



Choix d'un donneur non apparenté en vue d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Jérôme Cornillon¹, Roberto Crocchiolo², Valérie Dubois³, Gwendaline Guidicelli⁴, Debora Jorge-Cordeiro⁵, Marie-Christine Meunier⁶, Sandra Michiels⁷, Aurélie Timmermans⁷, Juliette Villemonteix⁵, Ibrahim Yakoub-Agha⁸, Imran Ahmad⁹

Disponible sur internet le :
9 septembre 2023

1. Centre hospitalo-universitaire de Saint-Étienne 42, département d'hématologie et de thérapie cellulaire, Saint-Étienne, France
2. SIMT, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan, Italie
3. EFS Auvergne-Rhône-Alpes, laboratoire HLA, Lyon, France
4. CHU de Bordeaux, laboratoire d'immunologie et immunogénétique, Bordeaux, France
5. Université Paris-Cité, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), hôpital Saint-Louis, laboratoire d'immunologie, Paris, France
6. Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Optilab-CHUM, laboratoire de diagnostic moléculaire et cytogénétique, Montréal, Québec, Canada
7. Hôpital universitaire de Bruxelles, institut Jules-Bordet, unité de transplantation-hématologie, Bruxelles, Belgique
8. CHU de Lille, Inserm U1286, Infinite, université de Lille, 59000 Lille, France
9. Université de Montréal, hôpital Maisonneuve-Rosemont, institut universitaire d'hématologie-oncologie & de thérapie cellulaire, Montréal, Québec, Canada

Correspondance :

Jérôme Cornillon, Centre hospitalo-universitaire de Saint-Étienne 42, département d'hématologie et de thérapie cellulaire, Saint-Étienne, France.
jerome.cornillon@chu-st-etienne.fr

Mots clés

HLA
Donneur
Greffe de cellules souches hématopoïétiques
Atelier d'harmonisation
Recommandations
SFGM-TC

■ Résumé

Le choix du donneur est un élément primordial dans la prise en charge d'un patient pour une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. En l'absence de donneur familial HLA-compatible, le choix d'un donneur non apparenté est nécessaire, et constitue actuellement le type de donneur allogénique le plus fréquent. De nombreux critères entrent en ligne de compte dans le choix lorsque plusieurs donneurs sont disponibles, notamment quand ces donneurs présentent une compatibilité incomplète. Le but de cet atelier est d'aider à la décision en se basant sur les données récentes de la littérature pour le choix d'un donneur non apparenté phéno-identique ou partiellement compatible.

Keywords

HLA
Donor
Hematopoietic stem cell
transplantation
Guidelines
Recommendations
SFGM-TC

■ Summary

Unrelated donor selection for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

The selection of a donor is an essential element in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In the absence of an HLA-matched related donor, the selection of an unrelated donor is considered, and is currently the most common type of allogeneic donor used in practice. Many criteria are considered for the selection when multiple donors are available, particularly in case of partial match. The aim of this workshop is to assist in the selection of an unrelated donor, in keeping with recent data from the literature.

Question posée

Comment procéder au choix d'un donneur non apparenté HLA compatible ou partiellement compatible optimal en fonction des données récentes en particulier sur le système HLA ?

État actuel de la question

Parmi les différents facteurs qui influencent le devenir d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (CSH), le polymorphisme des antigènes leucocytaires humains (HLA) représente l'élément le plus déterminant, étant donné son impact sur le risque de décès et de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). Le choix du meilleur donneur en vue d'une allogreffe de CSH dépend aussi de nombreux facteurs autres que la compatibilité HLA. Il est toujours source de discussions, parfois difficiles, en réunion de concertation pluridisciplinaire de greffe. Les principaux loci étudiés par génotypage pour établir la compatibilité sont les antigènes majeurs d'histocompatibilité : HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, -DPB1 [1]. La nomenclature internationale complète est décrite sur <http://hla.alleles.org>. De plus, un consensus international existe afin d'harmoniser les définitions de typage [2,3]. Il faut noter que les laboratoires qui réalisent ces tests doivent être accrédités EFI (European Federation for Immunogenetics) ou équivalent, et doivent suivre ainsi des normes définies (<https://efi-web.org/committees/standards-committee>).

La compatibilité est établie au minimum par les loci HLA-A,-B,-C,-DRB1 (8/8, standard américain) et HLA-DQB1 (10/10, standard européen), et est étendue maintenant au DPB1 (12/12) [4]. Les données actuelles pour les loci HLA-DQB1, DRB3/4/5, DQA1 et DPA1 ne démontrent pas d'effet indépendant sur la survie, mais leur contribution dans le choix d'un donneur ne doit pas être négligée si plusieurs donneurs compatibles sont disponibles [5,6]. Les résultats de l'allogreffe de CSH entre donneur familial géno-identique et non apparenté compatible 10/10 sont considérés comme globalement similaires [7-12]. En présence de plusieurs donneurs non apparentés équivalents en compatibilité HLA, le choix est essentiellement basé sur les autres caractéristiques du donneur pouvant avoir un effet sur les résultats de la greffe

(survie, GVHD, prise du greffon) : son âge, son sexe (et antécédents gravidiques), son statut CMV, son groupe sanguin ABO et son poids [13-15]. De plus, des facteurs tels que la rapidité d'obtention du greffon et le produit souhaité (moelle ou sang) doivent être considérés. Plus récemment, des données comme la permissivité de l'incompatibilité HLA-DP, les hétérodimères DQ, le polymorphisme des séquences HLA-B leader et le rôle des loci de faible expression ont démontré leur importance pour départager plusieurs donneurs disponibles.

En l'absence de donneur HLA compatible 10/10, apparenté ou non, il n'y a pas de consensus sur le meilleur choix de donneur alternatif : haplo-identique, sang placentaire ou donneur non apparenté partiellement compatible (9/10 ou 7/8). Dans une étude récente du registre américain, les auteurs rapportent des résultats supérieurs avec un donneur haplo-identique comparés aux autres possibilités de greffe MAC/RIC avec un greffon de sang placentaire ou donneur 7/8. Par ailleurs, ils soulignent qu'en cas de conditionnement myéloablatif, l'utilisation de sérum anti-lymphocytaire ou de campath avait un impact positif sur la GRFS en cas de greffe myéloablative avec un sang placentaire ou un donneur 7/8. Les greffes étaient cependant anciennes sans utilisation de cyclophosphamide post-transplant (PTCY) [16]. La présence d'anticorps spécifiques au donneur (DSA) doit aussi entrer en ligne de compte dès qu'il y a présence d'au moins une incompatibilité, situation particulièrement fréquente en greffe haplo-identique ou de sang placentaire [17,18]. Malgré des données cliniques clairement établies sur l'excès de mortalité en cas d'incompatibilité en HLA-A,-B,-C ou DRB1, la décision de choisir un donneur non apparenté partiellement compatible se pose ainsi régulièrement, tout particulièrement depuis l'utilisation du cyclophosphamide post-transplantation [19-21]. De nombreuses études orientent en effet vers une amélioration des résultats avec cette stratégie de prophylaxie de la GVHD [22,23]. Une étude prospective randomisée est notamment en cours au nom de la SFGM-TC sur l'utilisation de du PTCY en haplo versus 09/10 (ALTERGREF, NCT03250546).

