

Transplantation de cellules souches humaines: nouveaux paradigmes

Alois Gratwohl

Stammzelltransplantationsteam der Universitätsspitäler beider Basel



Quintessence

- Les cellules souches sont porteuses de grands espoirs pour le futur; on espère qu'elles permettront un jour le remplacement d'organes et/ou la récupération fonctionnelle.
- La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH: greffe de cellules souches sanguines) apporte la preuve de principe que les cellules souches ont le potentiel de remplacer un organe.
- La transplantation de cellules souches est aujourd'hui une forme établie de traitement des maladies graves, congénitales ou acquises de la moelle osseuse, ainsi que des cancers sensibles à la chimio-, la radio- ou l'immunothérapie.
- On dispose de différents donneurs (autologues, allogènes, apparentés ou non apparentés) et de divers types de produits (moelle osseuse, sang périphérique, sang de cordon ombilical), chacun ayant ses avantages et ses inconvénients.
- La question fondamentale n'est plus celle du *oui ou non* à la transplantation de cellules souches mais bien celle du *quand* et du *comment*, dès lors que l'indication est posée.
- La décision d'entreprendre une transplantation de cellules souches se prend sur la base du type et du profil de risque de la maladie, du bénéfice et des risques de la TCSH, de ceux d'une stratégie de non transplantation, de la préférence du patient et de considérations financières.
- La transplantation de cellules souches doit être intégrée dans le plan de traitement dès le diagnostic. La détermination du moment optimal suppose une évaluation continue du risque.
- Une collaboration étroite entre le médecin de premier recours, le spécialiste, le centre de soins qui a adressé le patient et l'équipe de transplantation est la condition du succès du traitement.

Summary

Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): a paradigm shift

- *Stem cells are under intensive investigation today as a tool for organ repair.*
- *HSCT provides the proof of principle and is an established therapy for severe congenital or acquired disorders of the haematopoietic system and for chemo-, radio- or immuno-sensitive malignancies.*
- *Different donor types (autologous, allogeneic related, allogeneic unrelated) and different stem cell sources (bone marrow, peripheral blood, cord blood) are in use. They have specific advantages and disadvantages.*
- *The indication for HSCT is no longer "yes or no" but, if there is an indication, "when, which product, and how?"*
- *Decisions to proceed are based on the risk profile of the disease, the risks and benefits inherent in the transplant, the risks and benefits of non-transplant strategies, the availability of appropriate stem cells, the patient's preferences, and cost considerations.*

Introduction

On parle souvent des *cellules souches* comme du traitement du XXI^e siècle. A l'exemple de «Dolly», des succès spectaculaires qui, jusqu'à leur réalisation, étaient considérés comme impossibles même par les experts, ont éveillé l'intérêt du profane pour la recherche sur les cellules souches et nourri des espoirs d'applications thérapeutiques [1, 2]. Cet espoir a été renforcé par des rapports sur la génération *in vitro* de lignées de cellules souches embryonnaires humaines et il a été associé à l'idée de pouvoir guérir bientôt des maladies chroniques graves demeurées jusqu'ici incurables comme le diabète, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson et bien d'autres encore. Comme lors de chaque percée scientifique, celle-ci a suscité des craintes et des soucis: questions éthiques sur les limites et les possibilités des techniques médicales, questions philosophiques et juridiques sur le début de la vie et questions sociologiques sur les conséquences des techniques médicales modernes dans une société vieillissante. Malgré ces doutes et ces préoccupations, la Suisse a résolument dit «oui» à la recherche sur les cellules souches. La perspective de voir se développer des possibilités thérapeutiques est considérée comme importante. Des projets de recherche sont en cours ou en préparation à de nombreux niveaux. Mais il faudra attendre plusieurs années, voire des décennies, pour pouvoir se prononcer sur leurs résultats et leurs répercussions. Il nous paraît dès lors judicieux d'examiner de plus près une forme aujourd'hui établie de traitement par des cellules souches: la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (greffe de cellules souches sanguines), un modèle de ce type de traitement pour l'avenir.

