

MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE CHRONIQUE : une prise en charge multidisciplinaire

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

RÉSUMÉ : La maladie du greffon contre l'hôte chronique (GVHDc) est une complication fréquente des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. Bien que parfois considérée comme une maladie concernant uniquement l'hématologue, il s'agit en réalité d'une maladie multi-systémique qui nécessite une prise en charge pluridisciplinaire. Bien que la GVHDc soit le plus souvent modérée, les formes sévères de la maladie peuvent compromettre la qualité de vie des patients. La complication majeure de la GVHDc est l'immunodéficience secondaire qu'elle occasionne, conduisant à un risque accru de développer des infections potentiellement mortelles. Cependant, la survenue d'une GVHDc n'est pas uniquement néfaste car elle s'accompagne d'une diminution importante du risque de rechute, via l'effet de la greffe contre la tumeur. Le traitement de la GVHDc s'organise autour d'une prise en charge multidisciplinaire et comprend deux grands aspects : l'immunosuppression et les soins supportifs. Le médecin généraliste a un rôle important en ce qui concerne l'éducation du patient, le suivi, et l'accompagnement de celui-ci.

MOTS-CLÉS : *Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques - Maladie du greffon contre l'hôte - Infections - Soins supportifs*

DÉFINITION ET PHYSIOPATHOLOGIE

La maladie du greffon contre l'hôte - «Graft-Versus-Host Disease» (GVHD) - est une complication fréquente des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (1). Il s'agit d'une pathologie au cours de laquelle les cellules immunitaires du donneur réagissent contre différents tissus du receveur. On distingue deux types de GVHD : aiguë et chronique (GVHDA et GVHDc). La GVHDA survient généralement durant les 100 premiers jours après l'allogreffe et peut affecter trois organes : la peau, le tube digestif et le foie (1). La GVHDc survient toujours après le jour 80 post-greffe et a des manifestations communes avec certaines maladies auto-immunes (2). Elle peut survenir *de novo* ou faire suite à une GVHDA.

La physiopathologie de la GVHDc est complexe. Les lymphocytes T du donneur présents dans le greffon semblent jouer un rôle prépondérant comme l'indique l'efficacité de la déplétion en lymphocytes T du greffon (*in vitro* ou *in vivo*) pour en diminuer son incidence (2, 3). Cependant, des études récentes ont également suggéré un rôle important des lymphocytes B du donneur

CHRONIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE : A MULTIDISCIPLINARY APPROACH

SUMMARY : Chronic Graft-Versus-Host Disease (GVHD) is a frequent complication of allogeneic hematopoietic cell transplantation. This review article describes recent advances in the classification and treatment of chronic GVHD.

KEYWORDS : *Allogeneic hematopoietic cell transplantation - Graft-Versus-Host Disease - Infections - Supportive care*

(4). Le thymus semble jouer un rôle protecteur important, peut-être en produisant des lymphocytes T-régulateurs qui sont capables de bloquer les lymphocytes alloréactifs (3-6).

SYMPTOMATOLOGIE ET MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les manifestations cliniques de la GVHDc rappellent celles observées au cours de pathologies auto-immunes telles que, entre autres, la sclérodermie ou le syndrome de Sjögren (2, 7). Les lésions peuvent être limitées à un seul tissu ou être disséminées. Il est important de souligner que la grande majorité des patients présentent une forme limitée de la maladie, ne touchant qu'un seul organe, et répondent bien au traitement. Par contre, une minorité de patients souffrent d'une GVHDc sévère, touchant plusieurs organes, et pouvant s'accompagner d'un risque accru de mortalité.

