

## Critères de choix et de sélection du donneur HLA géno- ou phéno-identique 10/10

Copyright © 2022 John Libbey Eurotext. Téléchargé par HOP GERIATRIQUE P GARRAUD le 14/10/2022.

<b>Responsable</b>	Valérie Dubois
<b>Participants</b>	Pascale Loiseau Françoise Audat Béatrice Bardy Jacques-Olivier Bay Jean-Michel Boiron Florent Delbos Nathalie Edy Oliver Farchi Isabelle Girard Sandrine Godin Anne Kennel Christine Lemarie Sophie Servais Isabelle Top
<b>Lecteurs</b>	Francis Bateurs Christian Chabannon Catherine Faucher Marylise Fort Isabelle Jollet Ibrahim Yakoub-Agha
<b>Question posée</b>	Quelle sont des facteurs influençant la survie globale des patients adultes et pouvant intervenir dans le choix d'un donneur HLA 10/10 géno- ou phéno-identique en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ?

## État actuel de la question

En cas de disponibilité de plusieurs donneurs géno- ou phéno-identiques HLA (*human leucocyte antigen*) compatibles 10/10, quels sont les facteurs « non HLA » (âge, sexe, statut cytomégalovirus [CMV], nombre de grossesses, groupe ABO [groupes sanguins érythrocytaires]) et « HLA » (HLA-DPB1) influençant la survie globale du receveur et devant être donc considérés comme critères de choix ? Est-il possible d'établir des priorités parmi ces critères ?

### Influence de l'âge du donneur

La plupart des études suggèrent un effet péjoratif sur la survie post-greffe d'un âge élevé du donneur, principalement dans le cadre des greffes avec un donneur phéno-identique [1, 2]. Bien que les limites d'âge soient différentes d'une étude à l'autre, il semblerait que la sélection d'un donneur de moins de 45 ans soit plus favorable. Concernant les donneurs géno-identiques, les données sont moins consensuelles (impact de l'âge du receveur à considérer). Cependant, une étude récente sur une large cohorte de patients âgés de plus de 50 ans du Registre américain suggère de choisir préférentiellement un donneur de moins de 67 ans [3]. En cas de greffe avec un donneur âgé, un risque accru de GVHD (*graft-versus-host disease*) aiguë et chronique [1-3] (greffe phéno-identique), de rechute [3, 4] (greffe géno-identique) et de retard à la reconstitution immunitaire [5] a été rapporté. Ces constatations sont étayées par des études en immunobiologie démontrant une altération de la lymphopoïèse T, une diminution de la diversité du répertoire T et un déclin des fonctions T avec l'âge [6].

### Influence du sexe et du nombre de grossesses chez le donneur

La plupart des publications ayant étudié l'influence du *mismatch* de sexe sur le devenir de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ont mis en évidence un effet délétère du *mismatch* donneur féminin receveur masculin. Ce *mismatch* augmente le risque de GVHD aiguë [7-10], mais surtout celui de GVHD chronique [7-16] et diminue la survie globale [2, 8, 17-20]. Le nombre de grossesses revêt un effet péjoratif quel que soit le sexe du receveur [2, 11, 14, 15, 21, 22]. Ces résultats concernent les allogreffes géno- et phéno-identiques effectuées chez des malades atteints d'hémopathies malignes mais peu de données concernent les pathologies non malignes [10, 16]. Une étude récente [23] conclut que, pour un patient masculin, il est préférable de choisir une donneuse géno-identique plutôt qu'un donneur phéno-identique, même plus jeune et ayant le même statut CMV.

### Influence du groupe ABO

L'incompatibilité ABO, qu'elle soit majeure, mineure ou bidirectionnelle ne semble pas revêtir d'impact majeur sur la survie et la mortalité liée au traitement (TRM) [2, 24-27]. Cependant, les études publiées montrent un retard à la reconstitution érythrocytaire et une augmentation des besoins transfusionnels [26-28] en cas d'incompatibilité majeure. De plus, il semble exister un impact négatif sur la GVHD aiguë et chronique en cas d'incompatibilité mineure [29-32], quel que soit le type de greffe : géno- ou phéno-identique. Si l'incompatibilité conduit à une manipulation du greffon, une perte cellulaire potentielle réduisant la richesse de ce greffon doit être anticipée et prise en compte, en s'appuyant sur les données d'activité et les spécificités de la technique utilisée par le laboratoire de thérapie cellulaire.

