

## Transfusion dans les greffes de cellules souches hématopoïétiques

Transfusion

### Transfusion practice in hematopoietic stem cell transplantation

Fontanet Bijou<sup>1</sup>  
Jean-Michel Boiron<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Établissement français du sang  
Aquitaine-Limousin, Bordeaux  
<sup>2</sup> Université de Bordeaux  
<jean-michel.boiron@efs.sante.fr>

**Résumé.** La dernière décennie a été marquée par une augmentation importante du nombre de greffes à l'échelle nationale comme à l'échelle internationale et par des progrès considérables au niveau de la médecine transfusionnelle. Le support transfusionnel chez les patients greffés incite toutefois à considérer des facteurs qui dépendent à la fois du patient (degré d'immunosuppression et d'allo-immunisation), du couple receveur/donneur de cellules souches hématopoïétiques (statut vis-à-vis du cytomegalovirus, phénotype ABO RH KELL) et du type de greffon utilisé. Il impose le respect et la poursuite des consignes immuno-hématologiques strictes - telles que le phénotype ABO RH KELL - même à distance de la greffe. Une majoration des besoins transfusionnels est la règle durant cette période. Mais le délai d'exposition des patients aux produits sanguins en période prégreffe joue aussi un rôle non négligeable. Nous envisageons, en particulier, les conséquences de l'incompatibilité ABO, celles liées à la prévention inadéquate de l'infection à cytomegalovirus et les implications multiples liées au non-respect des consignes transfusionnelles en postgreffe et responsables d'une altération du pronostic des patients. L'optimisation de la prise en charge des patients greffés suppose donc l'utilisation de produits sanguins labiles et de greffons répondant à un ensemble de critères de qualification et de transformation spécifiques.

**Mots clés :** incompatibilité ABO, cytomegalovirus, microangiopathie thrombotique, maladie du greffon contre l'hôte transfusionnelle

**Abstract.** These last decades had been marked by increased use of hematopoietic stem cell transplantation procedures as well as many improvements in transfusion medicine. This article is a review of common guidelines used in the context of transfusions requirements management for potential candidates assigned to autologous or allogeneic transplantations. Transfusion support does lead hospitals and transfusion center physicians to consider different parameters related to immunosuppression and alloimmunization degree of patients in autologous settings and moreover, patients and/or donor ABO phenotype incompatibility, source of stem cells, patients and/or donor cytomegalovirus status in allogeneic ones before during and even after transplantation. Increased use of transfusions is common in this population of patients and delay of transfusion requirements before transplantation is another paramount challenge in prevention of alloimmunization risk. Indeed we

will discuss indispensable and validated criteria of specific transformation and specialized qualification of blood or cellular therapy components before its administration in the aim to optimize patients outcome. The latter could be worsened by Donor/Recipient ABO incompatibility, inadequate prevention of cytomegalovirus risk.

**Key words:** ABO incompatibility, cytomegalovirus, thrombotic micro-angiopathy, transfusion-associated graft-versus-host disease

**L**a dernière décennie a été marquée par une augmentation importante du nombre de greffes, à l'échelle nationale comme à l'échelle internationale [1]. Cela s'explique par plusieurs facteurs : la diversification des indications de greffe, la révision des critères d'éligibilité des candidats à la greffe, la variabilité des sources de greffons (moelle, cellules souches périphériques et unité de sang placentaire), une meilleure sélection des donneurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH) [2]. Ces facteurs englobent les modalités qui utilisent des conditionnements atténués et les grands progrès réalisés dans les traitements de support. De façon concomitante, on assiste à une plus grande utilisation des produits sanguins labiles (PSL), qui s'explique, entre autres, par le niveau de sécurité transfusionnelle acquis dans les deux dernières décennies [3], et par une meilleure connaissance des complications secondaires à l'existence d'une anémie ou d'une thrombopénie [4]. La connaissance de ces complications a en effet permis une gestion plus adaptée des altérations affectant l'hématopoïèse des patients en cours de procédure de greffe. Les seuils recommandés en matière de transfusion de produits sanguins dans les greffes de CSH ne diffèrent pas de ceux préconisés dans la transfusion en onco-hématologie. Il s'agit des seuils établis par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé et actualisés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) [5], et qui sont de 80 g/L pour l'hémoglobine et 10 G/L pour les plaquettes, seuils à adapter en fonction du contexte clinique [5]. Toutefois, les modalités de transfusion dans les greffes de cellules souches autologues mais surtout allogéniques, sont caractérisées principalement par :