MANIFESTATIONS CUTANÉES (2,7-9)

L'atteinte cutanée est en général à l'avant-plan du syndrome clinique. La GVHDc peut apparaître sous la forme d'une xérose (peau sèche), d'une peau ichtyosique (en écailles de poissons), d'une kératose pilaire (éruption périfolliculaire érythémateuse ou hyperpigmentaire avec kératose), d'un lichen plan (rash érythémato-violacé papuleux) ou scléreux (papules d'aspect gris-blanchâtre), ou d'une poikilodermie (revêtement cutané hétérogène : plages d'hyper- ou hypopigmentation, érythème ou modifications atrophiques). Parmi les lésions plus sévères, le patient peut développer une forme sclérodermique. La sclérose profonde peut rendre la peau inflexible et, dans les formes avancées, entraîner une diminution de la mobilité des membres, et un syndrome respiratoire restrictif en cas d'atteinte thoracique.

(1) Doctorante Grant F.R.S-FNRS-Télévie, (3) Directeur de Recherche du FNRS, (4) Maître de Recherche du FNRS.

(2) Assistante en Hématologie clinique, CHU de Liège.

La GVHDc peut également toucher les annexes de la peau. La perte des cheveux et la destruction des glandes sudoripares sont possibles. L'alopecie peut être réversible ou non. L'anhidrose s'accompagne souvent d'une intolérance aux changements de température de l'environnement. Des dystrophies unguéales sont également fréquemment observées : ongles amincis, striés ou onycholyse.

La biopsie est toujours nécessaire pour confirmer la GVHDc cutanée. Parmi les diagnostics différentiels, on retiendra principalement les toxidermies et les vasculites médicamenteuses.

Le risque de cancer cutané est accru chez les patients avec une GVHDc. Un examen clinique dermatologique doit donc être répété régulièrement au cours du suivi de ceux-ci.

MANIFESTATIONS BUCCALES (2, 7, 10)

La muqueuse buccale est souvent touchée, heureusement le plus souvent de façon modérée et transitoire. La GVHDc orale se présente sous différents aspects : leucoplasie (plaques hyperkératosiques), érythème, atrophie, pseudo-membranes, ulcères. On retrouve également des lésions semblables au lichen plan. La GVHDc peut aussi être responsable d'une atteinte et d'une dysfonction salivaires. Ceci se manifeste par une xérostomie (bouche sèche). La GVHDc orale prédispose au carcinome épidermoïde buccal (11, 12). Dès lors, toute lésion blanchâtre hyperkératosique ne guérissant pas doit être biopsiée afin d'exclure une dégénérescence maligne.

MANIFESTATIONS OCULAIRES (2, 7, 10)

La xérophtalmie (sécheresse oculaire) est une manifestation fréquente de la GVHDc. Les patients se plaignent d'une sensation de brûlure, d'irritation ou de «sable dans les yeux» et parfois de photophobie. Il est recommandé de documenter la xérophtalmie par le test de Shirmer. Un examen ophtalmologique sous lampe peut préciser le diagnostic par la mise en évidence d'ulcères cornéens, de lésions de kératoconjunctivite sèche ou d'une sclérite. Dans tous les cas, une kératite infectieuse doit être exclue.

MANIFESTATIONS HÉPATIQUES (2, 7, 10)

La manifestation la plus commune de la GVHDc hépatique est la cholestase, bien que la GVHDc soit rarement associée à une cytolysé aiguë. Parmi les diagnostics différentiels, une hémochromatose doit être envisagée, de même qu'une hépatite virale, une toxicité médicamenteuse, et une hémolyse.

En cas de perturbation isolée des tests hépatiques, la biopsie est recommandée. L'histologie rappelle celle de la cirrhose biliaire primitive.

MANIFESTATIONS GASTRO-INTESTINALES (2, 7, 10)

Les troubles gastro-intestinaux sont fréquents. Les patients peuvent se plaindre d'une perte de poids, de dysphagie, d'odynophagie, de pyrosis, de nausées, de vomissements, d'anorexie, de douleur et de crampes abdominales ou de diarrhée. L'atteinte œsophagienne est caractéristique: rétrécissement en forme d'anneaux concentriques, strictures visualisées lors de la gastroscopie ou sur la radiographie après ingestion de produit de contraste.