Que sont les cellules souches?

La fascination exercée par les cellules souches trouve son origine dans leur faculté de se multiplier en se divisant pratiquement à l'infini, tout en restant capables de se différencier (voir le site Web: www.stemcells.nih.gov/info/basics). Toutes les cellules souches ne se ressemblent pas, et tous les processus n'évoluent pas de la même manière. Ce phénomène est illustré à la figure 1

- *Continuous assessment from the moment of diagnosis onwards is essential in determining the appropriate timing.*
- *Close coordination between family physician, specialist, referring centre and transplant team is the precondition for a successful outcome.*

Une cellule souche peut se diviser en deux cellules identiques et équivalentes. Cela peut se produire lors de la première division de l'œuf fécondé et donner naissance à des jumeaux univitellins. Une cellule souche peut aussi se diviser en une cellule souche identique et une cellule dite «déterminée», plus différenciée. Cette évolution est observée lors de la prolifération de cellules souches hématopoïétiques. Une cellule souche peut enfin se diviser en deux cellules équivalentes, mais plus différenciées encore.

Selon leur potentiel, nous distinguons les cellules souches *totipotentes*, *pluripotentes* et *multipotentes*. Les cellules souches *totipotentes* ont la capacité de former tout un individu, les cellules souches *pluripotentes* tous les organes et les cellules souches *multipotentes* un seul organe ou des parties de celui-ci. On appelle «cellules souches embryonnaires» les cellules provenant d'un œuf fécondé, d'ovocytes surnuméraires fécondés in vitro, de la masse interne de cellules d'un blastocyste ou des gonades d'un embryon. Les cellules souches dites *adultes* proviennent de tissus ou

d'organes. Il est important de retenir ici que ce qui vient d'être dit n'est valable que pour l'ontogenèse. Exception faite des greffes de cellules souches sanguines, l'exploitation clinique de ces fonctions des cellules souches n'est pas encore possible.

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH)

La TCSH est un traitement aujourd'hui bien établi [3, 4]. Plus de 300 interventions ont été réalisées en Suisse en 2006, environ 25 000 en Europe, ce nombre étant estimé à 80 000 dans le monde. La transplantation de cellules souches a une longue histoire. Elle a été fortement influencée par la recherche de possibilités de traitement des effets d'une forte exposition aux rayonnements tels qu'ils sont apparus à la suite de l'explosion de la bombe atomique à Hiroshima et à Nagasaki. Les premiers essais de greffe de moelle osseuse ont eu lieu dans les années 50 du siècle dernier. Les résultats cliniques ont confirmé qu'une fonction de moelle osseuse déficiente pouvait être rétablie par des cellules de moelle osseuse saines. Toutefois, les transplantations n'ont pas abouti à un résultat durable. En 1968 a eu lieu la première transplantation réussie de moelle osseuse prélevée chez un membre de la fratrie du patient de groupe HLA identique. Cette opération a démontré l'importance des antigènes d'histocompatibilité, marquant du même coup l'avènement d'une ère nouvelle dans la transplantation de cellules souches. Cette intervention a d'abord été réservée comme une option de dernier recours pour les patients ayant épuisé leurs possibilités de traitement, de sorte que les résultats restaient modestes. La disponibilité de nouveaux immunosuppresseurs puissants (notamment l'introduction de la cyclosporine), ainsi que l'amélioration des soins de support et la pratique en routine du typage tissulaire ont sensiblement modifié la procédure au début des années 80. La transplantation de cellules souches est devenue le traitement de première intention pour les patients leucémiques. L'indication était alors basée en premier lieu sur la présence d'un donneur de groupe HLA identique et avait pour seule limitation l'âge du patient. Cette évolution est illustrée par la figure 2 d'après les données de l'European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT (<http://www.ebmt.org>). Ce concept a encore connu d'importantes modifications au cours des cinq à dix dernières années. Pour diverses raisons, les processus de décision sont devenus plus complexes. Les registres de donneurs (www.worldmarrow.org/, www.bloodstemcells.ch/en/home.php) tiennent aujourd'hui à disposition plus de dix millions de donneurs non apparentés et plus de 500 000 préparations typées de cordon ombilical dans le monde entier. De nouvelles méthodes comme celles du conditionne-