- le risque constant d'allo-immunisation anti-HLA, malgré la mise en place de mesures abordées dans les recommandations de l'Afssaps, visant à réduire l'incidence de cette complication et ses implications sur les états réfractaires aux transfusions plaquettaires ;
- les conséquences des greffes ABO incompatibles, qui représentent près de 40 % des greffes allogéniques pratiquées [6] ;
- les conséquences de l'immunodépression majeure causée par les traitements administrés avant, pendant et au décours de la greffe et qui sont entretenues par l'évolution des complications post-greffes, telles que les infections et la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) [7, 8].

Il est important de considérer tous ces aspects pour proposer des produits adéquats à cette catégorie de patients, à chaque étape de leur prise en charge [7]. En France, l'organisation du système transfusionnel a permis de tisser un réseau entre les centres greffeurs et les établissements de transfusion sanguine, seuls opérateurs de la délivrance des produits sanguins. Cette collaboration fonctionne grâce à la transmission en temps réel des informations cliniques et immuno-hématologiques pertinentes précocement dans la prise en charge des patients. Ce réseau doit souvent faire aussi intervenir les patients qui sont au premier plan dans la transmission des données les concernant, car ils délivrent souvent des informations capitales sur leur passé médical. La connaissance de ces données est en effet obligatoire pour permettre le conseil transfusionnel et le choix approprié des produits labiles délivrés aux patients greffés en fonction du contexte, en collaboration avec les services d'immuno-hématologie-délivrance au sein des Établissements français du sang (EFS).

Nous allons résumer ce qui est proposé dans la littérature en rappelant à chaque fois les recommandations nationales et les précautions en matière de qualification et de transformation des produits appelés à être transfusés aux patients assignés à recevoir un traitement par greffe de cellules souches.

## Caractéristiques des produits sanguins labiles chez les patients greffés

Le choix des caractéristiques des produits sanguins labiles (PSL) doit, idéalement, être discuté dès qu'il existe une indication de greffe et se doit d'être encore plus précoce en situation allogénique. Il est capital d'informer les services de délivrance des EFS des possibilités de greffes envisagées pour chaque patient. Nous n'aborderons pas la leucoréduction des produits labiles, car elle est obligatoire depuis 1998 et décisive en matière de sécurité transfusionnelle par son impact sur la réduction de quelques risques associés à la transfusion et relatifs, en particulier à l'allo-immunisation, aux états réfractaires, aux transfusions plaquettaires et à la transmission de virus intraleucocytaires [5, 9].

Le choix des produits labiles peut être dicté par le type de traitement administré lors de la phase initiale de la prise en charge des patients faisant appel aux traitements immunosuppresseurs commandant alors l'utilisation des produits dont les caractéristiques vont être déclinées.