Il est essentiel d'obtenir rapidement la probabilité de trouver un donneur non apparenté compatible, ainsi que d'établir une

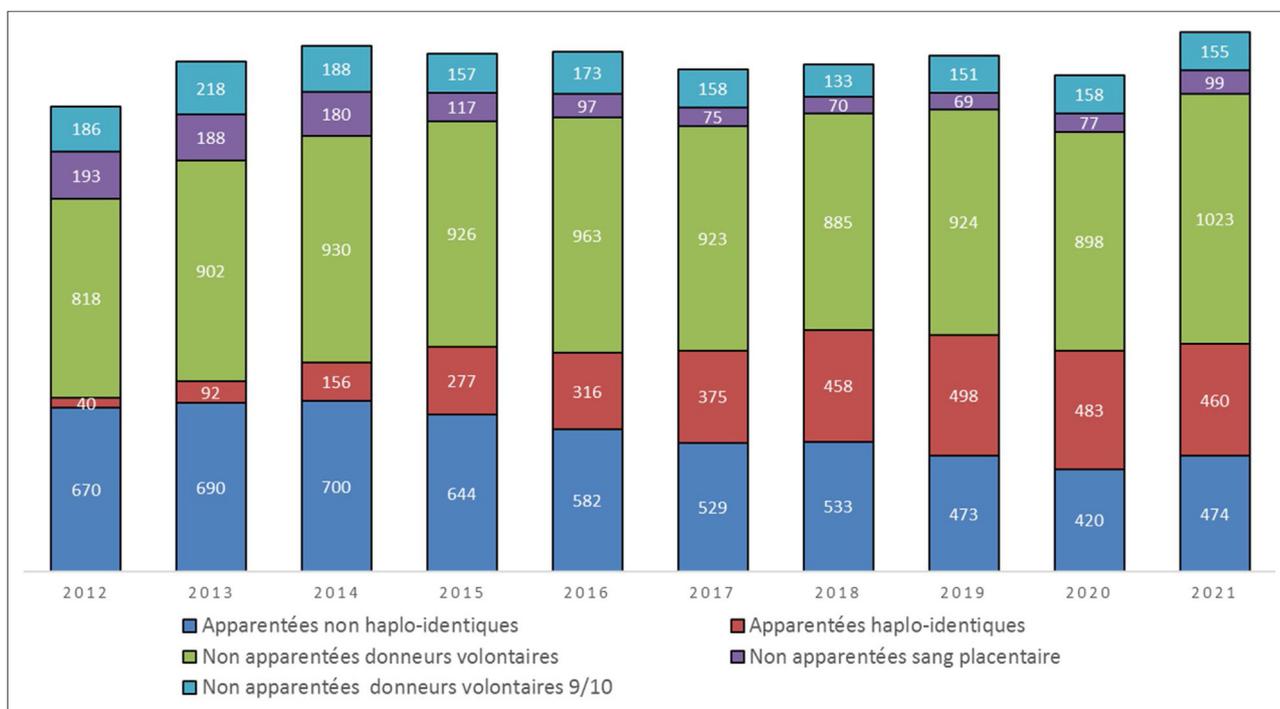


FIGURE 1

Évolution du nombre d'allogreffes de CSH selon le type de donneur (registre SFGM-TC). Source : déclarations d'activité des centres de greffe de CSH (remerciement : Mme Nicole Raus)

stratégie en conséquence afin d'éviter une recherche futile et pouvoir se tourner rapidement vers un donneur haplo-identique, une unité de sang placentaire ou un encore un donneur non apparenté partiellement compatible.

En 2021, il a été noté 23 % greffes apparentées non haplo (474), 22,4 % de greffes apparentées haplo (460), 49,8 % greffes non apparentées (1023) et 4,8 % greffes avec unité de sang placentaire (99).

En France, chaque année, environ la moitié des greffes sont réalisées avec un donneur familial géno-identiques ou haplo-identiques. La moitié des allogreffes sont donc réalisées avec un greffon issu d'un donneur non apparenté phéno-identique, 7-8 % avec un donneur non apparenté 9/10 et pour moins de 1 % des greffes, la compatibilité est de 8/10 (figure 1).

Méthode suivie

Le groupe de travail s'est basé sur la méthodologie des Ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [24]. Une revue et une analyse de la littérature des quinze dernières années ont été réalisées via des moteurs de recherche scientifiques (PubMed, Google Scholar).

Les conclusions de cet atelier correspondent à une synthèse des analyses de cette revue ainsi que de l'expérience des membres du groupe.

Ce travail ne concerne que les donneurs non apparentés. Les donneurs géno-identiques, haplo-identiques et les unités de sang placentaire ne seront pas discutés. Le choix d'un donneur selon les indications de greffe ne sera pas non plus abordé.

Définitions

La nomenclature internationale décrite sur <http://hla.alleles.org> comprend quatre champs séparés par des doubles points (exemple : A*01:01:01:01). Les gènes HLA sont officiellement nommés par le comité de nomenclature du système HLA de l'OMS [25]. Le terme de basse résolution décrit le typage au premier champ, alors que le typage haute résolution permet de définir précisément les polymorphismes dans la séquence d'acides aminés de la poche à peptides ou domaine de reconnaissance de l'antigène (ARD). D'autres désignations sont possibles pour cette haute résolution comme la définition en groupe G (identité des nucléotides codant pour la poche à peptides) ou groupe P (identité des acides aminés dans la poche à peptides). Comme des méthodes de typages très performantes sont maintenant disponibles, l'étude des polymorphismes en dehors de la poche à peptide est possible, donnant lieu à un nouveau niveau d'ultra-haute définition c'est-à-dire une précision à quatre champs [26]. Différents polymorphismes dans ces régions peuvent influencer notamment l'expression de la protéine (comme

les allèles nuls). Enfin, le séquençage complet du gène permet de définir la résolution dite allélique.

Le typage, sauf précision, doit être effectué en haute résolution (deuxième champ). Les recommandations sur les techniques de typage HLA et la recherche de donneur sont détaillées dans les recommandations spécifiques de la SFGM-TC [3].

Éléments de réponse et recommandations

La plupart des études ayant établi l'importance du respect des compatibilités HLA proviennent de registres et sont donc rétrospectives. Nous n'avons pas retrouvé d'études randomisées prospectives comparant des niveaux de compatibilité HLA. Les incompatibilités HLA peuvent avoir un impact sur la survenue de GVHD et/ou sur la survie globale, ou la survie sans rechute (NRM), les présentes recommandations s'efforcent de discriminer ces éléments.

Influence du niveau de typage

Les comparaisons entre l'impact d'une incompatibilité antigénique (premier champ) ou allélique (deuxième champ) sur les résultats cliniques n'ont pas révélé de différences significatives, sauf, peut-être, pour le locus HLA-C dont les incompatibilités d'allèles ont été rapportées comme moins préjudiciables que les incompatibilités d'antigènes [27]. Toutefois, cela pourrait s'expliquer par la fréquence très élevée (68,7 %) des incompatibilités permissives C*03:03/03:04 dans l'étude du NMDP [28,29].

Le typage est rendu à deux champs minimum. Il n'y a pas encore de consensus pour l'utilisation en routine des typages en trois ou quatre champs. Cependant, l'intérêt potentiel de l'« ultra-haute résolution » commence à apparaître : certains polymorphismes hors de l'ARD majorent le risque de GVHD sans affecter la survie globale [26].

Le niveau de compatibilité minimal à 8/8 ou 10/10 reste débattu. En Europe, un niveau de compatibilité HLA 10/10 est d'emblée considéré, à la différence des recommandations nord-américaines restant basées sur quatre loci (8/8). L'impact de l'incompatibilité au locus DQB1 est moindre par rapport aux autres loci, sans effet sur la mortalité, mais avec un effet démontré sur la survenue de GVHD. Même si une incompatibilité au DQB1 seule ne semble avoir qu'un impact mineur, sa combinaison avec une incompatibilité dans un locus à niveau d'expression élevé (HEL : A, B, C, DRB1) est délétère [6,21,30-33]. Par ailleurs, compte tenu de la proximité des gènes, il existe un fort déséquilibre de liaison entre DRB1 et DQB1 et la grande majorité des 8/8 étudiés sont finalement des 10/10 [34,35]. Nous considérons dans ces recommandations un niveau de compatibilité 10/10 uniquement.

Influence du locus DPB1

L'importance de l'incompatibilité DPB1 est décrite depuis les années 2000 avec une augmentation du risque de GVHD aiguë mais une moindre incidence de rechute, sans impact sur la survie globale [19,32,36]. Les données les plus anciennes comportaient une majorité de greffes médullaires, alors que

les plus récentes incluent davantage de greffons de sang périphérique avec des stratégies de lymphodéplétion in vivo [37]. Les incompatibilités en DPB1 peuvent être permissives ou non. En effet, en se basant sur l'immunogénicité des épitopes reconnus par les cellules T (TCE) et le niveau d'expression des allèles [38-41], trois groupes TCE ont été définis, définissant trois possibilités de permissivité : incompatibilité DP permissive, non permissive dans le sens GvH, ou non permissive dans le sens HvG. Un outil est disponible en ligne pour déterminer ces combinaisons : http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb_v2.html. Il semble désormais acquis qu'une incompatibilité DPB1 non permissive en greffe 10/10 est à éviter étant donné un risque accru de mortalité, peu importe le sens de l'incompatibilité (GvH ou HvG) [42].