### Influence du statut cytomégalovirus

L'infection à CMV est l'une des principales causes de morbi-mortalité après allogreffe de CSH.

Dans les greffes géno-identiques, la sérologie CMV du donneur semble peu influencer la survie globale [33, 34].

Dans les greffes phéno-identiques, pour un receveur CMV négatif l'idéal est de choisir un donneur CMV négatif, tant l'impact sur la survie et la TRM est important [34, 35].

Pour un receveur CMV positif, l'influence du statut sérologique du donneur est plus controversée [36]. Cependant, choisir un donneur CMV positif permet d'améliorer la survie globale et de diminuer la TRM en cas de conditionnement myéloablatif. Ce choix est moins important dans les greffes à conditionnement atténué car il persiste une immunité spécifique anti-CMV autologue qui réduit le risque de réactivation [34, 37].

### Influence de la compatibilité HLA-DPB1

L'impact de l'appariement HLA-DPB1 en allogreffe « phéno-identique » de CSH a fait l'objet de publications aux résultats controversés depuis une dizaine d'années. Selon les équipes, cette compatibilité a été étudiée au niveau allélique [38, 39] ou a fait appel au concept des *T-Cell Epitopes* (TCE), qui définissent des groupes de *mismatches* permissifs et non permissifs [40-42].

Pour la plupart, ces publications mettent en évidence une augmentation du risque de GVHD aiguë sévère [39, 41, 43], associée à une diminution du risque de rechute [39, 44], en cas d'incompatibilité(s). La dernière étude multicentrique française montre un effet délétère de double *mismatch* DP avec un risque significativement plus élevé de développer une GVHD aiguë [47]. Concernant la survie globale, les données actuelles de la littérature sont contradictoires [39-41]. Elle pourrait toutefois être augmentée en situation

de *mismatch* dans le cas de pathologies malignes greffées à un stade tardif [44].

Le *tableau 1* résume les différents effets de chacun des facteurs considérés sur le devenir de la greffe de CSH : GVHD aiguë ou chronique, TRM, rechute, rejet ou non prise de greffe, survie globale.

## Méthodologie

Une analyse bibliographique a été réalisée pour chacun des facteurs considérés. Seuls les résultats concernant des greffes avec donneurs 10/10 (ou 8/8 pour les études américaines), géno- ou phéno-identiques ont été pris en compte et évalués, excluant les greffes faisant appel à des unités de sang placentaire ou à des donneurs haplo-identiques.

Ces recommandations sont basées sur des études portant sur des patients adultes. Elles sont centrées sur les facteurs influençant la survie globale disponible au moment de la recherche du donneur. Les études sont de taille très variable et leurs résultats ne sont pas toujours concordants. Ces recommandations doivent être discutées avec les experts cliniciens. Dans la pratique, la disponibilité de greffons alternatifs (unités de sang placentaire et donneurs haplo-identiques) modifie

les arbres décisionnels, ceux-ci ne concernant que les donneurs HLA 10/10.

L'analyse du *mismatch* HLA-DPB1 n'a pas été réalisée en ce qui concerne les greffes avec donneur géno-identique, du fait de la rareté d'une incompatibilité et de l'absence de bibliographie spécifique.

## Recommandations

### Greffes géno-identiques

#### Receveur masculin

Premier critère : le sexe du donneur, avec une préférence pour les donneurs masculins, suivis des femmes nullipares.

Deuxième critère : l'âge. Le donneur doit être le plus jeune possible parmi les donneurs majeurs.

#### Receveur féminin

Premier critère : l'âge. Le donneur doit être le plus jeune possible parmi les donneurs majeurs.

Deuxième critère : le sexe. Les donneurs masculins et féminins nullipares sont équivalents et donnent de meilleurs résultats que les femmes multipares.