### **Irradiation des produits sanguins labiles : gestion du risque de GVH post-transfusionnelle**

Les recommandations de 2003 de l'Afssaps sont formelles et visent essentiellement à réduire le risque d'une GVH post-transfusionnelle, dont l'évolution est mortelle dans près de 88 % des cas, elle peut aussi, d'autres fois, alourdir fortement la morbidité avant la greffe [5, 10]. Ces recommandations préconisent que l'irradiation soit réalisée sur chaque produit cellulaire, avant ou pendant les prélèvements de cellules souches autologues, qu'elles soient médullaires ou sanguines pour prévenir le risque de GVH post-transfusionnelle. De la même manière, en situation allogénique, des produits labiles irradiés doivent être administrés au patient avant l'initiation du conditionnement (au moins à J - 15 et, au plus tard, au J0 du conditionnement). L'utilisation de produits irradiés est débutée beaucoup plus tôt en cas de déficit immunitaire congénital cellulaire, de même que dans une aplasie médullaire et chez les malades traités par analogues des purines ou d'autres immunosuppresseurs [5, 10]. Les données de la littérature sur des patients qui n'étaient pas particulièrement immunodéprimés mais qui étaient dans des contextes de chirurgie post-traumatiques, sont édifiantes et laissent présager les conséquences redoutables de la persistance de lymphocytes immunocompétents (alloréactifs) dans les PSL transfusés à ces patients. Les auteurs décrivent la persistance d'un microchimérisme observé jusqu'à 18 mois après les multiples épisodes transfusionnels, à partir de prélèvements sanguins homologues pratiqués sur des donneurs de sexe masculin, dont les PSL n'étaient ni déleucocytés ni inactivés [11]. Ce microchimérisme semblait être beaucoup plus transitoire à l'issue d'un seul épisode transfusionnel et conforte l'idée de rendre inactives ces cellules immunocompétentes en pratiquant, par exemple, l'irradiation. Dans la même perspective, un autre principe de précaution consisterait à proposer, à défaut de prélèvements sanguins autologues, quand la transfusion est potentiellement indiquée chez les donneurs de CSH allogéniques, l'utilisation de produits érythrocytaires homologues mais irradiés en prévision d'un éventuel prélèvement de lymphocytes ultérieur [12]. L'irradiation est la seule qualification concernant les patients autogreffés. Les autres qualifications traitées dans cet article ne concernent que les allogreffés.

### **Produits « CMV négatifs » : prévention du risque du CMV chez les allogreffés**

On connaît les conséquences du cytomégalovirus (CMV) sur le devenir des patients allogreffés [13]. Deux approches en matière de transformation et de qualification permettent de réduire le

risque d'infection chez les patients en situation de greffe : la leucoréduction et le choix de donneurs séronégatifs pour le CMV. Les experts précisent que cette qualification doit être garantie pour les allogreffés de CSH où le donneur et le receveur sont CMV négatifs [5]. Dans tous les cas, en se fondant sur les données de la littérature, les raisons qui confortent la stratégie qui consiste à proposer aux patients CMV négatifs des produits CMV négatifs et déleucocytés masquent la difficulté rencontrée quand il s'agit de préciser la supériorité d'une approche par rapport à l'autre, en termes de réduction du risque de transmission de l'infection à CMV via la transfusion [13]. Les recommandations du Center of Disease Control (CDC) sont plus précises que celles de l'Afssaps et vont globalement dans le même sens car le CDC établit des sous-groupes et encourage à suivre les précautions suivantes : pour les couples receveur-donneur CMV négatifs : aucune prophylaxie médicamenteuse n'est recommandée, mais seulement la transfusion de produits érythrocytaires leucodéplétés et/ou CMV négatifs, et de plaquettes leucodéplétées. Pour les greffes où le patient est CMV positif (que le donneur de CSH soit séropositif ou non vis-à-vis du CMV), et pour les patients CMV négatifs ayant un donneur CMV-positif, une prévention médicamenteuse du CMV est recommandée [14].