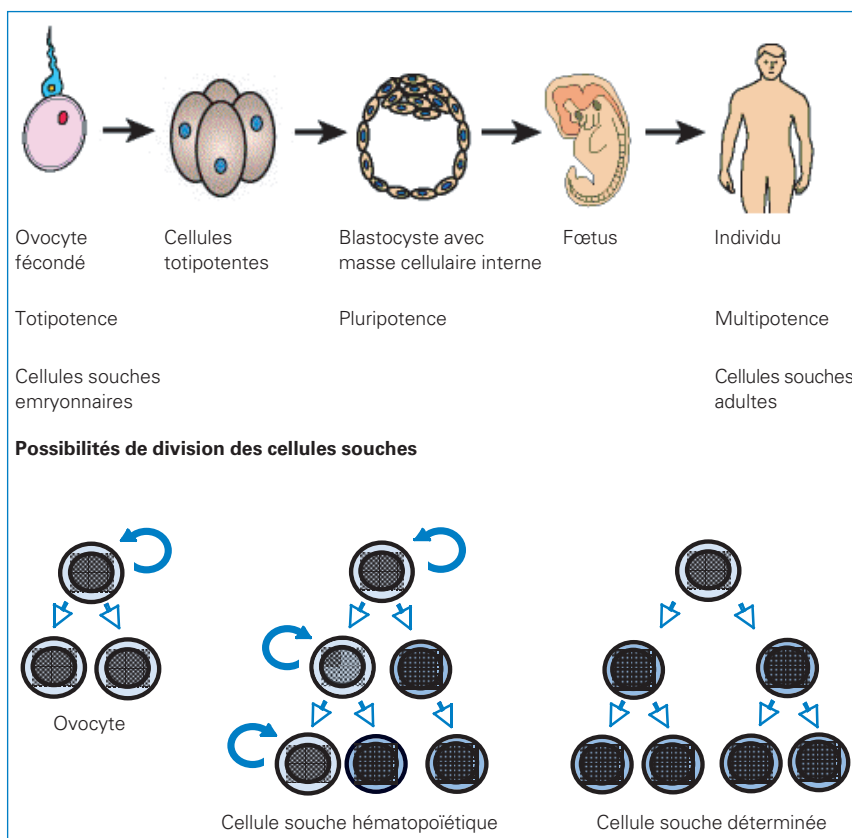


Figure 1
Les cellules souches et leurs possibilités.

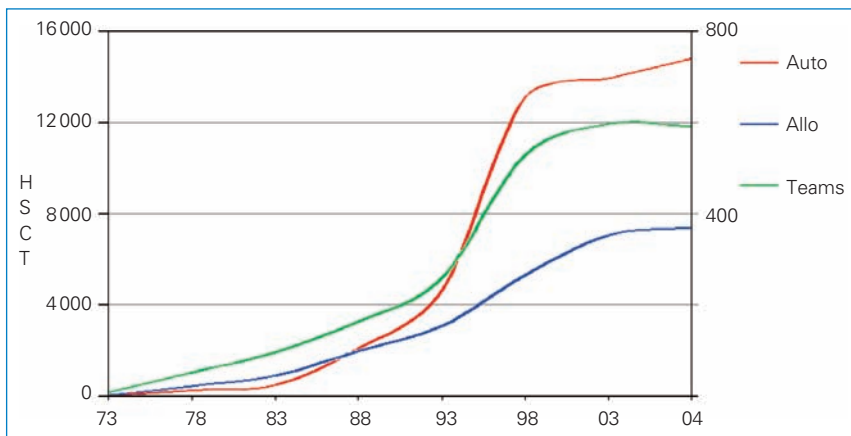


Figure 2

Développement de la transplantation des cellules souches en Europe de 1973 à nos jours. Nombre de transplantations (chiffres à gauche) autologues (en rouge), allogéniques (en bleu) et d'équipes de transplantation de cellules souches (en vert, chiffres à droite) en Europe.