Plus récemment l'influence du niveau d'expression des haplotypes DPB1 chez le receveur a démontré son importance pour le risque de GVHD aiguë et de NRM, dans un contexte de greffe compatible 10/10 avec une seule incompatibilité DPB1, peu importe la direction de celle-ci. Le variant rs9277534 de la région régulatrice de HLA-DPB1 permet de prédire le niveau d'expression de HLA-DPB1, faible pour le variant A et élevé pour le variant G. Ainsi les receveurs qui possèdent la variant G de l'haplotype DPB1 incompatible ont un risque accru de GVHD aiguë s'ils reçoivent un greffon avec le variant A [41,43]. Dans les greffes avec donneur HLA 9/10 le risque de GVHD aiguë augmente avec le nombre d'incompatibilités DPB1 (0, 1 ou 2), sans impact du niveau d'expression de l'allèle [44].

Le choix dans la compatibilité au locus HLA-DPB1 peut parfois dépendre du contexte étant donné un potentiel bénéfique sur la rechute rapporté dans certaines études. Dans des pathologies non malignes, pour lesquelles on souhaite minimiser le risque de GVHD, la compatibilité DPB1 apparaît comme primordiale. Dans un contexte de pathologie maligne, une incompatibilité non permissive à faible niveau d'expression pourrait être choisie en cas de risque important de rechute si les autres facteurs de risque de NRM sont contrôlés [33,37].

Choix entre les différentes incompatibilités HLA du typage sur cinq loci

Chaque locus incompatible réduit la survie d'environ 10 % par rapport à un donneur 8/8 [19]. Dans cette importante analyse les incompatibilités les plus délétères étaient les loci A et DRB1, alors que -DPB1 et DQB1 n'avaient aucun impact clinique. Toutefois, il s'agissait d'une cohorte presque exclusivement composée de greffons médullaires. Dans les données plus récentes, le choix du locus ne semble pas avoir d'importance, et ils ont tous un impact sur la GVHD aiguë et la survie [45]. Une incompatibilité isolée en DQB1 n'a pas d'effet délétère significatif, ce qui n'est plus vrai en cas de double incompatibilité DQB1 et un locus à expression élevée (HEL) : A, B, C ou DRB1. Parmi ces loci, dans les données récentes, le DRB1 est retrouvé comme celui dont l'incompatibilité est la moins néfaste en termes de NRM [33,45,46].

Homozygotie

Dans une étude portant sur 2687 patients ayant reçu une greffe à conditionnement myéloablatif, les incompatibilités unidirectionnelles dans le sens GvH, ou bidirectionnelles, semblent avoir un impact plus délétère sur le devenir post-greffe qu'une incompatibilité unidirectionnelle sens HvG avec notamment une NRM augmentée et une incidence de GVHD aiguë de grade III-IV plus importante [47]. Il convient donc de favoriser, en cas de receveur homozygote à un locus, une incompatibilité sur ce locus plutôt qu'un autre pour favoriser le sens HvG. Toutefois, ces données n'ont pas été mises à jour depuis 2013.

Incompatibilités permissives

Un cas bien décrit d'incompatibilité permissive est celle entre HLA-C*03:03 et C*03:04. La survie et l'incidence de la GVHD sont identiques en cas d'une telle incompatibilité. Cette absence de différence est expliquée par la nature du polymorphisme entre ces allèles et probablement aussi en raison de leurs faibles niveaux d'expression [5,30,48].

Les substitutions d'acide aminé dans certains locus confèrent un pronostic péjoratif en termes de GVHD aiguë ou de mortalité. C'est le cas des substitutions aux positions 9 du locus HLA-B, et 99 et 116 du locus HLA-C en cas de greffe 7/8. Ces positions impliquent la poche de reconnaissance peptidique ou les récepteurs KIR (*killer immunoglobulin-like receptor*) [49]. Dans cette étude qui a inclus plus de 2000 greffes 7/8, les incompatibilités n'impliquant aucune de ces substitutions n'avaient en revanche pas d'impact sur les résultats de GVHD ou de mortalité.

Par ailleurs, le choix de donneurs sur la base du groupe G (pour gène, donc séquence nucléotidique) ou P (pour peptide, donc domaine de liaison antigénique) permet de regrouper certaines incompatibilités à moindre risque, ou même de ne pas les considérer comme pertinentes pour le choix du donneur. Toutefois, l'utilisation de l'une ou l'autre approche n'a pas fait l'objet d'un consensus. Une étude prospective multicentrique serait nécessaire car il n'y a pas à l'heure de recommandation homogène [26,50,51].

B leader

Récemment, l'importance de l'exon 1 du locus HLA-B dans les résultats des greffes non apparentées a été mise en évidence par Petersdorf *et al.*, tant dans les greffes 9/10 avec incompatibilité B, qu'en cas d'une incompatibilité sur les quatre autres loci [52,53]. Les exons 1 des loci de classe I codent pour un peptide leader présenté notamment par HLA-E et impliqué dans l'activation et la différenciation des cellules NK et T CD8+. Ce peptide leader est invariant pour HLA-A et C, tandis que HLA-B présente un dimorphisme à la position -21 (Méthionine, M, ou Thréonine, T). Il existe ainsi trois génotypes dans la population : TT (62 %), MT (32 %) et MM (6 %). Un lien entre ces allotypes M ou T et les deux formes fondamentales de réactivité NK a été démontré, sans que les mécanismes à l'œuvre après une greffe ne soient élucidés [54]. Néanmoins, en greffe HLA 9/10 la présence d'un

peptide leader M chez le receveur favorise les GVHD aiguës de grade III-IV (génotype MT ou MM en cas d'incompatibilité DRB1), et la NRM en cas de génotype MM (en cas d'incompatibilité DQB1). Le choix du donneur 9/10 incompatible en HLA-B devrait aussi dépendre du génotype du patient (sachant que les patients TT et MT représentent 94 % des 9/10 étudiés). Ce choix devrait favoriser une compatibilité en B leader et un partage d'allotypes T [53,55,56]. Un outil a été développé afin de faciliter cette sélection : <https://bleader.nmdp.org/>.

Les autres loci de faible expression : HLA-DRB3, -DRB4, -DRB5, -DQA1, DPA1

Tout comme DQB1 et DPB1, DRB3/4/5, DQA1 et DPA1 sont des loci de faible expression (LEL). Dans une étude américaine sur 3853 greffes 7/8, la mortalité sans rechute et la survie globale étaient affectées par la présence d'au moins trois incompatibilités dans le sens GvH dans un des 5 LEL [31]. Dans une cohorte française de greffes 10/10 une incompatibilité dans ces loci augmentait l'incidence de GVHD aiguë [57]. Une cohorte allemande a démontré un effet sur la survie de telles incompatibilités en cas de greffe 10/10, et probablement en 9/10 (échantillon restreint) [31,58].

Hétérodimères DQ

Récemment, Petersdorf *et al.* ont défini deux groupes (G1 et G2) d'hétérodimères peptidiques DQ (issus de la dimérisation des chaînes codées par DQA1 et DQB1) selon l'assemblage des chaînes codées par ces différents allèles [59]. Ainsi, jusqu'à quatre peptides DQ sont possibles du fait de la capacité de transdimérisation entre les chaînes α et β héritées de chacun des parents. Dans cette étude, le risque de rechute et la survie sans rechute des maladies malignes augmentaient avec le nombre d'hétérodimères du groupe G2 parmi les couples donneurs/receveurs avec incompatibilité DQ. Donc pour un receveur du groupe G1, il est préférable de sélectionner un donneur du groupe G1. Ces données restent préliminaires, basées actuellement sur une seule étude et à ce jour il n'existe pas d'outil en ligne pour déterminer les groupes des donneurs disponibles.

Incompatibilités permissives sur les autres loci

Récepteur KIR

Actuellement, il n'y a pas de données formelles pour les greffes non apparentées. Malgré plusieurs travaux, aux résultats contradictoires, les données restent prématurées, ne permettant pas d'émettre des recommandations [60-64].

MICA (MHC Class I Chain Related Antigen A)

Ce sont des gènes non classiques du complexe majeur d'histocompatibilité qui encodent une protéine exprimée essentiellement sur les épithéliums. Ils sont associés au HLA de classe I, adjacents au HLA-B et hautement polymorphiques [17]. Une étude récente a démontré une augmentation de la GVHD aiguë et chronique ainsi que de la NRM en cas d'incompatibilité MICA dans les greffes 10/10, malgré un effet protecteur sur la

rechute. Il existe un important déséquilibre de liaison entre HLA-B et MICA, ce qui peut faciliter la reconnaissance de ces incompatibilités [65]. Actuellement les données restent parcellaires et les techniques de détermination restent du domaine scientifique et non utilisées en routine.