MANIFESTATIONS GÉNITALES (2, 7, 10)

La GVHDc gynécologique peut se manifester par une irritation vulvaire et/ou vaginale, des lésions lichénoïdes ou des ulcères muqueux. Elle entraîne parfois une sécheresse vaginale, responsable de dyspareunie. Elle peut également conduire à une sclérose à ce niveau et, dans les cas avancés, à une sténose avec rétrécissement du canal vaginal.

Chez l'homme, la GVHDc peut être responsable du développement d'un phimosis.

MANIFESTATIONS PULMONAIRES (7, 10, 13)

L'atteinte pulmonaire de la GVHDc signe une forme sévère (heureusement rare), associée à un pronostic péjoratif. Elle peut se manifester par une dyspnée, des sifflements, de la toux, des bronchectasies, un syndrome obstructif ou restrictif. En cas de formes évoluées, le patient peut développer un pneumothorax, un pneumomédiastin et un emphysème sous-cutané.

Les principales complications pulmonaires de la GVHDc sont la bronchiolite oblitérante (BO) et la pneumonie organisée avec bronchiolite oblitérante (BOOP), aussi appelée actuellement COP pour *Cryptogenic Organising Pneumonia*). La BO correspond à une atteinte inflammatoire des bronchioles, évoluant histologiquement vers une fibrose intraluminaire. Les symptômes comprennent de la toux, une dyspnée et des sifflements. La BO ne s'accompagne généralement pas de fièvre (contrairement à la BOOP). La mise au point nécessite la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) montrant un syndrome obstructif peu ou non réversible (diminution nette du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), une diminution nette du débit expiratoire médian maximal pris entre

25% et 75% de la capacité vitale fonctionnelle (DEM 25/75), et un effondrement de la capacité de diffusion du CO (DLCO). La radiographie thoracique reste souvent normale. Le CT-Scan permet de mettre en évidence une raréfaction de la trame pulmonaire, des bronchiectasies ainsi que la présence d'un air piégé (principalement visible avec des clichés pris en expiration). Le diagnostic de BO peut être posé sur base de ces seuls examens s'il existe au moins une autre manifestation de GVHDc dans un autre système. Parfois, une biopsie pulmonaire chirurgicale sous thoracoscopie est réalisée. Malheureusement, la BO répond généralement mal au traitement.

La BOOP est moins fréquente que la BO. Elle est liée au développement d'amas de fibroblastes immatures, semblables à un tissu de granulation, dans les canaux alvéolaires et dans les alvéoles. Elle se présente davantage comme une pneumonie qu'une atteinte des voies respiratoires : toux sèche, dyspnée, hypoxémie et fièvre. Les EFR montrent un syndrome restrictif avec diminution de la DLCO. Les flux expiratoires restent, par contre, normaux. La radiographie thoracique et le CT-scan mettent en évidence une consolidation des espaces aériens, des opacités nodulaires et une atténuation en verre dépoli du parenchyme pulmonaire. La confirmation diagnostique nécessite une biopsie chirurgicale sous thoracoscopie. Contrairement à la BO, la BOOP répond généralement rapidement à un traitement par corticostéroïdes.

On note également une haute prévalence de sinusites en cas de GVHDc. Ces sinusites peuvent favoriser les surinfections pulmonaires.

MANIFESTATIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES (2, 7, 10)

Les crampes musculaires sont une plainte fréquente des patients souffrant de GVHDc. Les fascias musculaires peuvent être atteints par un processus sclérodermique. La fasciite touche essentiellement les avant-bras et les jambes. Une myosite est très rarement observée.

Le métabolisme osseux est perturbé après une allogreffe. Une ostéopénie est fréquente, avec une atteinte prédominante au niveau de l'os cortical. A ces manifestations, s'ajoutent les conséquences délétères (ostéoporose, myopathie) de la corticothérapie souvent prescrite chez ces patients. Il est généralement recommandé de réaliser une ostéodensitométrie annuelle chez les patients souffrant de GVHDc, et d'instaurer un traitement par calcium/biphosphonates si nécessaire. Chez les enfants, la GVHDc et son traitement peuvent affecter la croissance staturo-pondérale.

