UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Archive ouverte UNIGE
https://archive-ouverte.unige.ch

Thèse 2022

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Allo-immunisation anti-érythrocytaire après greffe de cellules souches hématopoïétiques

Stephan, Caroline

How to cite

STEPHAN, Caroline. Allo-immunisation anti-érythrocytaire après greffe de cellules souches hématopoïétiques. Doctoral Thesis, 2022. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:160456

This publication URL: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:160456
Publication DOI: 10.13097/archive-ouverte/unige:160456

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

Section Médecine Humaine

Département de Médecine

Service de médecine transfusionnelle

Thèse préparée sous la direction du Professeur Nicolas Vuilleumier et la co-direction de la Dre Sophie Waldvogel-Abramowski

" Allo-immunisation anti-érythrocytaire après greffe de cellules souches hématopoïétiques "

Thèse

présentée à la Faculté de Médecine

de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Caroline Muriel STEPHAN

de

Beurnevésin,JU

Thèse n° _____

GENEVE

2021

Table des matières

ABRÉVIATIONS : 3

Remerciements 4

1 Introduction 5

1.1 Contexte 5

1.2 Transplantation de cellules souches hématopoïétiques 6

1.2.1 Choix du donneur 6

1.2.2 Stratégies transfusionnelles 7

1.2.3 Allo-immunisation : généralités 7

2 Méthodes 11

2.1 Objectifs 11

2.2 Cohorte rétrospective de patients post-TCSH 11

2.3 Méthode analytique 12

2.4 Statistiques : 12

3 Résultats 13

4 Discussion et conclusion 22

5 Références **25**

ABRÉVIATIONS :

AC	anticorps
ATG	antithymocyte globulin-sérum anti-lymphocytaire
CE	concentré érythrocytaire
CB	cord blood
CMV	cytomégalovirus
CSH	cellules souches hématopoïétiques
MAC	myeloablatif conditioning-conditionnement myéloablatif
HLA	human leukocyte antigen
ISBT	International Society of Blood Transfusion
MMUD	HLA-mismatched unrelated donor- donneur non apparenté non compatible (HLA 8 ou 9 /10)
MUD	HLA matched unrelated donor-donneur non apparenté compatible
pTCD	partial T-cell depletion
RIC	reduced intensity conditioning
RH	antigène rhésus
SIB	sibling donor-donneur familiale HLA compatible
TCR	T-cell receptor
TCSH	transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Remerciements

Je souhaite remercier mon directeur de thèse, le Professeur Nicolas Vuilleumier qui par sa rigueur scientifique et sa grande expérience dans la supervision de travaux de recherches m'a permis de mener à son terme ce travail de thèse tout en apprenant énormément. Je remercie également la Doctoresse Sophie Waldvogel Abramowski, codirectrice de thèse, qui m'a guidée, soutenue, relue et aidée tout en partageant son immense savoir en immuno-hématologie. Son esprit critique m'a également permis d'améliorer chacune de version du présent travail. Je remercie également le Professeur Lecompte pour sa relecture attentive. Je tiens également à remercier le Dr Federico Simonetta, collègue et ami, pour son implication constante du début à la fin du processus de soumission et pour avoir mis à ma disposition ses compétences en statistiques.

1 Introduction

1.1 Contexte

Depuis les premières transplantations de moelle dans les années 50, d'immenses progrès ont été réalisés, que ce soit dans les indications, les protocoles de chimiothérapie, les protocoles d'immunosuppression post-transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) allogénique ou encore la gestion des complications immédiates et chroniques. Concernant la recherche de donneurs, les avancées dans le domaine de la transplantation, avec notamment la mise en place de protocoles de TCSH haplo-identiques, permettent maintenant d'offrir ce traitement à presque tous les patients présentant une indication à la TCSH. Ce traitement implique un soutien transfusionnel intensif [1] et peut constituer un véritable défi pour le centre de transfusion en charge de l'approvisionnement, tant sur le plan quantitatif que qualitatif, particulièrement lorsque des allo-immunisations compliquent la situation. L'allo-immunisation anti-érythrocytaire survient après qu'une réponse immune d'un individu soit induite par des antigènes étrangers donc absents de la surface de ses globules rouges. La conséquence d'une allo-immunisation est la survenue d'un anticorps (AC) irrégulier caractérisé par le fait de ne pas être systématiquement présent chez les sujets dépourvus de l'antigène correspondant.

Le taux d'allo-immunisation chez des patients polytransfusés a déjà été étudié et s'élève à 4%[2]. En revanche, peu d'études ont été publiées dans le domaine des patients transplantés de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ting et al [3] ont analysé 150 patients après transplantation de CSH et ont détecté des allo-ACs irréguliers chez 8% des patients. En revanche, Sanz et al.[4] ont trouvé une incidence d'allo-immunisation après transplantation de 3.7% en analysant une série de 217 patients allo-greffés de CSH. La raison de cette apparente disparité de résultat est probablement que la première étude citée a été réalisée en 1987 et que depuis lors les protocoles transfusionnels ont changé. Perseghin et al [5]et Abou-Ellala et al [6] décrivent eux des résultats proches avec des incidences d'allo-immunisation post-TCSH de respectivement 1.4% (n= 218) et 2.1% (n=193).

1.2 Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

1.2.1 Choix du donneur

La transplantation allogénique de CSH ne requiert pas que les groupes sanguins érythrocytaires du donneur et du receveur soient identiques car les antigènes ABO ne sont pas exprimés sur les cellules souches pluripotentes. Une incompatibilité ABO existe dans presque 50% [7] des TCSH, mettant cependant le receveur à risque de complications telles qu'une érythroblastopénie chronique acquise, une prise de TCSH retardée ou des réactions hémolytiques retardées.

Au moment de l'évaluation d'un donneur de cellules souches hématopoïétiques, son profil HLA est bien évidemment déterminant et plusieurs types de donneurs sont possibles :

- Donneur familial HLA compatible (frère ou sœur)
- Donneur non apparenté HLA compatible 10/10 (MUD)
- Donneur non apparenté non HLA compatible (MMUD, HLA 8 ou 9 /10)
- Haplo-identique (partage entre le receveur et le donneur d'un haplotype HLA- frère ; sœur ; parent ; enfant, cousin, neveu)

D'autres paramètres sont ensuite pris en compte comme le statut CMV du donneur, son état de santé et son genre. A ce jour, l'impact d'une incompatibilité ABO sur l'évolution clinique de la TCSH reste sujet à controverse [5,8,9] et ne fait actuellement pas partie des critères de sélection du donneur.

La définition des différentes incompatibilités ABO est la suivante [10] :

- L'incompatibilité majeure correspond à la présence dans le plasma du receveur d'isoagglutinines anti-A, anti-B et/ou anti-AB contre les antigènes présents sur les globules rouges du donneur (exemple le plus courant : receveur de groupe sanguin O, donneur de groupe sanguin A).
- L'incompatibilité mineure correspond à la présence dans le plasma du donneur d'isoaglutinines anti-A, anti-B et/ou anti-AB contre les antigènes présents sur les globules rouges du receveur (exemple le plus courant : receveur de groupe sanguin A, donneur de groupe sanguin O).

- L'incompatibilité bidirectionnelle correspond à la présence d'isoagglutinines incompatibles dans le plasma du receveur et du donneur (exemple: receveur de groupe sanguin A, donneur de groupe sanguin B ou l'inverse).

1.2.2 Stratégies transfusionnelles

Les consignes transfusionnelles appliquées après la transplantation guidant le choix des concentrés érythrocytaires (CE) pouvant être distribués doivent donc prendre en compte le groupe ABO du receveur et du donneur et tous les allo-ACs connus. L'antigène D étant très immunogène, il est fortement recommandé de le respecter, qu'il soit présent chez le donneur ou chez le receveur. Finalement, le phénotype C, E, c, e et K du donneur et, si possible du receveur [11], devraient être respectés également.