Toutefois, il faut signaler que quelques données de la littérature, issues d'études réalisées dans un contexte de leucoréduction des PSL, objectivent une augmentation du risque d'infection chez les patients CMV négatifs allogreffés avec des donneurs CMV négatifs. Ces patients ont été transfusés avec des produits homologues déleucocytés issus de donneurs de PSL homologues CMV positifs. Ces différentes recommandations ne font pas toujours l'unanimité auprès des services assurant les greffes, parce que l'on ne connaît pas l'impact réel de l'utilisation des produits déleucocytés par rapport à celui du recours aux produits CMV négatifs dans ce contexte. On ne peut donc qu'imparfaitement conclure avec les données analysées dans la méta-analyse de Vamvakas, en 2005 : ce dernier a posé le problème précisément à travers une revue de la littérature et conclu à une supériorité du choix de produits séronégatifs pour assurer la prévention de la transmission du CMV via la transfusion [15]. En revanche, commencer la transfusion de produits CMV négatifs chez tous les patients susceptibles d'être un jour allogreffés, et ce en attendant le résultat de la sérologie, est une attitude à décourager, parce que d'une part, les stocks de produits sanguins à entretenir pour faire face à une telle demande seraient tels qu'ils amèneraient à des péremptions inacceptables, d'autre part, parce que la déleucocytation permet une réduction significative du risque de transmission de ce virus. En résumé, des produits CMV négatifs doivent toujours être prescrits pour les patients séronégatifs avant allogreffe.

### **Produits sanguins phénotypés : prévention des immunisations**

Même si le respect de la compatibilité ABO est une évidence en matière de transfusion, quelques points méritent d'être discutés en situation de greffe. On rappellera qu'en

période prégreffe autologue ou allogénique, les risques sont en rapport avec la grande susceptibilité d'aboutir à une allo-immunisation pénalisant le devenir immunohématologique du patient (avec un passé transfusionnel en général lourd) pendant la greffe et à l'issue de celle-ci quand certaines consignes ne sont pas respectées, telles que la prise en compte du phénotype ABO et/ou HLA du couple donneur-receveur. Le risque d'allo-immunisation est connu même chez les patients ne souffrant pas d'affection hématologique, et exhorte à la vigilance en ce qui a trait au respect de la compatibilité ABO et du phénotype érythrocytaire [16]. L'Afssaps préconise, en ce sens, pour ces patients généralement polytransfusés, l'utilisation des produits phénotypés au minimum RH Kell [5]. Dans les cas où la situation clinique ou immuno-hématologique l'exige (présence d'un alloanticorps d'intérêt transfusionnel chez le receveur), ces produits doivent être en plus compatibilisés, et les critères du phénotype beaucoup plus étendus, que l'antigène soit présent ou pas chez le donneur.

Ces recommandations de l'Afssaps encouragent, dans le cadre des allogreffes, à tenir compte des groupes érythrocytaires du donneur et du receveur, et du délai d'administration des culots érythrocytaires par rapport à la greffe, et idéalement dès la connaissance du statut ABO du donneur potentiel [5, 17]. Le principe consiste à ne pas transfuser d'hématies possédant un antigène ABO reconnu à la fois par les anticorps du donneur et/ou du receveur (respect de la compatibilité donneur/receveur de CSH). Il apparaît nécessaire également de transfuser en produit RH1-, tous les patients RH1-, à l'exception des cas où le donneur et le receveur sont RH1 (idem pour le Kell). Les mêmes consignes s'appliquent pour les autres antigènes du système Rhésus. Dans la pratique, de manière préventive, on tend à respecter le phénotype donneur/receveur chaque fois que c'est possible. Dans le cas où il n'est pas possible de respecter ce principe, la compatibilité avec le donneur est exigée, sauf dans le cas où un anticorps spécifique, dirigé contre un antigène érythrocytaire du donneur, est présent chez le receveur.