Autres facteurs non liés au HLA

Les anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur (DSA)

Tel que rapporté par Delbos *et al.*, les sociétés savantes françaises et européennes recommandent la recherche systématique des anticorps anti-HLA en prégreffe de CSH [17]. À titre d'exemple, la présence d'anticorps anti-DPB1 augmente le risque de rejet en greffe HLA 10/10. Ce risque de rejet semble être similaire en cas de DSA contre les molécules de classe I et II [66,67]. Le choix d'un donneur sans DSA est préférable et une désensibilisation peut être envisagée dans le cas contraire. Il n'existe pas de recommandation en greffe non apparentée pour la désensibilisation et une étude prospective semble compliquée à réaliser.

La source de CSH

En cas de greffe partiellement compatible, un impact négatif sur la survie au-delà d'un an a été décrit en cas de greffon de cellules souches périphériques (CSP) comparativement à un greffon médullaire [68]. Cependant en pratique courante, surtout depuis l'utilisation généralisée de sérum anti-lymphocytaire, le choix des CSP reste généralement préféré en tenant compte de l'indication de greffe et de l'accessibilité à un don de moelle pour les donneurs non apparentés. L'utilisation de cyclophosphamide post-greffe permettra peut-être d'améliorer les résultats de ces greffes comme plusieurs données rétrospectives semblent le suggérer [22,23].

L'âge du donneur

Dans une étude visant à élucider les déterminants des résultats de la greffe non apparentée, hormis la compatibilité HLA seul l'âge du donneur était retrouvé comme facteur influençant la GVHD aiguë et la survie globale [13,69]. Globalement, on peut s'attendre à une survie à deux ans moindre de 3 % avec une différence d'une décennie de différence entre deux donneurs 8/8. Ce facteur est actuellement considéré le plus important après les éléments liés au HLA (y compris les DSA).

Le sexe

L'utilisation d'un donneur masculin pour un patient masculin demeure à privilégier, tout particulièrement en cas d'utilisation de cellules de sang périphérique sans déplétion T *in vivo*, avec un effet délétère sur la NRM et la survie globale [70,71]. Une exception est remarquée en cas de donneuses de moins de douze ans en greffe pédiatrique [72].

Le statut sérologique CMV

Les données disponibles font état d'une moins bonne survie en cas de sélection d'un donneur séronégatif pour un patient séropositif [14,73]. Il est toutefois difficile de confirmer cet effet

avec les stratégies actuelles de prévention de l'infection à CMV (létermovir).

Les grossesses

Il est recommandé de favoriser les donneuses nullipares [13]. Seul le risque de GVH chronique semble augmenté pour les donneuses ayant eu au moins une grossesse. L'effet sur la survie est nul, une plus grande mortalité sans rechute étant contrebalancée par un moindre risque de rechute.

Le groupe sanguin

La plupart des études n'ont pas démontré d'impact de la compatibilité ABO sur la survie, toutefois une incidence plus élevée de complications est rapportée (retard de prise, aplasie rouge) [74,75].

Le statut sérologique EBV

Les donneurs positifs confèrent un risque accru de GVH chronique (et aiguë si le patient est positif également) [76,77]. Le rôle des sérologies EBV sur le développement des lymphomes post-greffe n'est plus significatif depuis l'utilisation de la thérapie pré-emptive.

Le poids du donneur

Il ne doit pas rentrer en ligne de compte sur le choix mais plutôt sur la discussion de la faisabilité de la collecte de CSH.

Outils en ligne

Outil français disponible en ligne et gratuit : EasyHLA (Easy-HLA [univ-nantes.fr]) donne une estimation de la probabilité de trouver un donneur compatible en se basant sur les registres suivants : américain, allemand, français.

La probabilité de trouver un donneur peut être estimée sur l'outil Search Prognosis (<https://search-prognosis.b12x.org/>) basé sur le registre américain Be The Match.

Il existe un outil de vérification de la compatibilité des groupes TCE liés au DPB1 et des groupes de séquences B leader : <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/matching>.

Les outils suivants peuvent être utiles mais leur pouvoir de prédiction des résultats cliniques n'a pas pu être démontré de façon certaine :

- Histocheck permet de mesurer la dissimilarité entre allèles HLA [78] : <https://www.histocheck.org> ;
- HLAMatchmaker permet de prédire la réactivité contre les épitopes HLA en se basant sur des épreuves sérologiques de réactivité [79] : <http://www.epitopes.net/> ;
- PIRCHE est un algorithme permet de prédire la reconnaissance d'épitopes par les lymphocytes du donneur. Son utilité dans la sélection d'un donneur non apparenté reste à valider mais certaines données suggèrent une utilité en cas d'incompatibilité DPB1 ou de donneur 9/10 [80,81].

La création d'un outil de standardisation pour la recherche et l'optimisation des choix donneurs avec l'aide d'un bio-informaticien serait à envisager, afin d'avoir un outil commun d'aide décisionnelle pour tous les centres.

Conclusions pour le choix d'un donneur 10/10

Idealement, il faut rechercher un donneur 12/12 (surtout en cas de pathologie non maligne) ou avec une incompatibilité DPB1 permissive.

Une compatibilité en DRB3/4/5, DQA1 et DPA1 n'est pas obligatoire, mais il convient d'éviter un grand nombre d'incompatibilités associées (≥ 3). Sans que des recommandations claires sur la conduite à adopter en cas de présence de tels anticorps, il convient également de considérer la présence d'anticorps anti-HLA ciblant ces loci.

L'âge du donneur est le deuxième élément ayant le plus d'impact sur les résultats de la greffe.

La compatibilité de sexe doit aussi entrer en ligne de compte en privilégiant un donneur masculin pour un receveur masculin. Il est également recommandé de préférer une donneuse

nullipare. Il n'y a pas de données évidentes à l'heure actuelle pour privilégier les autres facteurs les uns par rapport aux autres.

Conclusions pour le choix d'un donneur 9/10

L'incompatibilité DQB1 est à privilégier, n'ayant pas d'impact significatif sur la GVH ni la survie, avec, si possible, un donneur plutôt du groupe G1 pour les hétérodimères DQ. De plus, sur des données suggérant une survie moins bonne, il est préférable d'éviter une incompatibilité DQB1 en cas de génotype MM en B leader chez le patient (ce qui peut survenir dans moins de 10 % de cas).

Le choix d'une autre incompatibilité sur un HEL semble équivalent peu importe le locus, excepté pour HLA-C*03:03/03:04 et HLA-DRB1*14:01/14:54 qui sont considérés comme non immunogéniques. D'autres incompatibilités permissives sont

TABLEAU I

Effet des incompatibilités par locus sur la survie et la GVHD

Locus	Incompatibilité	Référence(n total)	Hazard ratio (IC à 95 %)		
			Survie globale	NRM	GVHD aiguë grade II-IV
A	Incompatible vs. compatible	Woolfrey [27] (1933)	1,17 (0,93-1,47)	1,37 (1,01-1,86)	1,18 (0,94-1,50)
		Fürst [21] (2646)	1,43 (1,19-1,72)	1,51 (1,16-1,98)	ND
		Verneris [45] (2588)	1,43 (1,20-1,71)	1,62 (1,25-2,09)	1,1 (0,82-1,47)
		Passweg [46] (802)	2,2 (1,4-3,6)	ND	ND
		Pidala [68] (8003)	1,3 (1,2-1,5)	1,5 (1,3-1,7)	1,3 (1,2-1,5)
		Morishima [32] (7898)	1,29 (1,17-1,42)	ND	1,18 (1,06-1,32)
		Picardi [82] (1788)	NS	1,37 (1,05-1,80)	1,34 (1,04-1,74)
		Tie [33] (100,072)	1,33 (1,27-1,40)	1,47 (1,26-1,71)	1,20 (1,10-1,21)
		Kekre [83] (13,446)	1,48 (1,19-1,86)	ND	ND
		B	Incompatible vs. compatible	Woolfrey [27] (1933)	1,22 (0,90-1,67)
Fürst [21] (2646)	1,52 (1,20-1,93)			1,50 (1,19-1,89)	ND
Verneris [45] (2588)	1,57 (1,22-2,02)			2,26 (1,63-3,14)	1,27 (0,85-1,90)
Passweg [46] (802)	1,9 (1,1-3,5)			ND	ND
Pidala [68] (8003)	1,2 (1,0-1,4)			1,5 (1,3-1,8)	1,3 (1,1-1,6)
Morishima [32] (7898)	1,27 (1,11-1,45)			ND	1,28 (1,11-1,48)
Picardi [82] (1788)	NS			1,58 (1,16-2,16)	2,02 (1,53-2,67)
Tie [33] (100,072)	1,35 (1,21-1,50)			1,54 (1,29-1,83)	1,33 (1,18-1,49)
Kekre [83] (13,446)	1,45 (1,20-1,75)			ND	ND
B leader incompatible : MT vs. TT	Petersdorf [52] (17,100)			1,05 (0,99-1,11)	1,03 (0,94-1,13)
B leader incompatible : MM vs. TT	Petersdorf [52] (17,100)		1,12 (1,00-1,25)	1,08 (0,89-1,30)	ND

TABLEAU I (Suite).