Tableau 1. Produits utilisés pour des transplantations de cellules souches hématopoïétiques et terminologie.

Origine des cellules souches	
Moelle osseuse	transplantation de moelle osseuse
Cellules souches périphériques	transplantation de cellules souches
Sang de cordon ombilical	transplantation de sang de cordon ombilical
Donneur de cellules souches	
Patient	transplantation de cellules souches autologues
Jumeau univitellin	transplantation de cellules souches syngéniques
Frère ou sœur HLA-identique	transplantation de cellules souches allogéniques
Membre de la famille, HLA-identique	
Membre de la famille, non HLA-identique	
Donneur étranger HLA-identique	
Donneur étranger non HLA-identique	

ment réduit ont rendu obsolète la limite d'âge. En conséquence, le nombre de transplantations de cellules souches a fortement augmenté. D'un autre côté, les médecins disposent également de nouvelles thérapies ciblées et hautement spécifiques comme l'imatinib contre la leucémie myéloïde chronique, ou les anticorps anti-CD20 pour le traitement du lymphome. Toutes ces évolutions ont amené à reformuler la question fondamentale, qui n'est plus celle du *oui* ou *non* à la transplantation de cellules souches, mais bien celle du *quand* et du *comment* dès lors que l'indication est posée.

Choix du greffon pour une transplantation de cellules souches

A la transplantation de moelle prélevée chez un frère ou une sœur HLA-identique, seule option qui existait autrefois, s'ajoute aujourd'hui un vaste choix de donneurs et de produits à transplanter (tab. 1 ◀). Toutes les transplantations

sont désignées sous le terme «transplantation de cellules souches hématopoïétiques». Toutes ont leurs avantages et leurs inconvénients spécifiques (tab. 2 ◀). Le donneur idéal serait un jumeau univitellin: pas de complications immunologiques telles que rejet ou maladie du greffon contre l'hôte (graft-versus-host disease: GvHD), et absence certaine de cellules tumorales dans la préparation de cellules souches. Par contre, ce type de transplantation dit *syngénique* est impossible en cas de maladie congénitale et il n'aboutit pas à la réaction du greffon contre la leucémie (effet GvL). L'avantage d'une transplantation *autologue* est l'absence de complications immunologiques. Ce type de greffe est donc utilisé surtout dans les maladies malignes sensibles aux chimio- et aux radiothérapies pour pouvoir intensifier le traitement et surmonter de trop longues périodes d'aplasie. Par contre, il y a un risque de re-perfusion de cellules tumorales, et l'effet GvL est absent. Une transplantation *allogénique* a l'avantage que les cellules souches transplantées sont saines et développent un effet GvL; elle est en revanche toujours liée à un risque de rejet ou de GvHD ainsi qu'à un taux plus élevé de complications.

Le choix de la source des cellules souches obéit à des considérations similaires. Le *sang du cordon ombilical* a une disponibilité pratiquement directe, sans conséquence pour le donneur. Il offre en outre l'avantage de nécessiter un moindre degré de compatibilité des antigènes HLA entre donneur et receveur. Par contre, le nombre des cellules est limité, il n'y a pas moyen de retrouver le donneur pour une éventuelle transfusion de ses lymphocytes après la transplantation, et la réaction du greffon contre la leucémie (effet GvL) est plus faible. Le choix entre la *moelle osseuse* et les *cellules souches du sang périphérique* concerne surtout le donneur. Les effets indésirables sont variables. La narcose et les douleurs au site de prélèvement sont les principales complications du *don de moelle osseuse*, tandis que les effets indésirables du *don de cellules souches sanguines* sont principalement ceux liés à la mobilisation, les symptômes grippaux, les douleurs osseuses et les effets secondaires de la circulation extracorporelle. Les *cellules souches du sang périphérique* provoquent une réponse plus rapide et elles constituent le premier choix dans la transplantation de cellules souches autologues. Elles aggravent la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) dans la transplantation de cellules souches allogéniques, où l'on y recourt en première intention pour traiter les pathologies avancées. Dans les maladies non malignes telles que l'anémie aplastique où l'on ne désire pas de réaction du greffon contre la leucémie (effet GvL), la *moelle osseuse* reste le choix privilégié [5].