1.2.3 Allo-immunisation : généralités

Le développement d'allo-ACs anti-érythrocytaires suit plusieurs étapes commençant par la reconnaissance de l'antigène présent sur l'érythrocyte étranger, suivies de sa capture par les cellules présentatrices d'antigènes, de son traitement et transport intracellulaire pour finalement être présenté à la surface cellulaire par les HLA de classe II au TCR, éléments généralement nécessaire à l'activation des lymphocytes T CD4. Puis, les interactions cellulaires entre les lymphocytes T CD4 et B mènent à la différentiation des lymphocytes B en plasmocytes susceptibles de produire des allo-AC dits immuns ou irréguliers, par opposition aux ACs naturels pouvant être spontanément présents dans le sérum d'une personne si l'antigène correspondant n'est pas exprimé par ses érythrocytes [12]. Ces ACs irréguliers ont la particularité d'être évanescents (environ 1/3 des ACs d'importance transfusionnelle ne sont plus détectés après un an, et 40% à 45% ne sont plus détectés après 5 à 10 ans) et ne sont donc pas toujours décelables par nos techniques de dépistage immuno-hématologiques. Néanmoins, si un AC d'importance transfusionnelle est mis en évidence, il se doit d'être toujours respecté lors de la distribution de CE en raison de la mémoire immunitaire assurée par les lymphocytes T.

1.2.3.1 Caractéristiques des antigènes érythrocytaires

Il existe plus de 376 antigènes érythrocytaires différents qui présentent des caractéristiques propres tant sur le plan structurel que fonctionnel et qui sont résumées dans la Table 1. Le taux d'expression d'un antigène donné est également variable en fonction de l'état homozygote ou hétérozygote des allèles codants et d'autres variations inter-individuelles. Il

est effectivement observé qu'avec le même AC monoclonal le taux d'expression d'un allèle précis varie d'un individu à l'autre. L'immunogénicité est en partie liée au taux d'expression. Des études observationnelles ont permis d'identifier les antigènes les plus immunogènes [13].

Table 1. Antigènes érythrocytaires les plus courants

Numéro ISBT*	Nomenclature ISBT	Nom du système	Type de molécule	Nom du gène	Fonction
001	ABO	ABO	glucide	*ABO*	glycosyltransférase
002	MNS	MNS	protéine avec un passage membranaire	*GYPA,B,E*	chaperon pour transport de la bande 3, contribution à l'électronégativité du glycocalyx
003	P1PK	P1PK	glucide	*RHD, CE*	glycosyltransférase
004	RH	Rh	protéine avec plusieurs passages membranaires	*A4GALT*	transporteur d'ammonium et de CO_2
005	LU	Lutheran	protéine avec un passage membranaire	*LU, BCAM*	molécule d'adhésion
006	KEL	Kell	protéine avec un passage membranaire	*KEL*	activateur de l'endothéline-3
007	LE	Lewis	glucide	*FUT3*	fucosyltransférase
008	FY	Duffy	protéine avec plusieurs passages membranaires	*FY, DARC*	récepteur de chimiokines
009	JK	Kidd	protéine avec plusieurs passages membranaires	*JK, SLC14A1*	transporteur de l'urée
010	DI	Diego	protéine avec plusieurs passages membranaires	*DI, SLC14A1*	bande 3 (cytosquelette et échange d'anion $HCO3^-/Cl^-$)

*ISBT : International Society of Blood Transfusion

1.2.3.2 Caractéristiques des receveurs pouvant influencer la formation d'allo-AC

L'essentiel des données de la littérature étudiant les facteurs pouvant influencer la formation d'AC est issu de cohortes de patients souffrant d'hémoglobinopathies (drépanocytose et β-thalassémie) et démontre que des facteurs aussi bien génétiques qu'environnementaux du receveur sont susceptibles d'influencer la survenue d'une allo-immunisation.

Concernant les caractéristiques génétiques, le polymorphisme HLA de classe II joue un rôle important : les porteurs d'HLA B35 [14] ont été décrits comme « bons répondeurs » (patients à haut risque de développer des ACs) alors que les porteurs du HLA DRB1*04 sont plus à risque de développer des ACs anti-Jka [15]. D'autres études se sont intéressées au polymorphisme du HLA chez les patients allo-immunisés et ont démontré d'autres associations de certains allèles du HLA-DRB1 avec certaines allo-immunisations [16,17]. En revanche, il a été démontré qu'une mutation dans le gène FCGR2C (FCGR2C.nc-ORF) diminuait le risque d'allo-immunisation chez les patients drépanocytaires [18,19].

Une étude de 2013 par Tatari-Calderone et al.[20] a montré que deux polymorphismes d'un nucléotide dans le gène codant pour la protéine de surface du lymphocyte B CD81 (rs708564 et rs2237863) influençaient l'allo-immunisation chez des patients drépanocytaires polytransfusés.

Concernant les facteurs environnementaux, on postule que l'état inflammatoire du patient au moment de la transfusion pourrait exercer une influence. En effet deux études rétrospectives effectuées sur des cohortes de patients drépanocytaires ainsi que de patients souffrant de maladies inflammatoires du côlon présentant des paramètres de l'inflammation élevés au moment de la transfusion suggèrent que l'état inflammatoire pourrait être un facteur de risque[21,22]. Ce phénomène pourrait s'expliquer par un environnement pro-inflammatoire systémique favorisant la réaction immune adaptative [23,24]. L'âge du patient pourrait aussi jouer un rôle sur la base de l'hypothèse que l'exposition aux antigènes érythrocytaires à un jeune âge pourrait mener à une certaine tolérance/non réponse si des transfusions devaient se répéter à l'âge adulte. Des études rétrospectives menées sur des patients souffrant d'hémoglobinopathies et ayant été transfusés dès un jeune âge (<10ans) ont montré que les taux d'allo-immunisation dans le groupe de patients polytransfusés était plus faible, 11% versus 20%, respectivement [25].

Comme facteur environnemental additionnel, on suppose que l'exposition préalable à des pathogènes (bactéries, virus) présentant des similarités avec les antigènes érythrocytaires pourrait être un facteur prédisposant à l'allo-immunisation[16]. Ce phénomène pourrait s'expliquer par la réaction croisée de certains ACs initialement dirigés contre des pathogènes avec des antigènes du soi, en raison d'une homologie de structure entre ces antigènes. Ce mécanisme de réaction croisée par mimétisme moléculaire a été décrit par exemple avec le développement d'ACs anti-K après une septicémie à *E. coli*[25–27].

Une autre problématique liée au receveur est la différence ethnique entre les patients transfusés et les donneurs de sang. En effet, la constellation d'antigènes présents à la surface des globules rouges et leur fréquence est variable selon l'ethnie. La problématique a été bien décrite chez les patients drépanocytaires présentant un taux élevé d'allo-immunisation allant de 7% à 47% en fonction de de l'exposition aux transfusions [28] et également des pratiques transfusionnelles. En effet, bien qu'il soit recommandé de respecter au minimum le groupe ABO et le phénotype D, C, E, c, e et K, ceci n'est pas toujours le cas (ignorance des bonnes pratiques cliniques ou du phénotype lors de la distribution du produit sanguin, absence de produits compatibles). De plus, l'haplotype RH, composé de deux gènes RHD et RHCE codant respectivement pour les antigènes D et C, E, c, e, est connu pour de nombreux polymorphismes. Ces derniers donnent lieu à différents variants d'importance transfusionnelle qui ne sont pas obligatoirement « sérologiquement » détectables [29]. Il s'agit le plus souvent de variants d'antigènes du système RH qui ont une prévalence globalement inférieure à 1% dans la population caucasienne et de 27% dans certaines populations africaines[30].

Enfin, la population étudiée dans le présent travail est particulière sur le plan immunologique en raison des traitements immunosuppresseurs reçus avant et après la TCSH (ATG, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, inhibiteur de la calcineurine, méthotrexate et parfois stéroides) et aussi en raison de la reconstitution immune post-TCSH qui est lente et souvent incomplète.

1.2.3.3 Facteurs liés au produit sanguin

La méthode de prévention la plus importante reste la transfusion de culots érythrocytaires les plus compatibles (D, C, E, c, e, K) en tenant compte, comme mentionné au préalable, du phénotype du donneur et du receveur en cas TCSH. Dans certaines constellations

donneur/receveur et en cas de présence d'allo-ACs, cet acte de prévention peut s'avérer complexe mais reste néanmoins un geste essentiel pour sécuriser l'avenir transfusionnel des patients.

La leuco-réduction effectuée à l'aide d'un filtre situé à l'entrée de la poche de prélèvement permettant de diminuer les réactions fébriles post-transfusionnelles et la transmission de certains virus, pourrait également diminuer le risque d'allo-immunisations anti-érythrocytaires [31].