Locus	Incompatibilité	Référence(n total)	Hazard ratio (IC à 95 %)		
			Survie globale	NRM	GVHD aiguë grade II-IV
C	Incompatible vs. compatible	Woolfrey [27] (1933)	1,41 (1,16-1,70)	1,61 (1,25-2,08)	1,12 (0,90-1,39)
		Fürst [21] (2646)	1,35 (1,17-1,56)	1,45 (1,19-1,76)	ND
		Verneris [45] (2588)	1,13 (0,96-1,34)	1,32 (1,03-1,70)	1,40 (1,11-1,77)
		Passweg [46] (802)	2,12 (1,46-3,08)	ND	ND
		Pidala [68] (8003)	1,3 (1,2-1,5)	1,4 (1,3-1,6)	1,1 (1,0-1,3)
		Morishima [32] (7898)	1,21 (1,13-1,30)	ND	1,27 (1,17-1,37)
		Picardi [82] (1788)	NS	NS	NS
		Tie [33] (100,072)	1,23 (1,17-1,29)	1,35 (1,20-1,51)	1,21 (1,13-1,30)
		Kekre [83] (13,446)	1,58 (1,23-2,01)	ND	ND
			Incompatibilité C03 :03/ C03:04	Fernandez-Vina [28] (7349)	0,98 (0,78-1,23)
DRB1	Incompatible vs. compatible	Woolfrey [27] (1933)	1,30 (0,87-1,94)	1,53 (0,94-2,51)	1,60 (1,06-1,80)
		Fürst [21] (2646)	1,42 (1,10-1,82)	1,57 (1,12-2,21)	ND
		Verneris [45] (2588)	0,97 (0,71-1,31)	1,18 (0,77-1,79)	1,46 (0,96-2,22)
		Passweg [46] (802)	1,1 (0,7-1,9)	ND	ND
		Pidala [68] (8003)	1,1 (0,9-1,3)	1,2 (0,9-1,5)	1,2 (0,9-1,5)
		Morishima [32] (7898)	1,09 (0,98-1,21)	ND	1,24 (1,11-1,39)
		Picardi [82] (1788)	NS	NS	NS
		Tie [33] (100,072)	1,19 (1,07-1,32)	1,29 (1,02-1,63)	1,25 (1,14-1,38)
		Kekre [83] (13,446)	1,16 (0,84-1,59)	ND	ND
DQB1	Incompatible vs. compatible	Fürst [21] (2646)	1,23 (1,00-1,51)	1,28 (0,96-1,71)	ND
		Morishima [32] (7898)	1,08 (0,97-1,19)	ND	1,09 (0,98-1,22)
		Passweg [46] (802)	1,0 (0,6-1,7)	ND	ND
		Picardi [82] (1788)	NS	NS	NS
		Tie [33] (100,072)	1,07 (0,98-1,17)	1,30 (1,01-1,67)	1,07 (0,97-1,19)
		Kekre [83] (13,446)	0,95 (0,74-1,21)	ND	ND
DPB1	Incompatibilité unique vs. compatible	Pidala [68] (8003)	ND	ND	1,4 (1,2-1,6)
		Tie [33] (100,072)	1,03 (0,97-1,09)	1,09 (0,78-1,52)	1,43 (1,28-1,60)
		Kekre [83] (13,446)	0,99 (0,89-1,10)	ND	ND
	Incompatibilité double vs. compatible	Pidala [68] (8003)	ND	ND	1,6 (1,3-1,9)
	Compatible vs. incompatibilité TCE permissive	Fleischhauer [40] (8539)	0,96 (0,87-1,06)	0,86 (0,75-0,98)	ND
		Pidala [68] (8003)	1,1 (1,0-1,3)	1,0 (0,8-1,2)	0,7 (0,6-0,9)
		Tie [33] (100,072)	1,00 (0,91-1,10)	0,89 (0,81-0,98)	0,70 (0,57-0,86)
	Incompatibilité TCE non permissive vs. permissive	Fleischhauer [40] (8539)	1,15 (1,05-1,25)	1,28 (1,14-1,42)	ND
		Pidala [68] (8003)	1,2 (1,1-1,4)	1,4 (1,2-1,6)	1,1 (1,0-1,3)
Tie [33] (100,072)		1,20 (1,09-1,32)	1,29 (1,14-1,45)	1,09 (0,98-1,21)	

TABLEAU I (Suite).

Locus	Incompatibilité	Référence(n total)	Hazard ratio (IC à 95 %)		
			Survie globale	NRM	GVHD aiguë grade II-IV
LEL	DRB3/4/5 incompatible vs. compatible	Ducreux [57] (1975)	1,10 (0,91-1,33)	1,11 (0,86-1,44)	1,43 (1,07-1,90)
		Tsamadou [58] (3410)	1,25 (1,02-1,54)	ND	1,16 (0,89-1,52)
	> 2 vs. 0 parmi 7/8	Fernandez-Vina [31] (3853)	1,45 (1,06-1,96)	1,68 (1,20-2,37)	ND
	> 2 vs. 1 parmi 7/8	Fernandez-Vina [31] (3853)	1,43 (1,09-1,87)	1,54 (1,14-2,07)	ND

Références en italique : méta-analyses. Ag : antigénique ; All : allélique ; IC : intervalle de confiance ; LEL : loci à faible niveau d'expression (DRB3/4/5, DQA1, DPA1) ; NS : non significatif ; ND : non disponible ; NRM : mortalité sans rechute.

TABLEAU II

Résumé des recommandations sur le choix d'un donneur non apparenté

Étapes	Critères	Commentaires
Typage HLA du receveur	<ul style="list-style-type: none"> -En haute résolution, HLA-A/B/C/DRB1/DQB1/DPB1 au minimum -Haute résolution : HLA-A/B/C/DRB1/DRB345/DQA1/DQB1/DPA1/DPB1 idéal -Recherche et titrage des anticorps anti-HLA 	Les analyses doivent être réalisées le plus rapidement possible dès la prise en charge thérapeutique si une greffe est envisagée (en évitant de prélever en phase blastique)
Ordre de préférence à envisager pour le choix du donneur	<ul style="list-style-type: none"> -Donneur HLA compatible géno-identique -Donneur HLA 10/10 (8/8) compatible -Donneur compatible 9/10 (7/8), haplo-identique, sang placentaire 	<p>Il n'y a pas de recommandation à l'heure actuelle pour privilégier un choix dans la catégorie c</p> <p>Le choix final dépendra de l'expérience des centres, des autres caractéristiques des donneurs (comme l'âge), de la présence d'anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur (DSA) et de la disponibilité du donneur selon l'urgence de l'indication de greffe</p>
Caractéristiques à considérer pour un donneur non apparenté 10/10 (8/8)	<ul style="list-style-type: none"> -Un donneur le plus jeune possible est préférable Considérer le HLA-DPB1 : il faut rechercher des donneurs le plus compatible en DP soit 12/12 soit -DP permissif -Minimiser le nombre d'incompatibilités dans les loci de faible expression DRB3/4/5, DQA1 et DPA1 (éviter ≥ 3) -Éviter les donneurs pour qui un titre anti-HLA est élevé y compris pour les HLA-DRB3/4/5/DQA1/DPA1 	<p>Le choix entre donneur 12/12 et donneur DP permissif doit être discuté pour les pathologies malignes en fonction du contexte clinique.</p> <p>Il n'y a pas de données probantes pour privilégier les autres facteurs les uns par rapport aux autres :</p> <ul style="list-style-type: none"> -La compatibilité par genre : privilégier un donneur masculin pour un receveur masculin -Les compatibilités ABO et CMV doivent être respectées dans la mesure du possible
Caractéristiques à considérer pour un donneur non apparenté 9/10 (7/8)	<ul style="list-style-type: none"> -Un donneur le plus jeune possible est préférable -L'incompatibilité sur le locus DQB1 est à privilégier -Privilégier plutôt l'incompatibilité DRB1 en deuxième choix après le DQB1. -Parmi les autres incompatibilités HEL, le choix est identique -En cas de donneurs 7/8, minimiser le nombre d'incompatibilités dans les loci de faible expression DRB3/4/5, DQA1 et DPA1 (éviter ≥ 3) -Tenir compte de la compatibilité en B leader en greffe 9/10 -Éviter les donneurs pour qui un titre anti-HLA est élevé y compris pour les HLA-DRB3/4/5/DQA1/DPA1 	<p>DQB1 : si possible, un donneur plutôt du groupe G1 des hétérodimères</p> <p>Favoriser une incompatibilité polymorphique permissive</p> <p>Il n'y a pas de données évidentes pour privilégier les autres facteurs les uns par rapport aux autres :</p> <ul style="list-style-type: none"> -La compatibilité par genre : privilégier un donneur masculin pour un receveur masculin -La compatibilité ABO et CMV doivent être respectées dans la mesure du possible. <p>Favoriser un locus incompatible avec une homozygotie dans le sens HvG.</p> <p>Le choix d'un greffon médullaire peut être considéré</p>