Tableau 2. Avantages et inconvénients des différentes méthodes de transplantation.

	Avantage	Inconvénient
Conditionnement		
Intensifié	Moins de récurrences	Plus de toxicité
Réduit	Moins de toxicité	Plus de récurrences
Source de cellules souches		
Moelle osseuse	Moins de cas de GvHD chronique	Prise lente Risque accru de rejet
Cellules souches périphériques	Prise plus rapide Moins de rejets	Plus de cas de GvHD
Sang de cordon ombilical	Disponibilité rapide Moins de cas de GvHD Moins d'exigence de compatibilité HLA	Faible nombre de cellules Plus de rejets Prise lente Impossibilité de transfuser des lymphocytes du donneur
Type de donneur		
Autologue	Pas de complications immunologiques – pas de rejet – pas de GvHD	Risque accru de récurrence
Allogénique	Cellules souches saines Moins de récurrences	Complications immunologiques – rejet – GvHD
Prévention/traitement de la GvHD		
Intensifié	Moins de cas de GvHD	Plus de récurrences
Réduit	Moins de récurrences Davantage d'effet GvL	Davantage de cas de GvHD Plus de toxicité

Tableau 3. Indications d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

	Autologue	Allogénique
Maladies congénitales		
Déficits immunitaires graves	–	+
Hémoglobinopathies sévères	–	+
Certains défauts métaboliques	–	+
Pathologies non malignes		
Anémie aplastique	–	+
Certaines maladies auto-immunes sévères	+	?
Pathologies malignes		
Leucémies		
– Leucémie myéloïde aiguë	+	+
– Leucémie lymphatique aiguë	(+)	+
– Leucémie myéloïde chronique	–	+
– Leucémie lymphatique chronique	?	(+)
– Syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs	–	(+)
Lymphomes		
– Myélome	+	+
– Lymphome non hodgkinien	+	(+)
– Lymphome de Hodgkin	+	(+)
Tumeurs solides		
– Certains tumeurs de l'enfant	+	–

- En principe, pas d'indication
- ? Indication proposée
- (+) Transplantation de cellules souches peut être envisagée dans certains sous-groupes
- + Transplantation de cellules souches doit être envisagée

Indications

Toutes les maladies graves congénitales ou acquises du système hématopoïétique, malignes ou non malignes, sont fondamentalement des indications à une transplantation de cellules souches [4]. S'y ajoutent les maladies malignes qui répondent à une intensification des doses de chimio- ou de radiothérapie. La transplantation de cellules souches allogéniques est également étudiée dans le traitement sélectif de tumeurs fortement immunosensibles telles que le carcinome rénal. Les maladies les plus fréquentes dans lesquelles on utilise aujourd'hui la greffe de cellules souches et les préférences en matière de produit sont résumées au tableau 3. Il n'existe que peu d'indications absolues à l'heure actuelle. Dans toutes les maladies, on pèse le risque de la transplantation avec le risque que comporterait une *non transplantation*. Cette estimation s'appuie de nos jours sur une série de facteurs bien définis (tab. 4). La décision est prise en fonction de la nature, du profil de risque et du stade de la maladie. Il y a des maladies pour lesquelles on cherchera toujours, dès le diagnostic, à obtenir une transplantation dans la mesure du possible (par exemple la leucémie myéloïde aiguë avec aberrations cytogénétiques complexes). Dans d'autres situations (par exemple une leucémie myéloïde chronique ou lymphatique chronique), l'élément décisif sera la réponse ou la non réponse au traitement initial. Sont également inclus dans ces

Tableau 4. Facteurs influençant le résultat d'une transplantation de cellules souches.