En conclusion, face au défi transfusionnel des patients transplantés de CSH, la connaissance des facteurs génétiques et environnementaux susceptibles d'influencer la survenue d'allo-ACs est essentielle. Le but de ce travail est donc d'évaluer i) l'incidence de nouveaux ACs anti-érythrocytaires après TCSH et ii) l'impact de facteurs cliniques/environnementaux sur leur formation en se basant sur une cohorte de 880 patients greffés à Genève sur une période de 20 ans.

2 Méthodes

2.1 Objectifs

Le critère d'évaluation primaire de cette étude est le développement d'allo-ACs sur une période de 5 ans après TCSH.

2.2 Cohorte rétrospective de patients post-TCSH

Nous avons analysé de manière rétrospective les données cliniques et biologiques d'une cohorte historique de 880 patients adultes et pédiatriques ayant bénéficié d'une TCSH (prélèvement médullaire, périphérique ou de sang de cordon) dans l'unité de transplantation des Hôpitaux Universitaires de Genève du 1er janvier 1999 au 31 décembre 2019. Les données ont été extraites de la base de données de la transplantation de l'unité de transplantation du service d'hématologie et du système informatique de traçabilité des transfusions de l'unité

d'hématologie transfusionnelle, INLOG version 6.7.0.7. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local en décembre 2020 (étude n° 2020-02999).

2.3 Méthode analytique

L'identification d'ACs irréguliers s'effectue par une méthode d'hémagglutination en colonne de filtration. Quinze hématies-tests, natives et traitées à la papaïne (ID-Diapanel, Biorad, Cressier) sont utilisées par un test indirect à l'antiglobuline. Ces mêmes hématies-tests sont utilisées lors de l'identification d'allo-ACs fixés après élution. La distribution antigénique des globules rouges-tests est conforme aux recommandations nationales et couvre l'ensemble des antigènes courants d'importance transfusionnelle. Un allo-AC est confirmé par trois réactions positives sur des globules rouges porteurs et trois réactions négatives sur des globules rouges non-porteuses de l'antigène concerné. Ce test pré-transfusionnel est valable 96 heures, ce qui signifie qu'en cours d'hospitalisation pour une TCSH, l'analyse est répétée tous les 3-4 jours puis en suivi ambulatoire au minimum une fois par semaine pendant 3 mois.

Nous avons étudié les différentes formes de T-déplétion (TCD) « in vivo » avec administration de sérum anti-lymphocytaire (ATG-Thymoglobulin® 7.5 mg/kg ou ATG-Fresenius ® 25mg/kg)) ou : T déplétion partielle (pTCD) « in vitro » (incubation du greffon in vitro avec de l'alemtuzumab, Campath®, lavage puis administration du greffon manipulé à J0 suivi à J1 de l'administration d'une poche non manipulée contenant environ 100x10E6/kg de lymphocytes T du donneur)[32].

2.4 Statistiques :

Les estimations de l'incidence cumulée des nouveaux allo-ACs érythrocytaires post-TCSH ont été comparées à l'aide du test de Gray pour l'analyse univariée et de la méthode Fine-Gray, fondée sur le modèle de Cox, pour les régressions proportionnelles des risques (variables : ATG, post transplant cyclophosphamid (pTCD), type de conditionnement, type de maladie, type de donneur, incompatibilité de groupe ABO majeur, mineur ou bidirectionnel). Le décès a été considéré comme risque compétitif pour les différentes variables analysées. En hématologie et plus particulièrement dans les études sur la TCSH, on utilise les risques compétitifs en raison du taux de décès important, car ce modèle permet d'observer la

survenue de l'événement d'intérêt (ici le développement d'ACs anti-érythrocytaires) sans que l'événement en compétition (ici le décès) ne modifie la probabilité d'observer notre événement. Pour identifier et caractériser les antigènes ciblés par les différents allo-ACs identifiées post-TCSH, une « heatmap » a été réalisée par classification ascendante hiérarchique des allo-ACs en utilisant la méthode de Ward via un calcul des distances euclidiennes. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant Prism version 7 (GraphPad Inc.), R version 3.5.1 [Project Comprehensive R Archive Network (CRAN) (http://cran.us.r-project.org)] avec R studio version 1.1.453. Les valeurs de P bilatérales < 0,05 ont été considérées comme significatives.

3 Résultats

Les caractéristiques clinico-biologiques des patients de la cohorte TCSH genevoise sont résumées dans la table 2.

Table 2

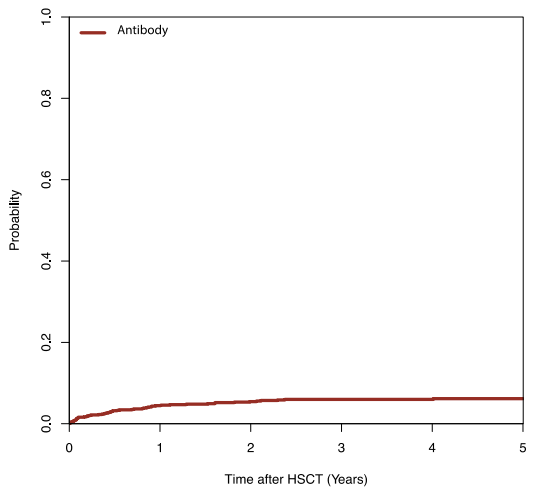
Caractéristiques des patients et de la transplantation **Patients (n=880)**		
Age, médiane (étendue interquartile)		49 (35-58)
Sexe, n (%)	F	341 (39)
	H	539 (61)
Diagnostic, n (%)	LMA	336 (38)
	LLA	108 (12)
	SMD	107 (12)
	SMP	33 (4)
	SMP/SMD	33 (4)

Caractéristiques des patients et de la transplantation Patients (n=880)		
	Lymphome	91 (10)
	Myélome	47 (5)
	LLC	16 (2)
	LMC	50 (6)
	Autre	59 (7)
Transplantation, n (%)	CSP	732 (87)
	MO	126 (15)
	SC	20 (2)
Conditionnement, n (%)	MAC	483 (55)
	RIC	397 (45)
Type de donneur, n (%)	APP	341 (39)
	MUD	350 (40)
	MMMUD	97 (11)
	Haplo	73 (8)
	Autre	19 (2)
Pas de T-déplétion, n (%)	Oui	67 (7)
	Non	813 (93)
ATG, n (%)	Oui	441 (50)
	Non	439 (50)
pTCD, n (%)	Oui	366 (38)
	Non	514 (62)

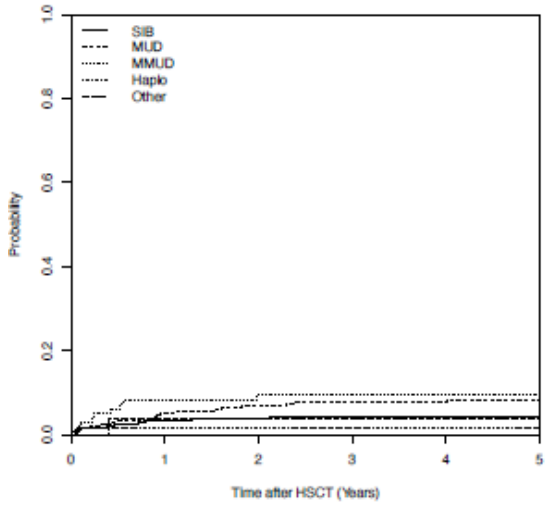
Caractéristiques des patients et de la transplantation Patients (n=880)		
PTCy, n (%)	Oui	91 (10)
	Non	789 (90)
T-déplétion, n (%)	TCD	14 (2)
Incompatibilité ABO, n (%)	Majeure	177 (20)
	Mineure	167 (20)
	Bidirectionnelle	54 (6)
LMA : leucémie myéloïde aiguë ; LLA : Leucémie lymphoïde aiguë ; SMD : Syndrome myélodysplasique ; SMP : Syndrome myéloprolifératif, LLC : Leucémie lymphoïde chronique, LMC : Leucémie myéloïde chronique, CSP : cellules souches périphériques, SC : sang de cordon		

Comme indiqué dans la Figure 1A, l'incidence cumulée générale des allo-ACs en post-TCSH à 5 ans est de 6% sur notre collectif. L'incidence cumulée de l'apparition d'allo-ACs a ensuite été ajustée en fonction de diverses variables liées à la TCSH. Dans les analyses univariées, nous avons observé une incidence cumulée à 5 ans de 1,3% dans le groupe haplo identique, 9.4% dans le groupe mismatch unrelated donor (MMUD), 8,2% dans le groupe matched unrelated donor (MUD), et 4.1% pour le groupe HLA identique apparenté. Nous avons comparé spécifiquement l'incidence cumulée des ACs du groupe HLA identique avec les autres types de donneurs (MMUD, haplo-identique) et avons mis en évidence une association entre une plus forte incidence d'ACs et l'utilisation d'un donneur non apparenté incompatible (MMUD) (Hazard Ratio (HR) : 2.35 IC 95% [2.02, 5.46], p = 0.046) (Figure 1 B).