Les HLA-A, -B, -C et DRB1 sont considérés comme avec un haut niveau d'expression (HEL) à la différence des HLA-DRB3-4-5, -DQ et -DP considérés comme faible niveau (LEL). Le poids ne doit pas être un frein dans le choix initial mais on doit en tenir compte sur l'éventuelle faisabilité de la collecte. Récepteur KIR : pas de données formelles pour les greffes non apparentées en incompatibilité. MICA (*MHC class I chain related antigen A*) non utilisées en routine. HvG : hôte versus greffon.

possibles, elles sont impossibles à énumérer ici et l'utilisation d'un outil informatique est recommandée. En deuxième choix, DRB1 est plutôt à privilégier comme locus incompatible (après DQB1) toujours en évitant plusieurs incompatibilités sur les LEL (en DRB3/4/5, DQA1 et DPA1), ainsi qu'en évitant cette incompatibilité DRB1 en cas de génotype MM ou MT chez le receveur. Il n'y a pas de préférence entre HLA-A, B et C (*tableau I*). En cas d'incompatibilité B, il importe de tenir compte du génotype B leader du donneur et du receveur en privilégiant une compatibilité en B leader et un allotype T partagé. L'effet délétère d'une incompatibilité en C sur la GVHD aiguë et la mortalité en greffe de CSP non apparentées n'est pas confirmé par les données plus récentes.

Il convient aussi, en cas de receveur ayant un locus homozygote, de choisir une incompatibilité sur ce locus plutôt qu'un autre pour favoriser plutôt le sens HvG, mieux toléré que le sens GvH ou bidirectionnel, notamment en cas de greffes avec un conditionnement myéloablatif.

Le choix d'un greffon médullaire peut aussi se discuter selon la faisabilité (poids, cryopréservation). Enfin, une prophylaxie de GVHD par cyclophosphamide post-greffe donne de meilleurs résultats d'après de nombreuses données rétrospectives publiées.

Les propositions de l'atelier sont résumées dans le *tableau II*.

Questions résiduelles

Évaluer avec l'Agence de biomédecine le déploiement de ressources bio-informatiques pour la création et la gestion d'une

aide à la recherche et au choix d'un donneur non apparenté. Une mise à jour périodique par une équipe dédiée devrait tenir compte des avancées rapides des données. Il est par ailleurs nécessaire d'envisager rapidement une modernisation effective du logiciel Syrenad.

Intérêt d'une étude sur les gènes MICA.

Substitutions AA : rendre accessible les possibilités d'incompatibilités permissives.

Impact des DSA chez donneurs non apparentés et seuil éventuel.

Intérêt de la désensibilisation en cas de DSA.

Intérêt et la place du niveau d'expression des DP non permissifs sur le devenir post-greffe.

Comparaison du devenir post-greffe entre un HLA-incompatibilité sens HvG en greffe 9/10.

Niveau d'expression du HLA-C : quel choix préférentiel en cas d'incompatibilité ?

Dans quels cas est-il préférable de choisir un donneur non apparenté à un donneur géno-identique ?

Remerciements : la SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leur soutien financier qui ont permis la réussite de cette treizième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : Accord Healthcare, Incyte, Jazz Pharmaceuticals, Medac, MSD, Sanofi et Vertex.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Yu N, Askar M, Wadsworth K, Gragert L, Fernández-Viña MA. Current HLA testing recommendations to support HCT. *Hum Immunol* 2022;83:665-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2022.04.008>.
- [2] Nunes E, Heslop H, Fernández-Viña M, Taves C, Wagenknecht DR, Eisenbrey AB, et al. Definitions of histocompatibility typing terms: harmonization of histocompatibility typing terms working group. *Hum Immunol* 2011;72:1214-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2011.06.002>.
- [3] Dubois V, Amokrane K, Crocchiolo R, Fort M, Guillaume N, Kennel A, et al. Définition et standardisation des bilans d'histocompatibilité en fonction du parcours du patient et du type de donneur : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) et de la Société francophone d'histocompatibilité et immunogénétique (SFHI). *Bull Cancer* 2021;108:S45-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.01.024>.
- [4] Dehn J, Spellman S, Hurley CK, Shaw BE, Barker JN, Burns LJ, et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood* 2019;134:924-34. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2019001212>.
- [5] Tiercy J-M. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica* 2016;101:680-7. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2015.141119>.
- [6] Mangum DS, Caywood E. A clinician's guide to HLA matching in allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Hum Immunol* 2022;83:687-94. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2022.03.002>.
- [7] Robin M, Porcher R, Adès L, Boissel N, Raffoux E, Xhaard A, et al. Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable outcomes after non-myeloablative HSCT in patients with AML or MDS. *Bone Marrow Transpl* 2013;48:1296-301. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2013.50>.
- [8] Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, et al. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen – identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the french society of bone marrow transplantation and cell therapy. *J Clin Oncol* 2006;24:5695-702. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.08.0952>.
- [9] Shimoni A, Labopin M, Savani B, Byrne M, Volin L, Finke J, et al. Comparable long-term outcome after allogeneic stem cell transplantation from sibling and matched unrelated donors in patients with acute myeloid leukemia older than 50 years: a report on behalf of the acute leukemia working party of the european society for blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:2251-560. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.06.031>.
- [10] Segal E, Martens M, Wang H, Brazauskas R, Weisdorf D, Sandmaier BM, et al. Comparing outcomes of matched related donor and matched unrelated donor hematopoietic cell transplants in adults with B-Cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2017;123:3346-55. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30737>.
- [11] Saber W, Opie S, Rizzo JD, Zhang M-J, Horowitz MM, Schriber J. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia.

