévention. En attendant leurs résultats, le médecin traitant et l'hématologue jouent un rôle important en traitant les facteurs de risques cardiovasculaires et en dépistant systématiquement les cancers fréquents (30).

#### CONCLUSIONS

L'âge limite pour les allogreffes avec conditionnements à intensité intermédiaire et non-myéloablatifs est actuellement de 65-70 et 70-75 ans, respectivement, au CHU de Liège. Des outils tels que le score de comorbidité spécifique à la greffe (HCT-CI), l'échelle de mesure de la qualité de vie EORTC QLQ-C30 ou l'échelle d'activité de la vie quotidienne (IADL) pourraient permettre de mieux déterminer quels patients âgés sont de bons candidats à l'allogreffe et quels autres ne le sont probablement pas.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Appelbaum, FR.— Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. *Nature*, 2001, **411**, 385-389.
2. Baron F, Storb, R.— Allogeneic hematopoietic cell transplantation as treatment for hematological malignancies: a review. *Springer Semin Immunopathol*, 2004, **26**, 71-94.
3. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, et al.— Anti-leukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *New England J Med*, 1979, **300**, 1068-1073.
4. Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, et al.— Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 1993-2003.
5. Baron F, Labopin, M, Niederwieser D, et al.— Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation. *Leukemia*, 2012, in press (doi: 10.1038/leu.2012.135)
6. Thepo S, Zhou J, Perrot A, et al.— The graft-versus-leukemia effect is mainly restricted to NIH-defined chronic graft-versus-host disease after reduced intensity conditioning before allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*, 2010, **24**, 1852-1858.
7. Baron F, Storb R.— Allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning as treatment for hematologic malignancies and inherited blood disorders (Review). *Mol Ther*, 2006, **13**, 26-41.

8. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al.— Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *J Am Med Assoc*, 2011, **306**, 1874-1883.
9. Chevallier P, Szydlo RM, Blaise D, et al.— Reduced-intensity conditioning before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients over 60 years : a report from the SFGM-TC. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, **18**, 289-294.
10. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al.— Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 2005, **106**, 2912-2919.
11. Pallis AG, Wedding U, Lacombe D, et al.— Questionnaires and instruments for a multidimensional assessment of the older cancer patient : what clinicians need to know? *Eur J Cancer*, 2010, **46**, 1019-1025.
12. Socie G, Blazar BR.— Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside. *Blood*, 2009, **114**, 4327-4336.
13. Willems E, Humblet-Baron S, Dengis O, et al.— Elevations of tumor necrosis factor receptor 1 at day 7 and acute graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *Bone Marrow Transplant*, 2010, **45**, 1442-1448.
14. Lee SJ, Flowers ME.— Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2008, 134-141.
15. Socie G.— Chronic GVHD: B cells come of age. *Blood*, 2011, **117**, 2086-2087.
16. Humblet-Baron S, Baron F, Liston A.— Regulatory T cells fulfil their promise? *Immunol Cell Biol*, 2011, **89**, 825-826.
17. Tian L, Humblet-Baron S, Liston A.— Immune tolerance: Are regulatory T cell subsets needed to explain suppression of autoimmunity? *Bioessays*, 2012, **34**, 569-575.
18. 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**, 2888-2894.
19. Pidala J, Tomblyn M, Nishihori T, et al.— Sirolimus demonstrates activity in the primary therapy of acute graft-versus-host disease without systemic glucocorticoids. *Haematologica*, 2011, **96**, 1351-1356.
20. Baron F, Storb R.— Mesenchymal stromal cells : a new tool against graft-versus-host disease? *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, **18**, 822-840.
21. Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, et al.— Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *New England J Med*, 2011, **365**, 2055-2066.
22. Luger SM, Ringden O, Zhang MJ, et al.— Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplant*, 2012, **47**, 203-211.
23. Baron F, Storb R.— Hematopoietic cell transplantation after reduced-intensity conditioning for older adults with acute myeloid leukemia in complete remission. *Curr Opin Hematol*, 2007, **14**, 145-151.
24. Baron F, Storer B, Maris MB, et al.— Unrelated donor status and high donor age independently affect immunologic recovery after nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, **12**, 1176-1187.
25. Toubert A, Glauzy S, Douay C, Clave E.— Thymus and immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in humans: never say never again. *Tissue Antigens*, 2012, **79**, 83-89.
26. Castermans E, Hannon M, Dutrieux J, et al.— Thymic recovery after allogeneic hematopoietic cell transplantation with non-myeloablative conditioning is limited to patients younger than 60 years of age. *Haematologica*, 2011, **96**, 298-306.
27. Frere P, Baron F, Bonnet C, et al.— Infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant*, 2006, **37**, 411-418.
28. Tichelli A, Passweg J, Wojcik D, et al.— Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective multicenter study of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*, 2008, **93**, 1203-1210.
29. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al.— Solid cancers after bone marrow transplantation. *New England J Med*, 1997, **336**, 897-904.
30. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al.— Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2012, **5**, 1-30.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr F. Baron, Service d'Hématologie clinique, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique  
E-mail : F.Baron@ulg.ac.be