Sur ce collectif, nous avons observé que les incompatibilités ABO concernaient 45% des TCSH, avec 20 % d'incompatibilité ABO majeure, 20% d'incompatibilité ABO mineure et 6% d'incompatibilité ABO bidirectionnelle.



A : Incidence cumulée des ACs après TCSH sur une période de 5 ans

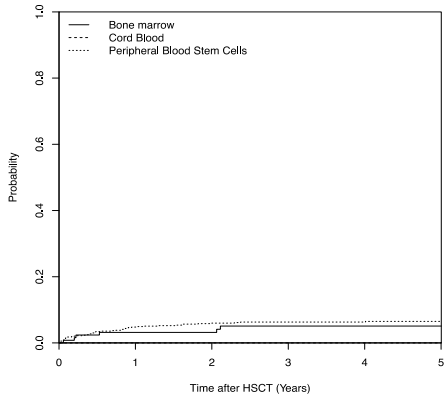


B : Incidence cumulée des ACs après TCSH selon les différents types de donneurs

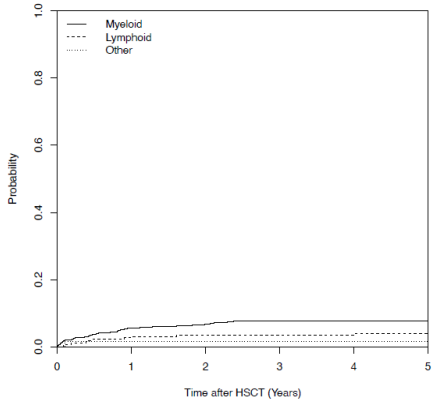
Figure 1

L'incidence est de 6.5% dans le groupe ayant reçu des cellules souches périphériques contre 5% dans le groupe ayant reçu de cellules souches issues de moelle osseuse (Figure 2A), sans différence significative entre ces deux groupes (HR : 0.76 IC 95% [0.33, 1.77], p = 0.52). L'analyse des maladies de base que nous avons séparées en 3 groupes, (tumeurs myéloïdes et lymphoïdes et autres), montre une incidence cumulée de 7,6% d'allo-immunisation pour les tumeurs myéloïdes (LMA, syndromes myéloprolifératifs (SMP), syndromes mixtes myéloprolifératifs et myélodysplasiques (SMP/SMD), syndrome myélodysplasiques (SMD), leucémie myéloïdes chroniques (LMC)), de 4% pour le groupe lymphoïde (LLA, lymphomes, les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) et les myélomes) et de 1% pour le groupe « autres maladies » (les anémies aplastiques, les hémoglobinopathies et d'autres maladies génétiques, par exemple anémie de Blackfan Diamond (Figure 2 B)). En comparant le groupe myéloide avec le groupe lymphoïde puis le groupe « autre maladie », on montre une tendance vers l'association des maladies lymphoïdes et moins de d'allo-ACs (HR : 0.50 IC 95% [0.25, 1.01], p = 0.05). L'incidence cumulée selon le type de conditionnement myéloablatif (MAC) ou atténué

(RIC) ne montre pas de différence entre les groupes (MAC= 6% et RIC =5%) (Figure 3 A). (HR : 0.98 IC 95% [0.57, 1.77], p = 0.95).

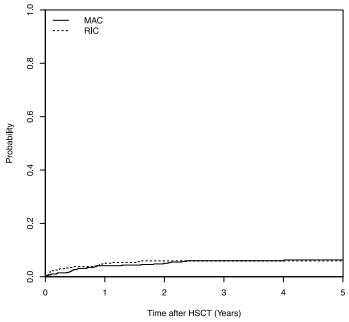


A : Incidence cumulée des allo-ACs après TCSH selon les différentes sources de cellules souches

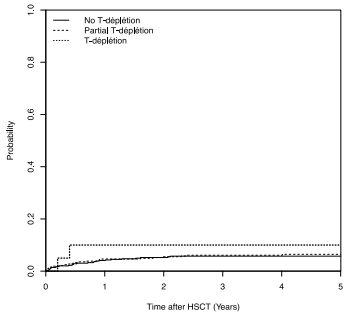


B : : Incidence cumulée des allo-ACs après TCSH selon les différents groupes de maladies de base

Figure 2



A: Incidence cumulée des allo AC en post- TCSH selon le type de conditionnement (MAC vs RIC)



B: Incidence cumulée des allo-AC en post- TCSH selon la T-déplétion, la T-déplétion partielle ou l'absence de T-déplétion.

Figure 3

La figure 3B montre que les incidences cumulées d'allo-immunisation sont respectivement de 10% pour le groupe TCD (10%), de 6% pour le groupe pTCD (6%) et de 5% chez les patients n'ayant pas reçu de T déplétion (5%).En comparant le groupe de patients ayant reçu une T-déplétion partielle avec ceux n'ayant pas reçu de T-déplétion, aucune différence significative

n'est observée (HR : 1.19 IC 95% [0.72, 1.97], p = 0.5). L'incidence cumulée d'ACs anti-érythrocytaires chez les patients ayant bénéficié de l'ATG est de 6.9%. En comparant le groupe ayant reçu des ATG à celui n'ayant pas reçu d'ATG, aucune différence n'est observée (HR : 0.72 IC 95% [0.78, 2.49], p = 0.26).

Concernant l'administration de cyclophosphamide après la TCSH, l'incidence cumulée des allo-ACs anti-érythrocytaires post-TCSH montre une possible tendance pour une diminution du risque d'allo-immunisation chez les patients ayant reçu du cyclophosphamide post-TCSH (pTCy=1% versus 6% en absence de pTCy ; HR : 0.71 IC 95% [0.02, 1.27], p = 0.08).

L'incompatibilité de groupe sanguin (majeure-mineure ou bidirectionnelle) a été analysée et les résultats montrent une incidence cumulée d'allo-ACs de 6.4% pour l'incompatibilité majeure, de 1.8% pour l'incompatibilité bidirectionnelle et enfin de 11% en cas d'incompatibilité mineure. En comparant l'absence d'incompatibilité avec ces différents groupes on met en évidence une association entre la formation d'allo-ACs et la présence d'une incompatibilité de groupe ABO mineure (HR : 2.42 IC 95% [1.3, 4.52], p = 0.005) (Figure 4).

Deux Forest plots présentant les résultats en univarié et en multivarié ont été réalisés (Figure 5 et 6)