MANIFESTATIONS RÉNALES (2, 7, 10)

Les reins ne sont pas considérés comme des organes cibles pour la GVHD. De rares cas de syndrome néphrotique ont été décrits.

MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES (2, 7, 10)

Les anomalies hématologiques (cytopénie, hypo- ou hypergammaglobulinémie, ou éosinophilie) sont fréquentes mais ne constituent pas des manifestations caractéristiques de la GVHDc.

IMMUNODÉFICIENCE

La GVHDc est responsable d'une profonde dépression immunitaire prédisposant à de nombreuses infections (voir plus loin).

AUTRES (2, 7, 10)

D'autres manifestations plus rares de la GVHDc ont été rapportées telles que des sérites (péricardite, épanchements pleuraux, ascite), des polyneuropathies périphériques, ou encore des myasthénies graves.

EVALUATION DU PATIENT (2, 7, 10)

L'évaluation de base du patient suspect d'être atteint d'une GVHDc comprend donc un examen clinique complet, un examen dentaire, une biologie hépatique, des EFR, un examen ophtalmologique avec test de Shirmer, un examen cutané avec biopsies, une évaluation de la mobilité articulaire, et une consultation chez un assistant social et un psychologue.

EPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE (2)

On estime qu'approximativement 60% des patients survivant plus de 100 jours après une allo-transplantation HLA identique souffrent de GVHDc. Il est important de souligner encore une fois que la grosse majorité des patients présentent une forme limitée de la maladie, ne touchant qu'un seul organe, et répondent rapidement au traitement. Plusieurs études ont identifié différents facteurs pouvant accroître le risque de développer une GVHDc dans les suites d'une allogreffe :

- l'âge du receveur : le risque augmente avec l'âge;
- les antécédents de GVHD aiguë;
- le type de donneur : la GVHDc est plus fréquente en cas de greffe à partir d'un donneur non apparenté ou en cas de «mismatch» HLA. Le risque est également accru en cas de transplan-

tation, chez un receveur masculin, d'un greffon prélevé chez un donneur féminin;

- la source des cellules souches : l'incidence de la GVHDc semble accrue en cas greffe à partir de cellules souches prélevées dans le sang périphérique (qui contiennent 10 fois plus de lymphocytes T) qu'en cas d'allogreffe de moelle, et plus faible en cas de greffe à partir de sang de cordon.

NOUVELLE CLASSIFICATION DE LA GVHD CHRONIQUE (NIH) (7)

Une nouvelle classification de la GVHD chronique a été récemment proposée. Elle tient compte du nombre d'organes ou de sites atteints et de la sévérité avec laquelle ceux-ci sont touchés (7) (Tableau I). On distingue ainsi trois types de GVHDc : légère (heureusement la plus fréquente), modérée et sévère (la plus rare). Cette classification pourrait être importante pour la décision thérapeutique puisque, généralement, seules les formes modérées et sévères nécessitent un traitement. Cette évaluation doit être réalisée au moment du diagnostic, mais également au cours du suivi du patient. La GVHD peut en effet évoluer et changer de sous-catégorie.

PRONOSTIC

Il existe plusieurs facteurs associés à un pronostic péjoratif : une thrombocytopénie au moment du diagnostic (plaquettes $< 100.000/\text{mm}^3$), un mode d'installation progressif de la GVHDc (succédant directement à une GVHDa) et une atteinte cutanée extensive (14).

ACTIVITÉ ANTI-TUMORALE DE LA GVHDc : EFFET DE LA GREFFE CONTRE LA TUMEUR

L'effet de la greffe contre la tumeur correspond à l'élimination des cellules tumorales chez le receveur par les lymphocytes T du donneur qui réagissent contre des antigènes mineurs d'histocompatibilité présents chez le receveur, mais pas chez le donneur.