Les conséquences d'une incompatibilité ABO initiale entre donneur et receveur peuvent consister en la survenue d'une réaction transfusionnelle aiguë, se traduisant par une hémolyse importante en relation avec les anticorps antiérythrocytaires du receveur. Elles peuvent aussi résulter en une hémolyse retardée, à Coombs direct positif, faisant intervenir les anticorps produits par les lymphocytes du donneur, plutôt qu'un transfert passif des anticorps de ce dernier au moment de l'injection du greffon de CSH. Dans d'autres cas, cette incompatibilité peut entraîner une reconstitution érythrocytaire médiocre à l'origine d'une érythroblastopénie [18]. C'est dans ce même ordre d'idée que les recommandations du *National Marrow Donor Program* mettent l'accent sur la nécessité de réaliser, dès le premier prélèvement de CSH autologues et lors de chaque prélèvement allogénique, la détermination

du groupe sanguin et du phénotype RH dans le but de réduire les risques en relation avec des erreurs humaines à l'origine d'accidents hémolytiques liés à l'existence d'une incompatibilité ABO [12].

## Utilisation des plaquettes

La transfusion de plaquettes ABO compatibles est recommandée pour prévenir les épisodes transfusionnels plaquettaires inefficaces, qualifiés à tort d'états réfractaires aux transfusions plaquettaires [5, 19]. De même, si un anticorps anti-HLA est présent chez le receveur de CSH, le respect de cet anticorps au cours des transfusions de produits labiles est obligatoire [5, 19]. Quant au type de plaquettes (aphérèse mono-donneur *versus* plaquettes issues de concentrés plaquettaires), aucune étude n'a démontré une majoration du risque d'allo-immunisation quand les mélanges de concentrés plaquettaires étaient utilisés [9].

## Utilisation de granulocytes

Le recours aux perfusions de granulocytes revêt un caractère anecdotique du fait des grands progrès enregistrés dans les traitements anti-infectieux et ne nécessite pas que l'on s'y attarde. En France, l'irradiation des concentrés de granulocytes est obligatoire pour les mêmes motifs évoqués lors de l'utilisation des autres produits labiles et ce, quel que soit le degré d'immunocompétence du receveur [5].

## Utilisation de plasma

La rare indication de l'utilisation des perfusions de plasma à l'issue d'une greffe de CSH reste les microangiopathies thrombotiques (MAT). Le traitement par plasma, dans ce contexte particulier, reste cependant décevant en comparaison avec l'efficacité remarquable de ce traitement dans le purpura thrombotique thrombocytopenique. La raison la plus probable est que l'activité de la métalloprotéase, ADAMTS13, est le plus souvent normale ou discrètement diminuée dans ce type de MAT, le mécanisme physiopathologique majeur semblant faire intervenir des lésions endothéliales diffuses et importantes, parfois dans le cadre d'une GVH ou d'une infection [20]. D'autres approches thérapeutiques comportant l'utilisation de défibrotide (acide nucléotidique simple brin) peuvent également être proposées [21]. De nombreuses équipes, comme le groupe de l'Oklahoma, qui a une des plus grandes expériences dans ce domaine, recommandent avant tout le traitement d'un éventuel facteur déclenchant, ce qui inclut, dans la mesure du possible, l'arrêt des médicaments potentiellement impliqués.

En cas de diagnostic évident de MAT, l'attitude la plus préconisée est de réaliser trois à quatre échanges plasmatiques (ou des perfusions de plasma à forte dose 20 à 30 mL/kg/jour

durant trois à quatre jours), et de suspendre ce traitement en cas d'inefficacité. Lorsque cela devient nécessaire, la règle, en matière de transfusion de plasma, impose le respect du phénotype ABO et consiste donc à ne pas transfuser de plasma contenant des anticorps reconnaissant les antigènes portés par les hématies du donneur et du receveur. La plus grande vigilance est recommandée quand il y a eu incompatibilité ABO initiale entre donneur et receveur, et la plus grande prudence est nécessaire du fait du risque de TRALI (*Transfusion Related Acute Lung Injury*) chez ces patients.