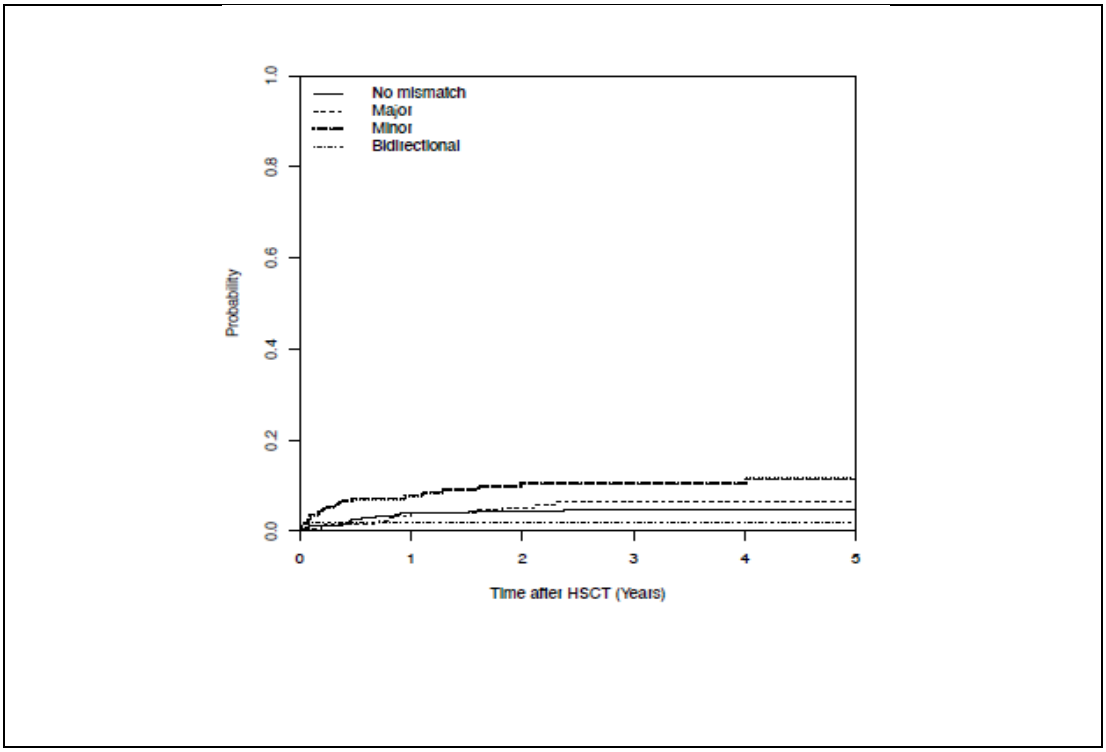


Figure 4: Association entre l'incidence d'ACs en post TCSH et la présence d'un mismatch ABO mineur (p=0.005)

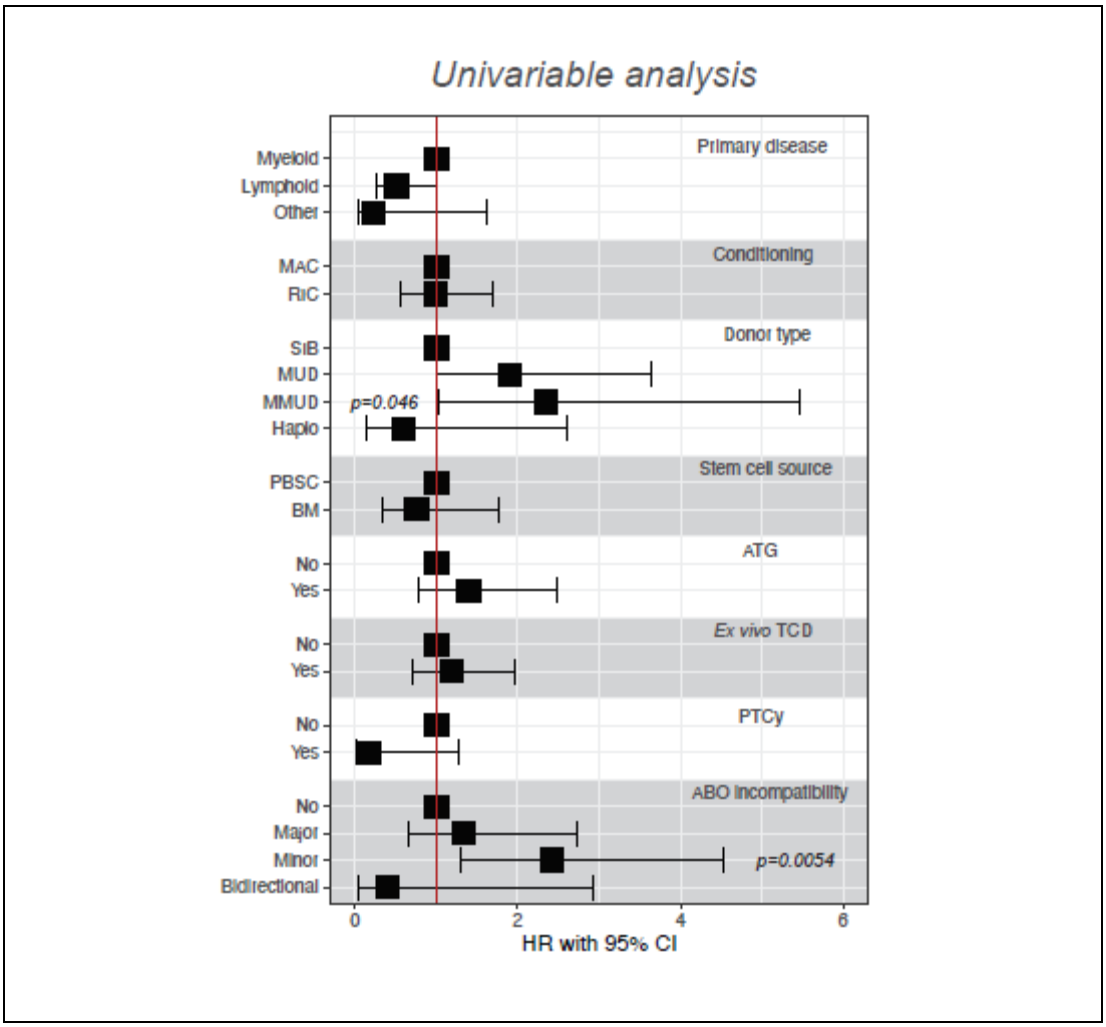


Figure 5 : Présentation des Hazard ratios (HR) avec les intervalles de confiance à 95% CI pour chaque variable analysée. Deux variables montrent un impact statistiquement significatif en analyse univariée avec une association entre leurs présences et une incidence plus élevée d'allo ACs : l'incompatibilité ABO mineure (p=0.005) et le choix d'une donneur HLA incompatible non apparenté (MMUD) (p=0.046).

L'analyse multivariée vient confirmer ces résultats. Pour commencer, l'analyse du type de donneur confirme l'association positive entre un MMUD et la survenue d'ACs (HR : 3.3, IC 95% [0.30, 1.32], p = 0.01) et il en va de même pour l'association positive de l'incompatibilité mineure et la formation d'ACs (HR : 2.1, IC 95% [0.47, 1.16], p = 0.02). Enfin l'analyse de l'effet des affections lymphoïdes (HR : 0.53, IC 95% [0.27, 1.06], p = 0.07) montre toujours une tendance vers une association positive.

Les autres modalités analysées n'ayant pas d'impact statistiquement significatif sont le type de conditionnement (myéloablatif (MAC) ou atténué (RIC)) (HR : 0.92, IC 95% [0.52, 1.63], p = 0.77), l'administration de sérum anti-lymphocytaire (ATG) (HR : 1.12, IC 95% [0.61, 2.05], p = 0.71), la présence d'incompatibilité de groupe sanguin ABO majeure (HR : 1.16, IC 95% [0.56, 2.39], p = 0.69) ou bidirectionnelle (HR : 0.32, IC 95% [0.0.04, 2.4], p = 0.27), la source des cellules souches (périphériques, médullaire ou de sang de cordon) (HR : 0.99, IC 95% [0.62, 1.59], p = 0.97) et de la T-déplétion partielle du greffon (HR : 0.89, IC 95% [0.53, 1.49], p = 0.65) (Figure 6).