Récemment, plusieurs études ont mis en évidence le rôle essentiel de la GVHD chronique après greffes non-myéloablatives, encore appelées mini-allogreffes, c'est une nouvelle technique permettant de réaliser des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques chez les sujets âgés, et consistant en l'administration de faibles doses de chimio-radiothérapie permettant la prise de l'allogreffe et l'élimination des cellules tumorales par l'effet de la greffe contre la tumeur (15, 16). Ces études ont en effet démon-

TABLEAU I. CLASSIFICATION DE LA GVHDc EN FONCTION DE LA SÉVÉRITÉ DE CELLE-CI (7)

GVHDc légère	- 1 ou 2 organes atteints (à l'exception des poumons) sans dysfonction cliniquement significative
GVHDc modérée	- 1 organe atteint avec une dysfonction significative mais pas majeure - <u>ou</u> 3 ou plus de 3 organes atteints sans dysfonction significative - <u>ou</u> atteinte pulmonaire sans dysfonction significative
GVHDc sévère	- dysfonction majeure de n'importe quel organe - <u>ou</u> atteinte pulmonaire significative ou majeure

tré que la survenue d'une GVHD chronique était un des principaux facteurs associés à une réduction du risque de rechute et une meilleure survie (17-19).

IMPACT DE LA GVHDc SUR LA RECONSTITUTION IMMUNITAIRE ET LE RISQUE D'INFECTIONS

La GVHDc s'accompagne d'un déficit immunitaire profond. On note une susceptibilité accrue aux infections fongiques, aux germes encapsulés (surtout à Pneumocoques), et aux virus. Le déficit immunitaire associé à la GVHDc est large : altération de la fonction macrophagique (asplénie fonctionnelle), troubles de l'immunité cellulaire T, production anormale d'anticorps (2), et atteinte de la fonction thymique (20-22).

TRAITEMENT

La prise en charge du patient souffrant de GVHDc comprend deux aspects essentiels : l'immunosuppression ainsi que des soins supports et des traitements ciblés sur les atteintes organiques spécifiques. Les manifestations multisystémiques de la maladie dictent la nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire. Celle-ci est généralement coordonnée par le médecin greffeur et s'organise préférentiellement dans un centre spécialisé pour ce type de patients.

TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE

Le traitement de la GVHDc est souvent complexe et long. La sévérité de la GVHDc (cf. ci-dessus) dicte la stratégie thérapeutique. Une thérapie systémique est recommandée chez tout patient souffrant d'une forme modérée à sévère (7). Par contre, la GVHD chronique légère peut souvent être contrôlée par des traitements locaux

tels que des corticostéroïdes topiques (cf. ci-dessous).

En ce qui concerne l'immunosuppression systémique, les corticostéroïdes restent le traitement principal (1). La première ligne le plus souvent employée est une association de prednisolone et d'un inhibiteur de calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus). Ce dernier n'apporte pas d'avantages en termes d'efficacité mais permet de réduire les doses de corticoïdes. La durée de l'immunosuppression est déterminée par la réponse au traitement mais est souvent > 40 semaines.

TRAITEMENT DE DEUXIÈME LIGNE

Le traitement initial par corticostéroïdes et ciclosporine/tacrolimus peut contrôler environ 50% des cas de GVHDc. Malheureusement, les patients qui n'y répondent pas vont non seulement souffrir de la maladie mais également des effets néfastes d'une immunothérapie prolongée (1, 2, 23). La réponse aux traitements de sauvetage varie de 30 à 70% mais elle reste souvent partielle.