**Tableau 1**

Résumé des différents effets de chacun des facteurs considérés sur le devenir de la greffe de CSH : GvHD aiguë ou chronique, TRM, rechute, rejet ou non-prise de greffe, survie globale.

Type de greffe	Facteur considéré	GVHD		TRM	Rechute	Rejet/non prise de greffe	Survie globale
		Aiguë	Chronique				
Greffe géno-identiques	ÂGE donneur	NS	NS	NS	↗	↗	↘
	Mismatch SEXE	↗	↗↗↗	↗	↘	↗	↘
	GROSSESSES	↗	↗	-	↘		
	Mismatch CMV			NS			NS
	Incompat ABO						
	- mineure	↗	↗	NS		NS	NS
- majeure	NS	NS			↗		
Greffes phéno-identiques	ÂGE donneur	↗	↗	-	NS	↗	↘
	Mismatch SEXE	↗	↗↗↗	↗	↘	↗	↘
	GROSSESSES	↗	↗	-	-	-	
	Mismatch CMV			↗			↘
	Incompat ABO						
	- mineure	↗	↗	NS		NS	NS
	- majeure	NS	NS			↗	
Mismatch DPB1	↗			↘		NS	

« - » : non étudié ; CMV : cytomégalovirus ; GVHD : *graft-versus-host disease* ; NS : non significatif ; TRM : *transplant related mortality*.

Chez tous les receveurs, il est recommandé une identité des sérologies CMV et du groupe ABO quand cela est possible, sans qu'il y ait un impact démontré sur la survie globale.

## Greffes phéno-identiques

Premier critère : la sérologie CMV.

– pour un receveur CMV négatif, un donneur CMV négatif est primordial ;

– pour un receveur CMV positif, préférer un donneur CMV positif surtout si le conditionnement est de type myéloablatif.

Deuxième et troisième critères : l'âge et le sexe

– pour un receveur masculin : donneur d'âge inférieur à 45 ans, homme PUIS femme nullipare, puis les autres donneurs ;

– pour un receveur féminin : donneur d'âge inférieur à 45 ans, homme OU femme nullipare ; puis les autres donneurs.

En cas d'indisponibilité de la sérologie CMV pour le donneur et/ou le receveur, l'âge et le sexe deviennent prioritaires.

Chez tous les receveurs, il est recommandé une identité de groupe ABO quand cela est possible, sans qu'il y ait un impact démontré sur la survie globale.

L'impact du *mismatch* HLA-DP sur la survie globale n'est pas clairement démontré.

NB : *Il est recommandé que tous les patients susceptibles d'être allogreffés fassent l'objet d'une sérologie CMV avant d'initier la recherche de donneur, et que la sérologie CMV soit disponible pour le plus de donneurs possibles.*

## Questions à explorer

– Quel serait le meilleur choix du donneur dans les situations où la fratrie est âgée (> 65 ans) : faudrait-il considérer le recours à un donneur phéno-identique plus jeune ? Cette question reste en suspens, les données actuellement disponibles étant contradictoires [3, 4, 45].

– Quelles sont les recommandations pédiatriques (poids du donneur, sérologie CMV...) pour les mêmes catégories de greffes ?

– Quel est l'impact du sexe du donneur et du *mismatch* DPB1 dans les greffes phéno-identiques pour les pathologies non malignes ?

– Le recours en prophylaxie à de nouvelles drogues anti-CMV spécifiques comme le « letermovir » chez le receveur CMV positif [46], remettra-t-elle en question l'influence du statut sérologique dans le choix du donneur ?

**Conflits d'intérêts :** la SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Jazz Pharmaceuticals, Gentium, Gilead, Janssen, Keocyt, Macopharma, MSD, Mundipharma, OrpheliPharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Sanofi, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos, Vifor pharma. ■

## RÉFÉRENCES

1. Finke J, Schmoor C, Bethge WA, *et al.* Prognostic factors affecting outcome after allogeneic transplantation for hematological malignancies from unrelated donors: results from a randomized trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012 ; 18 : 1716-26.