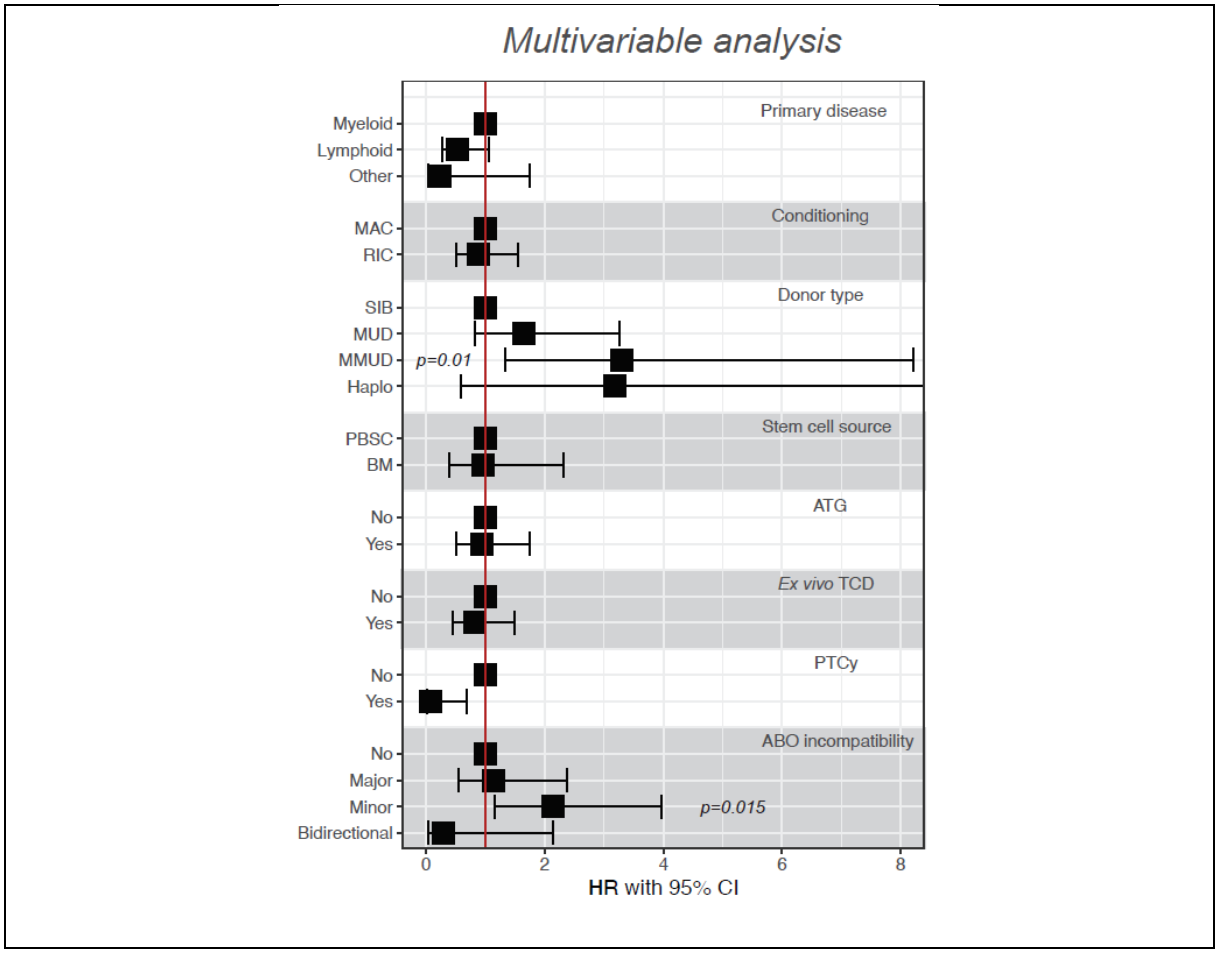


Figure 6 : Présentation des HR avec les intervalles de confiance à 95% CI pour chaque variable analysée. 2 variables montrent un impact statistiquement significatif en analyses multivariées: incompatibilité ABO mineur (*p*=0.015) (plus de patient immunisés dans le groupe incompatibilité ABO mineur), le choix d'un donneur HLA incompatible non apparenté incompatible (MMUD) (*p*=0.01)

Comme indiqué par la heatmap et par ordre de fréquence décroissant, les spécificités des ACs étaient anti-E (17) ; anti-A1 (16) ; anti-Lua (10) ; anti-D (11) ; anti-Kpa (5) ; anti-C (6) ; anti-Jka (3) ; anti-S (2) ; anti-K (2) ; anti-M15 (2) ; anti-M1 (1) ; anti-M (2) ; anti-c (2) ; anti-Cw (2) ; anti-Wra (1) et anti-H (1) (Figure 7).

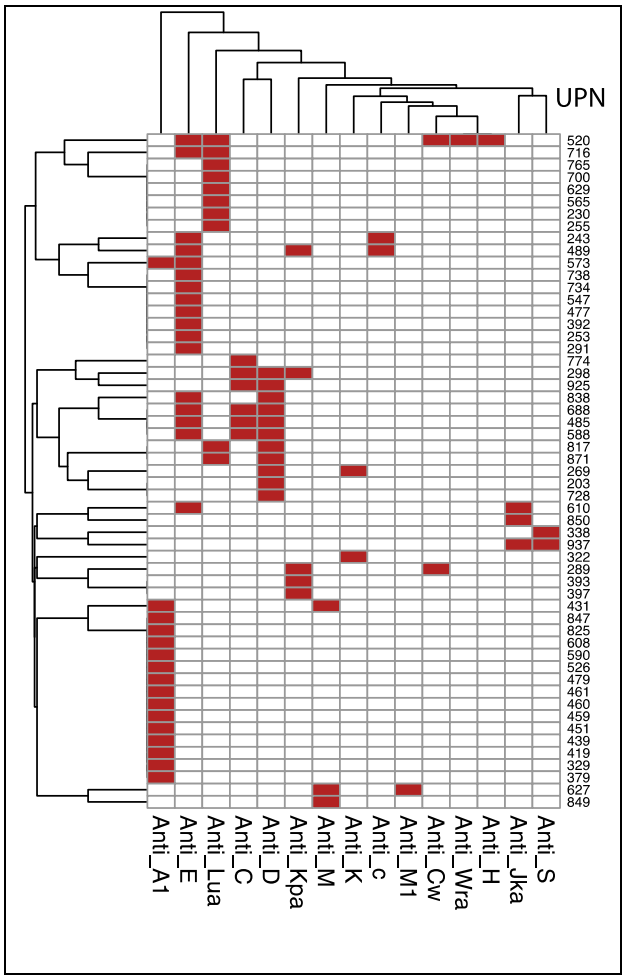


Figure 7 :

Heatmap et dendrogramme avec spécificité des allo-ACs (colonnes) et les UPN des patients (lignes). On constate une prédominance anti-E (17) > anti-A1 (16) > anti-D (11) > anti-Lua (10)> anti-C (6) > anti Kpa (5)> anti-M (4) > anti-Jka (3) > anti-S (2) ; anti-K (2) ; anti-c (2) ; anti-Cw (2)> anti-M1 (1) ; anti-Wra (1) et anti-H (1)

4 Discussion et conclusion

Cette étude montre premièrement le taux d'allo immunisation post TSCH sur la plus grande cohorte de patients (n=888) analysée à cette fin à notre connaissance [3–6]. Sur notre collectif de patient, ce taux s'élève à 6%. Ces résultats confirment donc que, bien que fortement immunosupprimés, les patients ayant subi une TCSH sont bien à risque d'une allo-immunisation dans des proportions substantielles et comparables à celles initialement décrites [4–6].

Deuxièmement, ce travail nous a permis d'identifier deux nouveaux facteurs liés aux donneurs et favorisants l'apparition d'allo-ACs, à savoir le choix d'un donneur non apparenté avec une incompatibilité HLA et l'incompatibilité ABO mineure. Par contre, le type de conditionnement, la maladie de base, la source du greffon (moelle, cellules souches périphérique ou sang de cordon), l'utilisation ou non de la T-déplétion et l'utilisation en post-TCSH du cyclophosphamide ne semblent pas influencer le développement d'ACs irrégulier post-TCSH de manière significative. Bien que le design de notre étude ne permette pas d'établir de lien de causalité entre les deux facteurs identifiés et l'allo-immunisation dirigée contre les antigènes érythrocytaires, il est néanmoins probable qu'une incompatibilité ABO et/ou HLA puissent créer un environnement stimulant pour les lymphocytes [33,34].

Les lymphocytes responsables de la formation d'ACs après TCSH peuvent être issus de lymphocytes issus du receveur du donneur ou des deux [33], même après la prise de greffe. En effet un chimérisme leucocytaire mixte peut parfois persister après une TCSH et Van Tol et al. ont démontré la persistance d'IgG du receveur jusqu'à plusieurs années après la greffe, même si le chimérisme leucocytaire (receveur/donneur) apparaissait comme <3% [35].

Concernant l'incompatibilité HLA, plusieurs études ont montré que les incompatibilités-HLA avaient un impact non seulement sur la survie après la greffe mais également sur la survenue de GvHD aiguë [36,37] qui pourrait induire un environnement inflammatoire favorisant les l'allo-immunisation érythrocytaire.