Il n'y a pas de traitement établi en cas de GVHDc réfractaire aux corticostéroïdes. Les traitements les plus utilisés sont le mycophénolate mophétil, la rapamycine (sirolimus) et la photophérèse extracorporelle (thérapie immunomodulatrice consistant en l'irradiation U.V. extracorporelle des leucocytes après l'administration d'un agent photosensibilisant). D'autres agents sont parfois prescrits (méthotrexate, azathioprine, hydroxychloroquine, pentostatine, rituximab, thalidomide, acitrétine). Il faut insister sur l'importance de ne pas additionner inutilement les traitements immunosuppresseurs au cours de cette période délicate, et essayer, dans la mesure du possible, d'arrêter les médicaments qui n'ont pas entraîné de réponse significative.

TRAITEMENT SUPPORTIF ET PRISE EN CHARGE DES ATTEINTES ORGANIQUES SPÉCIFIQUES

Le traitement supportif comprend avant tout la prophylaxie anti-infectieuse mais également l'éducation des patients, le traitement des lésions organiques spécifiques, la nutrition, le soulagement des manifestations chroniques, la prise en charge des effets secondaires thérapeutiques et les ressources pour faire face aux problèmes psychologiques et sociaux (Tableau II).

La prophylaxie antimicrobienne est essentielle. Tout patient souffrant de GVHDc traité par immunosuppresseurs est placé sous antibiotiques, antiviraux et prophylaxie contre le *Pneumocystis carinii*. L'utilisation systématique

TABLEAU II. MESURES PRÉVENTIVES ET CURATIVES DES ATTEINTES ORGANIQUES SPÉCIFIQUES (TABLEAU NON EXHAUSTIF) (10)

Organe atteint	Mesures préventives	Mesures curatives
Peau et annexes cutanées	-photo-protection -surveillance : néoplasies secondaires	-émollients -corticostéroïdes topiques -anti-prurit, anti-histaminiques
Bouche	-hygiène buccale correcte -suivi dentaire -prophylaxie Oslérienne -surveillance : infections, néoplasies secondaires	-corticostéroïdes topiques puissants ou ciclosporine topique (bains de bouche) -analgésiques : lidocaïne (spray ou pastilles) -traitement de la sécheresse buccale : sialagogues (agonistes cholinergiques)
Yeux	-photo-protection -surveillance : infections, cataracte, hypertension intraoculaire	-larmes artificielles -corticostéroïdes topiques ou ciclosporine topique -occlusion du canal lacrymal -cevimeline, pilocarpine -agents antimicrobiens topiques
Vulve et vagin	-hygiène : lavage à l'eau chaude -surveillance : carence oestrogénique, infections, néoplasies secondaires	-lubrifiants -oestrogènes topiques -corticostéroïdes topiques ou ciclosporine topique -dilatateur -chirurgie
Tractus gastro-intestinal et foie	-surveillance : infections	-modification du régime -suppléments enzymatiques en cas de malabsorption -dilatation œsophagienne -acide urso-désoxycholique
Poumons	-surveillance : infections	-corticostéroïdes inhalés -bronchodilatateurs -oxygénothérapie -révalidation pulmonaire -transplantation
Sang	-surveillance : infections	-facteurs de croissance hématopoïétiques -immunoglobulines
Système nerveux	-monitoring des inhibiteurs de calcineurine -prévention des crises d'épilepsie : anticonvulsifs, contrôle de la pression artérielle, contrôle de l'ionogramme	-en cas de manifestations neuropathiques : antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine, anticonvulsifs

TABLEAU II. SUITE

Organe atteint	Mesures préventives	Mesures curatives
Système immunitaire	-prophylaxie anti-infectieuse -immunoglobulines iv -surveillance : infections	-agents antimicrobiens
Système musculo-squelettique	-surveillance : amplitude des mouvements, densité osseuse -revalidation -calcium, vitamine D, biphosphonates	-myorelaxants : tétrazépam ou baclofène -revalidation -biphosphonates