Moment	Patient	Donneur
Phase prétransplantatoire		
Maladie	Nature, sous-type, stade traitement précédent, réponse au traitement	
Personne	Age, sexe, origine ethnique, état général, test d'infection virale	Age, sexe, origine ethnique, histocompatibilité – antigènes HLA – récepteurs KIR – antigènes mineurs Antigènes des groupes sanguins ABO Polymorphismes des cytokines
Environnement	– Lieu géographique – Economie (financement)	
Phase péritransplantatoire		
Conditionnement	Intensité	
Produit à transplanter (greffon)	Source des cellules souches	
Prévention de la GvHD	– Composition du greffon – Type de prévention	
Phase post-transplantatoire		
Maladie	Récidive	– Disponibilité de lymphocytes du donneur – Retransplantation
Evolution	Reconstitution de l'immunité	
Environnement	– Possibilité de suivi post-greffe – Réintégration – Possibilité de répéter le traitement	

considérations la possibilité d'autres traitements non transplantatoires, les risques liés à la greffe, la préférence du patient et les possibilités financières [6, 7].

La difficulté de décision réside dans le fait que la transplantation de cellules souches demeure associée à une forte morbidité aiguë et à une mortalité initiale liée à la greffe. Le patient, la famille et le médecin traitant doivent être convaincus que le risque de mortalité précoce est compensé par la probabilité de succès à long terme d'un traitement curatif. Les facteurs de risque prétransplantatoires comme l'âge, le sexe ou la maladie ne peuvent être modifiés, mais ils influencent les facteurs de risque péri- et post-transplantatoires. L'intensité du conditionnement et de la prévention de la GvHD en constitue un bon exemple. Les deux mesures ont un effet diamétralement opposé sur l'évolution d'une greffe de cellules souches allogéniques. Plus le conditionnement est intense, plus le risque de récurrence ultérieure est réduit, mais plus le risque de complications liées à la transplantation est grand. Inversement, la toxicité initiale sera d'autant plus faible que le conditionnement est moins intense, mais le risque de récurrence ultérieure s'en trouvera augmenté. De même, une prophylaxie intense de la GvHD diminue le risque de développer cette maladie, mais elle augmente le risque de récurrence et vice-versa. Il est évident qu'aujourd'hui, les méthodes de transplantation choisies pour les patients à haut risque de maladie et dont le risque lié à la transplantation de cellules souches est faible seront différentes de celles proposées aux patients ayant un faible risque de maladie et un haut risque lié à la transplantation [7].

Principales complications de la transplantation de cellules souches


Les complications immunologiques, le rejet, la GvHD (fig. 3 ) [6], la lenteur de la reconstitution immunitaire post-greffe et la susceptibilité prolongée aux infections bactériennes, virales et fongiques qui en résulte restent les plus grandes difficultés que pose la transplantation de cellules-souches allogéniques. La durée de la reconstitution immunitaire est influencée en premier lieu par l'intensité de la déplétion en cellules T au moment de la transplantation et par la gravité de la GvHD. Les complications directes de la transplantation de cellules souches sont liées au conditionnement. Il s'agit des problèmes d'aplasie médullaire avec hémorragie ou infection, ou de toxicité directe pour les organes. Le tube digestif, le foie, les poumons, le cœur et les reins sont les organes les plus souvent touchés. Les séquelles tardives sont également fréquentes. Il subsiste un haut risque de stérilité après conditionnement standard; la cataracte et des complications endocriniennes sont également possibles. En outre, à



Figure 3
Exanthème palmaire. Photo d'une GvHD aiguë évoluant en GvHD chronique.

mesure que le temps d'observation s'allonge, on prend conscience que des suites tardives encore inconnues vont apparaître. Elles pourraient s'exprimer par un «vieillesse prématuré», à l'instar des complications artérielles tardives récemment décrites. Une transplantation de cellules souches implique un suivi à vie du patient [8, 9].