Dans le cas de l'incompatibilité ABO, De la Rubia et al. ont étudié l'impact d'une incompatibilité ABO sur la formation d'ACs après une TCSH. Leurs résultats montrent que la présence d'une incompatibilité ABO (sans distinction entre majeure ou mineure) est un facteur associé à la formation d'ACs. La cohorte étudiée comportait 217 patients et 8 patients

ont développé des allo-AC. Etant donné le nombre plus important de patients inclus dans notre cohorte, nous avons pu analyser séparément les différents types d'incompatibilité ABO, majeure, mineure et bidirectionnelle et avons montré une association entre la présence d'une incompatibilité mineure et le développement d'allo-AC. Sur le plan physiopathologique, l'hypothèse pourrait être la suivante : l'incompatibilité ABO mineure induit une hémolyse immune des globules rouges du donneur favorisant d'une part l'exposition à de nouveaux antigènes érythrocytaires aux lymphocytes T du donneur (antigen-spreading) et d'autre part l'inflammation par le relargage d'hémoglobine et d'hèmes dans la circulation[38]. Cette observation, nous montre que le choix du groupe ABO d'un donneur n'est pas négligeable en ce qui concerne les complications non oncologiques.

Dans le cas des greffes de CSH haplo-identiques, l'existence d'une incompatibilité HLA ne semble pas, selon nos données, être associée à un taux plus élevé d'ACs en post-TCSH. Ceci peut probablement être expliqué par l'utilisation du cyclophosphamide, puissant immunosuppresseur avec une action anti-proliférative, après la TCSH afin de prévenir la réaction greffe contre hôte.

Enfin sur notre série les ACs les plus fréquemment développés diffèrent quelque peu de ceux décrits dans les précédentes études réalisées sur des groupes de patients transplantés. En effet, les AC étaient majoritairement dirigés contre les systèmes JK et le MNS et le RH [3–6]. Nos résultats montrent en tête de liste l'anti-E, l'anti-A1 et l'anti-D. Ces trois allo-ACs sont probablement surestimés : l'anti-E est réputé comme pouvant être naturel ; L'anti-A1 peut être secondaire à l'incompatibilité ABO ou à une transmission passive (transfusion plaquettaire, immunoglobulines) ; l'anti-D peut être secondaire à une prophylaxie pré transfusionnelle par immunoglobuline anti-D. En écartant ces ACs on trouve dans l'ordre de fréquence décroissant l'anti-Lua, anti-C et d'anti-Kpa.

Ces résultats (Figure 11) concordent avec ceux qui sont documentés par une étude clinique d'immunogénicité de patients non-transplantés [13], qui tient compte de la prévalence des antigènes (risques d'exposition). L'anti-Jka, dont la prévalence antigénique est de 77% apparait en fin de liste. L'anti-Lua, dont la prévalence antigénique est de8%) apparait en tête de liste. L'importante immunosuppression reçue par les patients de cette étude ne semble donc pas modifier le profil d'alloimmunisation.

Dans une situation immuno-hématologique complexe (poly-immunisation, patient drépanocytaire), il pourrait donc être judicieux de tenter de transfuser des CEs Lua et Kpa négatifs.

Notre étude comporte certaines limitations. Premièrement, malgré le fait d'avoir pu étudier 880 patients, le nombre de patients par sous-groupes était néanmoins restreint (Tableau 2). La puissance de nos analyses étant de ce fait réduite, il est possible que les tendances identifiées aient pu être en réalité significatives et d'autres études de puissance adaptée devront être menées afin de confirmer ou réfuter cette hypothèse. Deuxièmement, durant la période de collecte de données, les protocoles de greffes ont évolué et l'évolution des stratégies thérapeutiques pourraient influencer l'état immunologique du patient après la greffe. Pour commencer, un changement majeur et pouvant avoir un impact sur nos données, est le protocole de greffe haplo-identique développé par l'équipe de Baltimore[39]. Ce protocole est en place à Genève depuis 2013 et inclut l'usage du cyclophosphamide en post greffe. Il est intéressant de noter l'association négative de l'administration de cyclophosphamide après-TCSH et la survenue d'allo-ACs (HR : 0.07, IC 95% [13.38, 0.01], p = 0.02) dans l'analyse multivariée. Néanmoins, cette association n'est pas mise en évidence dans l'analyse univariée. L'effet d'un surajustement en multivarié est possible mais on peut également spéculer que ce soit le nombre de greffes haplo identiques, encore faible au moment de nos analyses, mais en constante croissance à Genève et plus largement en Europe, qui explique cela[40,41]. Concernant toujours le protocole haplo-identique, l'origine des cellules utilisées a également changé avec, au début du protocole, l'utilisation exclusive de cellules souches de moelle osseuse, et actuellement l'utilisation de plus en plus fréquente de cellules souches périphériques. Cet usage a impliqué des modifications de protocoles dans la prévention de la maladie greffe contre hôte avec l'ajout dans certaines situations d'ATG [42]. La source des cellules souches, avec une évolution en faveur de l'usage de cellules périphériques, concerne aussi l'ensemble des TSCH. Actuellement, seuls les protocoles de greffes pour des hémopathies non malignes rendent l'utilisation de cellules souches médullaire obligatoire. Cependant, cette transition rapide vers les prélèvements périphériques a eu lieu au début des inclusions et ne devrait que peu influencer les résultats de cette étude[43]. Troisièmement, comme les allo-ACs peuvent passer en dessous du seuil de détection sérologique en raison du manque de sensibilité des analyses immuno-hématologiques de routine, des faux-négatifs ne peuvent être

formellement exclus. Finalement, dans cette étude les intervalles entre les analyses d'ACs irréguliers n'étaient pas optimaux (parfois de plusieurs semaines) et relativement hétérogènes, il n'est pas exclu que ce facteur puisse avoir été une source de biais dans notre analyse (le design de l'étude nous empêche de le prouver ou de le corriger). Cependant, puisque les associations décrites étaient indépendantes des intervalles de prélèvement, il est peu probable que ce facteur ait pu jouer un rôle confondant dans nos observations.

En conclusion, les résultats de ce travail confirment à une large échelle que l'incidence d'allo-immunisation post-TCSH est relativement fréquente [3–6] malgré une importante immunosuppression. Ce point ne doit pas être négligé car la sécurisation de l'avenir transfusionnel et obstétrical de ces patients constitue à l'heure actuelle un besoin clinique avéré. Dans ce contexte, l'identification de deux nouveaux facteurs liés au donneurs et indépendamment associés à un risque accru de développer une allo-immunisation (incompatibilité HLA et incompatibilité mineure) permet d'envisager le développement d'outils de stratification du risque dans l'allo-immunisation post-TCSH susceptibles d'optimiser encore la prise en charge médicale de ces patients.

5 Références

[1] Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, Hoag MS, Williams A, Lubin B. Alloimmunization in Sickle Cell Anemia and Transfusion of Racially Unmatched Blood. N Engl J Med 1990;322:1617–21. https://doi.org/10.1056/NEJM199006073222301.

[2] Higgins JM, Sloan SR. Stochastic modeling of human RBC alloimmunization: evidence for a distinct population of immunologic responders. Blood 2008;112:2546–53. https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-146415.

[3] Pun A, Dodds AJ, Atkinson K, Biggs JC, Ting A. Red cell alloantibodies produced after bone marrow transplantation. Transfusion (Paris) 1987;27:145–7. https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1987.27287150186.x.

[4] Rubia JDL, Arriaga F, Andreu R, Sanz G, Jiménez C, Vicente A, et al. Development of non-ABO RBC alloantibodies in patients undergoing allogeneic HPC transplantation. Is ABO incompatibility a predisposing factor? Transfusion (Paris) 2001;41:106–10. https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2001.41010106.x.

[5] Perseghin P, Balduzzi A, Galimberti S, Dassi M, Baldini V, Valsecchi MG, et al. Red blood cell support and alloimmunization rate against erythrocyte antigens in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2003;32:231–6. https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704114.

[6] Abou-Elella AA, Camarillo TA, Allen MB, Barclay S, Pierce JA, Holland HK, et al. Low incidence of red cell and HLA antibody formation by bone marrow transplant patients. Transfusion (Paris) 1995;35:931–5. https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1995.351196110898.x.

[7] Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD, Savani BN. Clinical Guide to ABO-Incompatible Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19:1152–8. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.03.018.

[8] Resnick IB, Tsirigotis PD, Shapira MY, Aker M, Bitan M, Samuel S, et al. ABO Incompatibility is Associated with Increased Non-Relapse and GVHD Related Mortality in Patients with Malignancies Treated with a Reduced Intensity Regimen: A Single Center Experience of 221 Patients. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:409–17. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.01.003.