d'antifongiques n'est pas validée par tous les centres. Ces mesures prophylactiques sont poursuivies jusqu'à 6 mois après l'arrêt de l'immunosuppression faisant suite à la guérison de la GVHD. Les recommandations actuelles suggèrent la vaccination systématique 12 mois après une allogreffe, quel que soit le statut du patient (GVHD ou non) : vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la grippe, l'hépatite B, l'*Haemophilus influenzae* et le Pneumocoque. Les patients avec GVHDc peuvent ne pas développer de réponse à ces vaccins. Des injections répétées sont alors nécessaires. Les vaccins vivants atténués sont bien sûr contre-indiqués. Dans les cas où le receveur ou le donneur sont séropositifs pour le CMV, une surveillance CMV doit être instaurée. L'utilisation systématique d'immunoglobulines iv n'est pas recommandée. Elles sont, par contre, conseillées chez les patients avec une hypogammaglobulinémie.

Par ailleurs, l'éducation des patients à propos du risque d'infections potentiellement fatales est un élément important de cette prévention anti-infectieuse. Le médecin généraliste joue ici un rôle particulier.

BIBLIOGRAPHIE

- Sullivan KM.— Graft-vs-host disease. In : Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. Oxford, UK. Blackwell Publishing Ltd. 2004, 635-664.
- Bolanos-Meade J, Vogelsang GB.— Chronic Graft-versus-Host Disease. In : Soiffer RJ, ed. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Totowa. Humana press. 2008, 621-649.
- Soiffer R.— Immune modulation and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2008, **42**, S66-S69.
- Kapur R, Ebeling S, Hagenbeek A.— B-cell involvement in chronic Graft-Versus-Host Disease. *Haematologica*, 2008, **93**, 1702-1711.
- Humblet-Baron S, Sather B, Anover S, et al.— Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for regulatory T cell homeostasis. *J Clin Invest*. 2007, **117**, 407-418.
- Humblet-Baron S, Castermans E, Vanbellighen JF, et al.— What is the role for regulatory T-cells after non-myeloablative conditioning ? *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, **14**, 136-137.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al.— National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, **11**, 945-956.
- Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ et al.— Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: II. Pathology working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, **12**, 31-47.
- Hymes SR, Turner ML, Champlin RE, Couriel DR.— Cutaneous manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, **12**, 1101-1113.
- Couriel D, Carpenter PA, Cutler C, et al.— Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary therapy and supportive care working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, **12**, 375-396.
- Lowe T, Bhatia S, Somlo G.— Second malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, **13**, 1121-1134.
- Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, et al.— Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood*, 2005, **105**, 3802-3811.
- Afessa B, Litzow MR, Tefferi A.— Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation (Review). *Bone Marrow Transplant*, 2001, **28**, 425-434.
- Akpek G, Lee SJ, Flowers ME, et al.— Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multi-center study. *Blood*, 2003, **102**, 802-809.
- Baron F, Sandmaier BM.— Nonmyeloablative Transplantation. In : Soiffer RJ, ed. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Totowa. Humana Press. 2008, 349-374.
- Baron F, Sandmaier BM, Storer BE, et al.— Extended mycophenolate mofetil and shortened cyclosporine failed to reduce graft-versus-host disease after unrelated hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, **13**, 1041-1048.
- 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.
- Baron F, Storb R, Storer BE, et al.— Factors associated with outcomes in allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning after failed myeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 4150-4157.

19. Valcarcel D, Martino R, Caballero D, et al.— Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival. *J Clin Oncol*, 2008, **26**, 577-584.
20. Baron F, Schaaf-Lafontaine N, Humblet-Baron S, et al.— T-cell reconstitution after unmanipulated, CD8-depleted or CD34-selected nonmyeloablative peripheral blood stem-cell transplantation. *Transplantation*, 2003, **76**, 1705-1713.
21. 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.
22. Castermans E, Baron F, Willems E, et al.— Evidence for neo-generation of T cells by the thymus after nonmyeloablative conditioning. *Haematologica*, 2008, **93**, 240-247.
23. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED.— Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003, **9**, 215-233.

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