### **Transfusion après injection des lymphocytes du donneur**

Cette procédure obéit aux mêmes règles de prévention et de sécurité transfusionnelle que celles qui sont définies pour l'utilisation des cellules souches allogéniques. Le problème principal est représenté par les difficultés de déterminer le statut ABO-RH du patient autour de la période qui précède l'injection, car ce dernier peut alors présenter soit une reconstitution érythrocytaire autologue, soit la présence d'une population mixte dans les situations de chimérisme hématopoïétique mixte et justifiant le respect des consignes transfusionnelles qui peuvent redevenir identiques à celles appliquées dans la période allant de la sélection du donneur à la constatation d'une reconstitution érythrocytaire allogénique au décours de la greffe, lesquelles consignes doivent tenir compte des caractéristiques immunohématologiques du donneur et du receveur.

## **Greffe et transfusion : la situation peut être compliquée**

### **Influence du passé transfusionnel du patient sur le devenir post greffe**

Une relation a été établie entre le passé transfusionnel du patient allogreffé, le type de traitement administré en prévention de la GVH, ainsi que le type de conditionnement utilisé et le risque de mortalité augmenté. Des travaux anciens ont montré, sur une population de patients greffés avec des donneurs apparentés pour une aplasie médullaire, une incidence élevée de non-prise de greffe chez les patients ayant reçu plus de quarante unités de concentrés érythrocytaires [22]. D'autres équipes ont identifié, comme facteurs de risque principaux dans la survenue d'hémolyse en cas d'incompatibilité ABO entre donneur et receveur, les schémas de prévention de la GVH comportant la ciclosporine mais non le méthotrexate, les titres élevés d'anticorps chez le donneur, ainsi que l'utilisation de concentrés érythrocytaires ABO compatibles avec le receveur, mais ABO incompatibles avec le donneur [17, 22, 23]. Le méthotrexate, utilisé dans le cadre de la prévention de la GVH, inhiberait la production d'anticorps, via son action antilymphocytes B [23], et réduirait ainsi le risque d'hémolyse. Ces données tradui-

sent l'importance du type de passé transfusionnel dans une greffe et encouragent au respect précoce des consignes transfusionnelles.

### **Choix de la source de greffon et consommation de produits labiles postgreffe**

L'utilisation de greffons issus du sang offrirait un avantage en termes de délai de récupération hématologique, donc de réduction de la consommation en PSL, mais si l'on s'intéresse à la question sur un plan purement transfusionnel, peu de travaux comportant de gros effectifs en matière d'allogreffe sont disponibles pour répondre à la question relative à la consommation des produits labiles au moment de la greffe et d'un point de vue pharmaco-économique [24]. Les travaux disponibles peuvent faire l'objet de controverses, mais ils confirment à la fois dans les contextes de greffes de CSH autologues et allogéniques, une réduction des besoins transfusionnels avec les CSH du sang périphérique [25]. La réponse relative au choix préférentiel d'un greffon issu de cellules du sang périphérique semble être plus formelle pour les intensifications de chimiothérapie, puisque les CSH du sang constituent actuellement la source principale des greffons autologues et sont à l'origine d'une réduction significative de la consommation de PSL au cours de ces procédures [1, 26].

### **Compatibilité ABO entre donneur et receveur de cellules souches hématopoïétiques**

Il est important de connaître ces rapports, car ils commandent des adaptations des procédés utilisés au laboratoire de thérapie cellulaire, et peuvent parfois influencer sur le choix du donneur. De plus, le groupe sanguin peut changer après une greffe de CSH.

#### *Incompatibilité ABO majeure*

L'incompatibilité majeure (20-25 %) se définit par l'existence d'anticorps naturels dans le système ABO du receveur reconnaissant un antigène érythrocytaire A ou B du donneur, en d'autres termes des globules rouges du donneur incompatibles avec le plasma du receveur (receveur O greffé avec les CSH d'un donneur A ou B) [6, 27, 28]. Si la source de greffon est sanguine, les technologies actuelles d'aphérèse permettent en général de réduire considérablement l'hématocrite final des produits de cytophérèse à moins de 4 %, voire aux alentours de 2 % quand le contexte de greffe l'exige. S'il s'agit d'un greffon de CSH d'origine médullaire caractérisé par une teneur importante en globules rouges pouvant atteindre, si l'on raisonne en termes d'hématocrite, des valeurs proches de celles observées dans un concentré érythrocytaire, la règle consiste à désérythrocyter pour parvenir à une quantité résiduelle de globules rouges inférieure à 15-20 mL. On a recours, pour cela, aux techniques de centrifugation, de



sédimentation ou par gradient de densité, au prix d'une perte potentielle dans la richesse du greffon en CSH. La perfusion lente du greffon est la règle, sous couvert de l'administration de corticoïdes et d'une bonne diurèse.