2. Kollman C, Howe CW, Anasetti C, *et al.* Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood* 2001 ; 98 : 2043-51.

3. Alousi AM, LeRademacher J, Saliba RM, *et al.* Who is the better donor for older hematopoietic transplant recipients: an older-aged sibling or a young, matched unrelated volunteer? *Blood* 2013 ; 121 : 2567-73.

4. Servais S, Porcher R, Xhaard A, *et al.* Pre-transplant prognostic factors of long-term survival after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with matched related/unrelated donors. *Haematologica* 2014 ; 99 : 519-26.

5. 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 : 1176-87.

6. Goronzy JJ, Weyand CM. Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nat Immunol* 2013 ; 14 : 428-36.

7. Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, *et al.* Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011 ; 117 : 3214-9.

8. Randolph SS, Gooley TA, Warren EH, *et al.* Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in male recipients of HLA-matched, related hematopoietic stem cell transplants. *Blood* 2004 ; 103 : 347-52.

9. Stern M, Brand R, de Witte T, *et al.* Female-versus-male alloreactivity as a model for minor histocompatibility antigens in hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Transplant* 2008 ; 8 : 2149-57.

10. Stern M, Passweg JR, Locasciulli A, *et al.* Influence of donor/recipient sex matching on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia. *Transplantation* 2006 ; 82 : 218-26.

11. Carlens S, Ringden O, Remberger M, *et al.* Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplant* 1998 ; 22 : 755-61.

12. Frasson F, Labopin M, Gluckman E, *et al.* Results of allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia have improved in Europe with time—a report of the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1996 ; 17 : 13-8.

13. Gratwohl A, Stern M, Brand R, *et al.* Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer* 2009 ; 115 : 4715-26.

14. Loren AW, Bunin GR, Boudreau C, *et al.* Impact of donor and recipient sex and parity on outcomes of HLA-identical sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006 ; 12 : 758-69.

15. Nash RA, Pepe MS, Storb R, *et al.* Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood* 1992 ; 80 : 1838-45.

16. Storb R, Prentice RL, Thomas ED. Treatment of aplastic anemia by marrow transplantation from HLA identical siblings. Prognostic factors

associated with graft-versus-host disease and survival. *J Clin Invest* 1977 ; 59 : 625-32.

**17.** Gahrton G. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: impact of donor-recipient sex combination in allogeneic transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007 ; 20 : 219-29.

**18.** Gallardo D, Perez-Garcia A, de la Camara R, *et al.* Clinical outcome after sex-mismatched allogeneic stem cell transplantation from human lymphocyte antigen-identical sibling donors: influence of stem cell source. *Leukemia* 2006 ; 20 : 1461-4.

**19.** Lee S, Cho BS, Kim SY, *et al.* Allogeneic stem cell transplantation in first complete remission enhances graft-versus-leukemia effect in adults with acute lymphoblastic leukemia: antileukemic activity of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007 ; 13 : 1083-94.

**20.** Nannya Y, Kataoka K, Hangaishi A, *et al.* The negative impact of female donor/male recipient combination in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on disease risk. *Transpl Int* 2011 ; 24 : 469-76.

**21.** Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, *et al.* Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1990 ; 75 : 2459-64.

**22.** Weisdorf D, Hakke R, Blazar B, *et al.* Risk factors for acute graft-versus-host disease in histocompatible donor bone marrow transplantation. *Transplantation* 1991 ; 51 : 1197-203.

**23.** Ringden O, Labopin M, Solders M, *et al.* Who is the best hematopoietic stem-cell donor for a male patient with acute leukemia? *Transplantation* 2014 ; 98 : 569-77.

**24.** Gutierrez-Aguirre CH, Gomez-De-Leon A, Alatorre-Ricardo J, *et al.* Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning in an outpatient setting in ABO-incompatible patients: are survival and graft-versus-host disease different? *Transfusion* 2014 ; 54 : 1269-77.

**25.** Michallet M, Le QH, Mohty M, *et al.* Predictive factors for outcomes after reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies: a 10-year retrospective analysis from the Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire. *Exp Hematol* 2008 ; 36 : 535-44.