Déroulement

Une transplantation de cellules souches est une entreprise interdisciplinaire complexe qui commence par le diagnostic correct et inclut un suivi chronique à vie du patient. L'option d'une transplantation de cellules souches devrait être envisagée et la recherche d'un donneur être entreprise pour toutes les maladies énumérées au tableau 3 [10]. La recherche d'un donneur permet de déterminer s'il s'en trouve un dans la parenté, ou quelle est la probabilité, dans le cas contraire, de trouver un donneur étranger compatible. Si l'indication est posée, et que le donneur donne son accord, on fixe le moment approprié et la procédure optimale.

La transplantation proprement dite se déroule en plusieurs phases. L'examen préliminaire permet d'exclure d'éventuelles contre-indications et d'établir le statu quo. Le conditionnement par une chimiothérapie et/ou une radiothérapie traite la maladie de base et prépare le receveur à accueillir le greffon. La transplantation s'effectue au jour 0 par voie intraveineuse. Jusqu'à la prise du greffon, le patient reste généralement dans une unité de soins spécialement aménagée. Après prise du greffon et diminution de sa toxicité directe, une surveillance étroite s'impose durant les trois premiers mois. L'intensité de la surveillance dépend fortement du type de donneur (allogénique ou autologue) et des complications, et elle évolue de façon continue vers un suivi post-greffe

à vie. Celui-ci sert à reconnaître et à prévenir les complications tardives. La saisie et l'analyse des données au niveau local, national et international font partie intégrante du contrôle de qualité et sont la condition d'une amélioration continue des résultats. Le groupe de travail Blood and Marrow Transplantation STABMT de Swisstransplant s'est engagé à observer les normes légales du contrôle de qualité mondial de la transplantation des cellules souches par JACIE (www.jacie.org).

Perspectives

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques apporte une démonstration impressionnante de la faisabilité de principe du remplacement d'un organe par des cellules souches. Elle montre aussi la complexité du développement et de la pose de l'indication. On peut escompter que le jour viendra où des cellules souches non hématopoïétiques pourront également être utilisées pour le remplacement d'organes. Là aussi, on utilisera probablement des cellules souches autologues ou allogéniques. Il est permis de penser que les problèmes et questions qui se posent alors seront les mêmes que pour les cellules souches hématopoïétiques. La discussion inclura les avantages et inconvénients du choix entre cellules souches autologues ou allogéniques et devrait porter sur les mêmes complications immunologiques (rejet, maladie du greffon contre l'hôte). Des problèmes liés au conditionnement seront inévitables et on devra s'attendre à une récurrence possible de la maladie malgré le traitement par les cellules souches. L'exemple de la transplantation de cellules souches sanguines indique que la période allant des premiers concepts à l'application en routine s'étendra sur un plus grand espace temps. Cependant, il montre aussi clairement que le concept de remplacement d'un organe par des cellules souches est possible.

Références

- 1 Hochedlinger K, Jaenisch R. Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy. *N Engl J Med*. 2003;349:275–86.
- 2 Wilmut I. The search for cells that heal. The creator of Dolly the cloned sheep asks that society look past the controversies to the ultimate payoff. *Sci Am*. 2005;293:A35.
- 3 Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354:1813–26.
- 4 Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:439–49.
- 5 Favre G, Beksac M, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, Gluckman E, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Differences between graft product and donor side effects following bone marrow or stem cell donation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:873–80.
- 6 Bacarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. European LeukemiaNet. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108:1809–20.
- 7 Gratwohl A. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20:119–24.
- 8 Tichelli A, Bucher C, Rovio A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2007; in press.
- 9 Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, Lee SJ, Van Lint MT, Burns LJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:249–61.
- 10 Passweg J, Baldomero H, Chapuis B, Leibundgut K, Schanz U, Gratwohl A; Swiss Transplant Working Group Blood and Marrow Transplantation Board. Haematopoietic stem cell transplantation in Switzerland. Report from the Swiss Transplant Working Group Blood and Marrow Transplantation (STABMT) Registry 1997–2003. *Swiss Med Wkly*. 2006;136:50–8.