- Blood 2012;119:3908-16. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-09-381699>.
- [12] Latour RP, Labopin M, Cornelissen J, Vigouroux S, Craddock C, Blaise D, et al. In patients older than 55 years with AML in first CR, should we search for a matched unrelated donor when an old sibling donor is available? Bone Marrow Transplant 2015;50:1411-5. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2015.180>.
- [13] Kollman C, Spellman SR, Zhang M-J, Hassebroek A, Anasetti C, Antin JH, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy. Blood 2016;127:260-7. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-08-663823>.
- [14] Kaito S, Nakajima Y, Hara K, Toya T, Nishida T, Uchida N, et al. Heterogeneous impact of cytomegalovirus reactivation on nonrelapse mortality in hematopoietic stem cell transplantation. Blood Adv 2020;4:1051-61. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000814>.
- [15] Paul DS, Jones A, Sellar RS, Mayor NP, Feber A, Webster AP, et al. A donor-specific epigenetic classifier for acute graft-versus-host disease severity in hematopoietic stem cell transplantation. Genome Med 2015;7:128. <http://dx.doi.org/10.1186/s13073-015-0246-z>.
- [16] Mehta RS, Holtan SG, Wang T, Hemmer MT, Spellman SR, Arora M, et al. Composite GRFS and CRFS outcomes after adult alternative donor HCT. J Clin Oncol 2020;38:2062-76. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.19.00396>.
- [17] Delbos F, Blouin L, Bruno B, Crocchiolo R, Desoutter J, Detrait M, et al. Importance des anticorps dans la prise en charge de la greffe de cellules souches hématopoïétiques : anticorps anti-HLA, anti-plaquettes, anti-granuleux, anti-érythrocytes et anti-MICA. Recommandations de la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bull Cancer 2020;107:S159-69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.04.015>.
- [18] Bettinotti MP. Evolution of HLA testing for hematopoietic stem cell transplantation: importance of the candidate's antibody profile for donor selection. Hum Immunol 2022;83:721-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2022.04.012>.
- [19] Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. Blood 2007;110:4576-83. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-06-097386>.
- [20] Crocchiolo R, Ciceri F, Fleischhauer K, Oneto R, Bruno B, Pollichieni S, et al. HLA matching affects clinical outcome of adult patients undergoing haematopoietic SCT from unrelated donors: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo and Italian bone marrow donor registry. Bone Marrow Transplant 2009;44:571-7. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2009.67>.
- [21] Fürst D, Müller C, Vucinic V, Bunjes D, Herr W, Gramatzki M, et al. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. Blood 2013;122:3220-9. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-02-482547>.
- [22] Shaw BE, Jimenez-Jimenez AM, Burns LJ, Logan BR, Khimani F, Shaffer BC, et al. National marrow donor program - sponsored multicenter. Phase II trial of HLA-mismatched unrelated donor bone marrow transplantation using post-transplant cyclophosphamide. J Clin Oncol 2021;39:1971-82. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.20.03502>.
- [23] Jimenez AJ, Komanduri K, Brown S, Wang T, Pereira D, Goodman M, et al. Improved GRFS after posttransplant cyclophosphamide-based vs ATG-based HLA-mismatched unrelated donor transplant. Blood Adv 2022;6:4491-500. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007596>.
- [24] Tipton R, Yakoub-Agha I. How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers. Bull Cancer 2016;103:S193-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.09.006>.
- [25] Marsh SGE, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. Tissue Antigens 2010;75:291-455. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.2010.01466.x>.
- [26] Mayor NP, Wang T, Lee SJ, Kuxhausen M, Viera-Green C, Barker DJ, et al. Impact of previously unrecognized hla mismatches using ultrahigh resolution typing in unrelated donor hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol 2021;39:2397-409. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.20.03643>.
- [27] Woolfrey A, Klein JP, Haagenson M, Spellman S, Petersdorf E, Oudshoorn M, et al. HLA-C antigen mismatch is associated with worse outcome in unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2011;17:885-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.09.012>.
- [28] Fernandez-Viña MA, Wang T, Lee SJ, Haagenson M, Aljurf M, Askar M, et al. Identification of a permissible HLA mismatch in hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2014;123:1270-8. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-10-532671>.
- [29] Tiercy J-M. HLA-C incompatibilities in allogeneic unrelated hematopoietic stem cell transplantation. Front Immunol 2014;5:216. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2014.00216>.
- [30] Fürst D, Neuchel C, Tsamadou C, Schrezenmeier H, Mytilineos J. HLA matching in unrelated stem cell transplantation up to date. Transfus Med Hemoth 2019;46:326-36. <http://dx.doi.org/10.1159/000502263>.
- [31] Fernández-Viña MA, Klein JP, Haagenson M, Spellman SR, Anasetti C, Noreen H, et al. Multiple mismatches at the low expression HLA loci DP, DQ, and DRB3/4/5 associate with adverse outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2013;121:4603-10. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-02-481945>.
- [32] Morishima Y, Kashiwase K, Matsuo K, Azuma F, Morishima S, Onizuka M, et al. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. Blood 2015;125:1189-97. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-10-604785>.
- [33] Tie R, Zhang T, Yang B, Fu H, Han B, Yu J, et al. Clinical implications of HLA locus mismatching in unrelated donor hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis. Oncotarget 2017;8:27645-60. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.15291>.
- [34] Dehn J, Buck K, Maiers M, Confer D, Hartzman R, Kollman C, et al. 8/8 and 10/10 high-resolution match rate for the be the match unrelated donor registry. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:137-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.10.002>.
- [35] Buck K, Wadsworth K, Setterholm M, Maiers M, Confer D, Hartzman R, et al. High-resolution match rate of 7/8 and 9/10 or better for the be the match unrelated donor registry. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22:759-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.12.012>.
- [36] Shaw BE, Gooley T, Madrigal JA, Malkki M, Marsh SGE, Petersdorf EW. Clinical importance of HLA-DPB1 in haematopoietic cell transplantation. Tissue Antigens 2007;69:36-41. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0039.2006.759.4.x>.
- [37] Ruggeri A, Wreede LCD, Müller CR, Crivello P, Bonneville EF, Petersdorf EW, et al. Integrating biological HLA-DPB1 mismatch models to predict survival after unrelated hematopoietic cell transplantation. Haematologica 2023;108(2):645-52.
- [38] Zino E, Frumento G, Marktel S, Sormani MP, Ficara F, Terlizzi SD, et al. A T-cell epitope encoded by a subset of HLA-DPB1 alleles determines nonpermissive mismatches for hematologic stem cell transplantation. Blood 2003;103:1417-24. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-04-1279>.
- [39] Crocchiolo R, Zino E, Vago L, Oneto R, Bruno B, Pollichieni S, 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. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-01-200378>.
- [40] Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, Malkki M, Bardy P, Bignon J-D, et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haematopoietic-cell transplantation: a retrospective study. Lancet Oncol