[9] Seebach JD, Stussi G, Passweg JR, Loberiza FR, Gajewski JL, Keating A, et al. ABO Blood Group Barrier in Allogeneic Bone Marrow Transplantation Revisited. Biol Blood Marrow Transplant 2005;11:1006–13. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.07.015.

[10] Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. The EBMT Handbook : Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Springer Nature; 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5.

[11] Waldvogel Abramowski, Sophie. Waldvogel Abramowski, Sophie. Immunological issues of blood transfusion. Diss. University of Geneva, 2019..pdf n.d.

[12] Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. Blood 2012;120:528–37. https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-327361.

[13] Stack G, Tormey CA. Estimating the immunogenicity of blood group antigens: a modified calculation that corrects for transfusion exposures. Br J Haematol 2016;175:154–60. https://doi.org/10.1111/bjh.14175.

[14] Alarif L, Castro O, Ofosu M, Dunston G, Scott RB. HLA-B35 is associated with red cell alloimmunization in sickle cell disease. Clin Immunol Immunopathol 1986;38:178–83. https://doi.org/10.1016/0090-1229(86)90136-4.

[15] Noizat-Pirenne F, Tournamille C, Bierling P, Roudot-Thoraval F, Pennec P-YL, Rouger P, et al. Relative immunogenicity of Fya and K antigens in a Caucasian population, based on HLA class II restriction analysis. Transfusion (Paris) 2006;46:1328–33. https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2006.00900.x.

[16] Hendrickson JE, Tormey CA. Understanding red blood cell alloimmunization triggers. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2016;2016:446–51.

[17] Chiaroni J, Dettori I, Ferrera V, Legrand D, Touinssi M, Mercier P, et al. HLA-DRB1

polymorphism is associated with Kell immunisation. Br J Haematol 2006;132:374–8. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05868.x.

[18] Meinderts SM, Gerritsma JJ, Sins JWR, Boer M de, Leeuwen K van, Biemond BJ, et al. Identification of genetic biomarkers for alloimmunization in sickle cell disease. Br J Haematol 2019;186:887–99. https://doi.org/10.1111/bjh.15998.

[19] Meinderts SM, Sins JWR, Fijnvandraat K, Nagelkerke SQ, Geissler J, Tanck MW, et al. Nonclassical FCGR2C haplotype is associated with protection from red blood cell alloimmunization in sickle cell disease. Blood 2017;130:2121–30. https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-784876.

[20] Tatari-Calderone Z, Tamouza R, Le Bouder GP, Dewan R, Luban NL, Lasserre J, et al. The association of CD81 polymorphisms with alloimmunization in sickle cell disease. Clin Dev Immunol 2013;2013.

[21] Ryder AB, Hendrickson JE, Tormey CA. Chronic inflammatory autoimmune disorders are a risk factor for red blood cell alloimmunization. Br J Haematol 2016;174:483–5. https://doi.org/10.1111/bjh.13781.

[22] Fasano RM, Booth GS, Miles M, Du L, Koyama T, Meier ER, et al. Red blood cell alloimmunization is influenced by recipient inflammatory state at time of transfusion in patients with sickle cell disease. Br J Haematol 2015;168:291–300. https://doi.org/10.1111/bjh.13123.

[23] Bao W, Zhong H, Manwani D, Vasovic L, Uehlinger J, Lee MT, et al. Regulatory B-cell compartment in transfused alloimmunized and non-alloimmunized patients with sickle cell disease. Am J Hematol 2013;88:736–40. https://doi.org/10.1002/ajh.23488.

[24] Bao W, Zhong H, Li X, Lee MT, Schwartz J, Sheth S, et al. Immune regulation in chronically transfused allo-antibody responder and nonresponder patients with sickle cell disease and β-thalassemia major. Am J Hematol 2011;86:1001–6. https://doi.org/10.1002/ajh.22167.

[25] Judd WJ, Walter WJ, Steiner EA. Clinical and Laboratory Findings on Two Patients with Naturally Occurring Anti-Kell Agglutinins. Transfusion (Paris) 1981;21:184–8. https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1981.21281178154.x.

[26] Stephen J, Cairns LS, Pickford WJ, Vickers MA, Urbaniak SJ, Barker RN. Identification, immunomodulatory activity, and immunogenicity of the major helper T-cell epitope on the K blood group antigen. Blood 2012;119:5563–74. https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-410324.

[27] Marsh WL, Nichols ME, Øyen R, Thayer RS, Deere WL, Freed PJ, et al. Naturally Occurring Anti-Kell Stimulated by E. Coli Enterocolitis in a 20-Day-Old Child. Transfusion (Paris) 1978;18:149–54. https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1978.18278160576.x.

[28] Bauer MP, Wiersum-Osselton J, Schipperus M, Vandenbroucke JP, Briët E. Clinical predictors of alloimmunization after red blood cell transfusion. Transfusion (Paris) 2007;47:2066–71. https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01433.x.

[29] Chou ST, Jackson T, Vege S, Smith-Whitley K, Friedman DF, Westhoff CM. High prevalence of red blood cell alloimmunization in sickle cell disease despite transfusion from Rh-matched minority donors. Blood 2013;122:1062–71. https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-490623.

[30] Floch A, Tournamille C, Chami B, Pirenne F. Genotyping in Sickle Cell Disease Patients: The French Strategy. Transfus Med Hemotherapy 2018;45:264–70. https://doi.org/10.1159/000490858.

[31] Blumberg N, Heal JM, Gettings KF. WBC reduction of RBC transfusions is associated with a decreased incidence of RBC alloimmunization. Transfusion (Paris) 2003;43:945–52. https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2003.00443.x.

[32] Chalandon Y, Roosnek E, Mermillod B, Waelchli L, Helg C, Chapuis B. Can Only Partial T-Cell Depletion of the Graft before Hematopoietic Stem Cell Transplantation Mitigate Graft-versus-Host Disease While Preserving a Graft-versus-Leukemia Reaction? A Prospective Phase II Study. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:102–10. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.09.010.

[33] Petz LD. Immune Hemolysis Associated With Transplantation. Semin Hematol 2005;42:145–55. https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2005.05.017.

[34] Petz LD, Garraty G. Immune Hemolytic Anemias. New York, Churchill Livingstone 2004. Transfus Med Hemother 2015;42:294–301.

[35] van Tol M, Gerritsen E, de Lange G, van Leeuwen A, Jol-van der Zijde C, Oudeman-Gruber N, et al. The origin of IgG production and homogeneous IgG components after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1996;87:818–26. https://doi.org/10.1182/blood.V87.2.818.bloodjournal872818.

[36] Loiseau P, Busson M, Balere M-L, Dormoy A, Bignon J-D, Gagne K, et al. HLA Association with Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcome: The Number of Mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 Is Strongly Associated with Overall Survival. Biol Blood Marrow Transplant 2007;13:965–74. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.04.010.

[37] Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. Blood 2004;104:1923–30. https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-0803.

[38] Kato GJ, Hebbel RP, Steinberg MH, Gladwin MT. Vasculopathy in Sickle Cell Disease: Biology, Pathophysiology, Genetics, Translational Medicine and New Research Directions. Am J Hematol 2009;84:618–25. https://doi.org/10.1002/ajh.21475.

[39] Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Posttransplantation Cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14:641–50. https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.03.005.

[40] Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte RF, Dufour C, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. Bone Marrow Transplant 2017;52:811–7. https://doi.org/10.1038/bmt.2017.34.

[41] Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. Bone Marrow Transplant 2018;53:1139–48.

https://doi.org/10.1038/s41409-018-0153-1.

[42] Lin CC, Chen TT, Lo WJ, Lein MY, Hiseh CY, Lin CY, et al. Post Transplant Cyclophosphamide (PTCy) with Anti-Thymocyte Globulin (ATG) As Gvhd Prophylaxis Is Effective in Haploidentical Peripheral Stem Cell Transplantation and without Increasing Risk of Relapse. Blood 2017;130:1978. https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.1978.1978.

[43] Gratwohl A, Baldomero H, Schmid O, Horisberger B, Bargetzi M, Urbano-Ispizua A. Change in stem cell source for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in Europe: a report of the EBMT activity survey 2003. Bone Marrow Transplant 2005;36:575–90. https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705104.