**26.** Wang Z, Sorror ML, Leisenring W, *et al.* The impact of donor type and ABO incompatibility on transfusion requirements after nonmyeloablative haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2010 ; 149 : 101-10.

**27.** Watz E, Remberger M, Ringden O, *et al.* Analysis of donor and recipient ABO incompatibility and antibody-associated complications after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014 ; 20 : 264-71.

**28.** Stussi G, Muntwyler J, Passweg JR, *et al.* Consequences of ABO incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002 ; 30 : 87-93.

**29.** Igarashi A, Kakhana K, Haraguchi K, *et al.* Anti-host isohe-magglutinin production is associated with a higher risk of acute GVHD in ABO-incompatible transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012 ; 47 : 1356-60.

**30.** Ludjic K, Balavarca Y, Bickeboller H, *et al.* Minor ABO-mismatches are risk factors for acute graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplant patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009 ; 15 : 1400-6.

**31.** Ozkurt ZN, Yegin ZA, Yenicesu I, *et al.* Impact of ABO-incompatible donor on early and late outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2009 ; 41 : 3851-8.

**32.** Zaimoku Y, Takami A, Sato H, *et al.* IgM anti-recipient ABO antibodies predict acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2013 ; 98 : 96-101.

**33.** Ljungman P, Brand R, Einsele H, *et al.* Donor CMV serologic status and outcome of CMV-seropositive recipients after unrelated donor stem cell transplantation: an EBMT megafile analysis. *Blood* 2003 ; 102 : 4255-60.

**34.** Ljungman P, Brand R, Hoek J, *et al.* Donor cytomegalovirus status influences the outcome of allogeneic stem cell transplant: a study by the European group for blood and marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2014 ; 59 : 473-81.

**35.** Nichols WG, Corey L, Gooley T, *et al.* High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection. *J Infect Dis* 2002 ; 185 : 273-82.

**36.** Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood* 2004 ; 103 : 2003-8.

**37.** Ringden O, Schaffer M, Le Blanc K, *et al.* Which donor should be chosen for hematopoietic stem cell transplantation among unrelated HLA-A, -B, and -DRB1 genomically identical volunteers? *Biol Blood Marrow Transplant* 2004 ; 10 : 128-34.

**38.** Kawase T, Matsuo K, Kashiwase K, *et al.* HLA mismatch combinations associated with decreased risk of relapse: implications for the molecular mechanism. *Blood* 2009 ; 113 : 2851-8.

**39.** Shaw BE, Gooley TA, Malkki M, *et al.* The importance of HLA-DPB1 in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2007 ; 110 : 4560-6.

**40.** Crotchiolo R, Zino E, Vago L, *et al.* Nonpermissive HLA-DPB1 disparity is a significant independent risk factor for mortality after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009 ; 114 : 1437-44.

**41.** Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, *et al.* Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 366-74.

**42.** Zino E, Frumento G, Markt S, *et al.* A T-cell epitope encoded by a subset of HLA-DPB1 alleles determines nonpermissive mismatches for hematologic stem cell transplantation. *Blood* 2004 ; 103 : 1417-24.

**43.** Kawase T, Morishima Y, Matsuo K, *et al.* High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood* 2007 ; 110 : 2235-41.

**44.** Shaw BE, Mayor NP, Russell NH, *et al.* Diverging effects of HLA-DPB1 matching status on outcome following unrelated donor transplantation depending on disease stage and the degree of matching for other HLA alleles. *Leukemia* 2010 ; 24 : 58-65.

**45.** Kroger N, Zabelina T, de Wreede L, *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for older advanced MDS patients: improved survival with young unrelated donor in comparison with HLA-identical siblings. *Leukemia* 2013 ; 27 : 604-9.

**46.** Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, *et al.* Letemovir for cytomegalovirus prophylaxis in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 1781-9.

**47.** Gagne K, Loiseau P, Dubois V, *et al.* Is there any impact of HLA-DPB1 disparity in 10/10 HLA-matched unrelated hematopoietic SCT? Results of a French multicentric retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2015 ; 50 : 232-6.