- 2012;13:366-74. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70004-9](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70004-9).
- [41] Petersdorf EW, Malkki M, O'hUigin C, Carrington M, Gooley T, Haagenson MD, et al. High HLA-DP expression and graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2015;373:599-609. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1500140>.
- [42] Fleischhauer K, Ahn KW, Wang HL, Zito L, Crivello P, Müller C, et al. Directionality of non-permissive HLA-DPB1 T-cell epitope group mismatches does not improve clinical risk stratification in 8/8 matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:1280-7. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2017.96>.
- [43] Mytilineos D, Tsamadou C, Neuchel C, Platzbecker U, Bunjes D, Schub N, et al. The human leukocyte antigen-DPB1 degree of compatibility is determined by its expression level and mismatch permissiveness: a german multicenter analysis. *Front Immunol* 2021;11:614976. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.614976>.
- [44] Petersdorf EW, Bengtsson M, Santis DD, Dubois V, Fleischhauer K, Gooley T, et al. Role of HLA-DP expression in graft-versus-host disease after unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol* 2020;38:2712-8. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.20.00265>.
- [45] Verneer MR, Lee SJ, Ahn KW, Wang H-L, Battiwalla M, Inamoto Y, et al. HLA mismatch is associated with worse outcomes after unrelated donor reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation: an analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1783-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.05.028>.
- [46] Passweg JR, Schanz U, Chalandon Y, Gungör T, Baldomero H, Heim D, et al. High-resolution HLA matching in unrelated donor transplantation in Switzerland: differential impact of class I and class II mismatches may reflect selection of nonimmunogenic or weakly immunogenic DRB1/DQB1 disparities. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1201-5. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2015.129>.
- [47] Hurley CK, Woolfrey A, Wang T, Haagenson M, Umejiego J, Aljurf M, et al. The impact of HLA unidirectional mismatches on the outcome of myeloablative hematopoietic stem cell transplantation with unrelated donors. *Blood* 2013;121:4800-6. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-01-480343>.
- [48] Fernández-Viña MA. HLA allotype expressivity in transplantation. *Blood* 2014;124:3839-40. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-10-607853>.
- [49] Pidala J, Wang T, Haagenson M, Spellman SR, Askar M, Battiwalla M, et al. Amino acid substitution at peptide-binding pockets of HLA class I molecules increases risk of severe acute GVHD and mortality. *Blood* 2013;122:3651-8. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-05-501510>.
- [50] Mayor NP, Hayhurst JD, Turner TR, Szydlo RM, Shaw BE, Bultitude WP, et al. Recipients receiving better hla-matched hematopoietic cell transplantation grafts, uncovered by a novel hla typing method have superior survival: a retrospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:443-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.768>.
- [51] Roelen D, Vaal Y de, Vierra-Green C, Waldvogel S, Spellman S, Claas F, et al. HLA mismatches that are identical for the antigen recognition domain are less immunogenic. *Bone Marrow Transpl* 2018;53:729-40. <http://dx.doi.org/10.1038/s41409-018-0108-6>.
- [52] Petersdorf EW, Stevenson P, Bengtsson M, Santis DD, Dubois V, Gooley T, et al. HLA-B leader and survivorship after HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *Blood* 2020;136:362-9. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020005743>.
- [53] Petersdorf EW, Carrington M, O'hUigin C, Bengtsson M, Santis DD, Dubois V, et al. Role of HLA-B exon 1 in graft-versus-host disease after unrelated haemopoietic cell transplantation: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7:e50-60. [http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026\(19\)30208-x](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3026(19)30208-x).
- [54] Horowitz A, Djaoud Z, Nemat-Gorgani N, Blokhuis J, Hilton HG, Béziat V, et al. Class I HLA haplotypes form two schools that educate NK cells in different ways. *Sci Immunol* 2016;1:eaa91672. <http://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.aag1672>.
- [55] Sajulga R, Bolon Y-T, Maier M, Petersdorf EW. Assessment of HLA-B genetic variation with an HLA-B leader tool and implications in clinical transplantation. *Blood Adv* 2021;6:270-80. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004561>.
- [56] Timofeeva OA, Philogene MC, Zhang QJ. Current donor selection strategies for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hum Immunol* 2022;83:674-86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2022.08.007>.
- [57] Ducreux S, Dubois V, Amokrane K, Yakoub-Agha I, Labalette M, Michallet M, et al. HLA-DRB3/4/5 mismatches are associated with increased risk of acute GVHD in 10/10 matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol* 2018;93:994-1001. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25133>.
- [58] Tsamadou C, Engelhardt D, Platzbecker U, Sala E, Valerius T, Wagner-Drouet E, et al. HLA-DRB3/4/5 matching improves outcome of unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol* 2021;12:771449. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.771449>.
- [59] Petersdorf EW, Bengtsson M, Horowitz M, McKallor C, Spellman SR, Spierings E, et al. HLA-DQ heterodimers in hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2022;139:3009-17. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2022015860>.
- [60] Schetelig J, Baldauf H, Heidenreich F, Masalski C, Frank S, Sauter J, et al. External validation of models for KIR2DS1/KIR3DL1-informed selection of hematopoietic cell donors fails. *Blood* 2020;135:1386-95. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2019002887>.
- [61] Zhang QJ. Donor selection based on NK alloreactivity for patients with hematological malignancies. *Hum Immunol* 2022;83:695-703. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2022.07.006>.
- [62] Cooley S, Weisdorf DJ, Guethlein LA, Klein JP, Wang T, Le CT, et al. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2010;116:2411-9. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-05-283051>.
- [63] Venstrom JM, Pittari G, Gooley TA, Chewning JH, Spellman S, Haagenson M, et al. HLA-C-dependent prevention of leukemia relapse by donor activating KIR2DS1. *N Engl J Med* 2012;367:805-16. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1200503>.
- [64] Venstrom JM, Gooley TA, Spellman S, Pring J, Malkki M, Dupont B, et al. Donor activating KIR3DS1 is associated with decreased acute GVHD in unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2010;115:3162-5. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-08-236943>.
- [65] Carapito R, Jung N, Kwemou M, Untrau M, Michel S, Pichot A, et al. Matching for the nonconventional MHC-I MICA gene significantly reduces the incidence of acute and chronic GVHD. *Blood* 2016;128:1979-86. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-05-719070>.
- [66] Ciurea SO, Thall PF, Wang X, Wang SA, Hu Y, Cano P, et al. Donor-specific anti-HLA Abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011;118:5957-64. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-06-362111>.
- [67] Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S, Haagenson M, Klein J, Flesch S, et al. The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. *Blood* 2010;115:2704-8. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-09-244525>.
- [68] Pidala J, Lee SJ, Ahn KW, Spellman S, Wang H-L, Aljurf M, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2014;124:2596-606. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-05-576041>.
- [69] Shaw BE, Logan BR, Spellman SR, Marsh SGE, Robinson J, Pidala J, et al. Development of an unrelated donor selection score

- predictive of survival after hct: donor age matters most. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1049-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.02.006>.
- [70] Nakasone H, Kawamura K, Yakushijin K, Shinohara A, Tanaka M, Ohashi K, et al. BM is preferred over PBSCs in transplantation from an HLA-matched related female donor to a male recipient. *Blood Adv* 2019;3:1750-60. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000077>.
- [71] Kim HT, Zhang M-J, Woolfrey AE, Martin AS, Chen J, Saber W, et al. Donor and recipient sex in allogeneic stem cell transplantation: what really matters. *Haematologica* 2016;101:1260-6. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.147645>.
- [72] Friedrich P, Guerra-García P, Stetson A, Duncan C, Lehmann L. Young female donors do not increase the risk of graft-versus-host disease or impact overall outcomes in pediatric HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:96-102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.09.014>.
- [73] Ljungman P, Brand R, Hoek J, Camara R, de la Cordonnier C, Einsele H, 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. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu364>.
- [74] Kanda J, Ichinohe T, Matsuo K, Benjamin RJ, Klumpp TR, Rozman P, et al. Impact of ABO mismatching on the outcomes of allogeneic related and unrelated blood and marrow stem cell transplantations for hematologic malignancies: IPD-based meta-analysis of cohort studies. *Transfusion* 2009;49:624-35. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.02043.x>.
- [75] Damodar S, Shanley R, MacMillan M, Ustun C, Weisdorf D. Donor-to-recipient ABO mismatch does not impact outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation regardless of graft source. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:795-804. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.02.009>.
- [76] Styczynski J, Tridello G, Gil L, Ljungman P, Hoek J, Iacobelli S, et al. Impact of donor epstein-barr virus serostatus on the incidence of graft-versus-host disease in patients with acute leukemia after hematopoietic stem-cell transplantation: a study from the acute leukemia and infectious diseases working parties of the european society for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2016;34:2212-20. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2015.64.2405>.
- [77] Sundin M, Blanc KL, Ringdén O, Barkholt L, Omazic B, Lergin C, et al. The role of HLA mismatch, splenectomy and recipient Epstein-Barr virus seronegativity as risk factors in post-transplant lymphoproliferative disorder following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:1059-67.
- [78] Spellman S, Klein J, Haagenson M, Askar M, Baxter-Lowe LA, He J, et al. Scoring HLA class I mismatches by histocheck does not predict clinical outcome in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:739-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.09.008>.
- [79] Duquesnoy R, Spellman S, Haagenson M, Wang T, Horowitz MM, Oudshoorn M. HLA-Matchmaker-defined triplet matching is not associated with better survival rates of patients with class I HLA allele mismatched hematopoietic cell transplants from unrelated donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1064-71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.07.001>.
- [80] Ayuk F, Bornhäuser M, Stelljes M, Zabelina T, Wagner E-M, Schmid C, et al. Predicted indirectly recognizable HLA epitopes (PIRCHE) are associated with poorer outcome after single mismatch unrelated donor stem cell transplantation: a study of the Cooperative Transplant Study Group (KTS) of the German Group for bone marrow and stem cell transplantation (DAG-KBT). *Transfus Med Hemoth* 2019;46:370-5. <http://dx.doi.org/10.1159/000502389>.
- [81] Buhler S, Baldomero H, Ferrari-Lacraz S, Mamez A-C, Masouridi-Levrat S, Heim D, et al. Analysis of biological models to predict clinical outcomes based on HLA-DPB1 disparities in unrelated transplantation. *Blood Adv* 2001;5:3377-89. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003998>.
- [82] Picardi A, Sacchi N, Miotti V, Lorentino F, Oldani E, Rambaldi A, et al. Allelic HLA matching and pair origin are favorable prognostic factors for unrelated hematopoietic stem cell transplantation in neoplastic hematologic diseases: an Italian Analysis by the Gruppo Italiano Trapianto di Cellule Staminali e Terapie Cellulari Italian bone marrow donor registry, and Associazione Italiana di Immunogenetica e Biologia dei Trapianti. *Transplant Cell Ther* 2021;27:406.e1-406.e11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtct.2020.11.021>.
- [83] Kekre N, Mak KS, Stopsack KH, Binder M, Ishii K, Brånvall E, et al. Impact of HLA-mismatch in unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Am J Hematol* 2016;91:551-5. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24342>.