#### *Incompatibilité ABO mineure*

L'incompatibilité mineure (20-25 %) correspond à la présence d'anticorps du donneur reconnaissant un antigène érythrocytaire du receveur, ou plus simplement le plasma d'un donneur incompatible avec les antigènes érythrocytaires du receveur (receveur A greffé avec des CSH d'un donneur O). Ces anticorps sont produits par les lymphocytes immunocompétents issus du greffon allogénique. Si l'origine du greffon est médullaire, la déplasmatisation est la règle, mais le risque est fonction du titre des anticorps. Les mêmes manipulations pratiquées dans le cadre des incompatibilités majeures peuvent être en outre nécessaires. Les produits de cytophèreses sont normalement déjà appauvris en plasma et sont donc davantage prêts à l'emploi.

#### *Incompatibilité ABO mixte*

L'incompatibilité mixte ou bidirectionnelle (5 %) regroupe à la fois les deux types d'incompatibilité majeure et mineure (receveur A et donneur B, ou vice-versa) ; elle impose la déplétion en globules rouges et en plasma, si la source du greffon est médullaire. La tâche est grandement facilitée quand la source du greffon est issue de CSH périphériques. Certaines équipes administrent des concentrés érythrocytaires de groupe O, dès que les services de délivrance ont la connaissance de l'existence d'une éventuelle incompatibilité ABO entre le donneur potentiel et le receveur dans les situations allogéniques en prévision des risques immuno-hématologiques encourus dans de telles situations [6, 7].

#### *Chimérisme érythrocytaire*

Spécifique des allogreffes de CSH, son incidence varie en fonction de l'existence ou non d'une incompatibilité ABO entre donneur et receveur avant la greffe. La présence de ce chimérisme peut générer un aspect de double population érythrocytaire lors de la détermination du phénotype ABO à l'issue de la greffe, se traduisant par la présence de globules rouges à la fois du donneur et du receveur. La constatation d'un chimérisme érythrocytaire mixte peut précéder la rechute et être le témoin de la non-prise de greffe [23, 29]. La prise en charge du chimérisme érythrocytaire peut être utile pour dépister, outre les évolutions qui viennent d'être évoquées, le moment opportun pour autoriser l'utilisation de produits labiles compatibles avec le phénotype ABO du donneur.

#### *Conséquences de l'incompatibilité ABO sur le résultat de la greffe*

L'impact de l'existence d'une incompatibilité ABO sur le devenir d'une greffe a été étudié dans les régimes comportant les conditionnements myéloablatifs ainsi que dans les conditionnements atténués en termes de survenue d'érythroblastopé-

nies (15-20 %) [28]. L'incompatibilité ABO est à l'origine du retard dans la reconstitution hématologique à la fois mégacaryocytaire et granuleuse [18]. On soupçonne l'incompatibilité ABO, en outre, de provoquer une augmentation de l'incidence de la mortalité liée à la survenue d'une GVH [28]. Ces études et les controverses qu'elles suscitent sont abordées dans l'article de Worel [27]. Les conséquences controversées de l'impact négatif sur la survie globale des allogreffés en présence d'une incompatibilité affectant, par exemple, l'antigène D, ou l'efficacité de l'injection de lymphocytes du donneur dans la gestion des complications secondaires à l'existence d'une incompatibilité ABO, appellent la réalisation d'études prospectives pour mieux répondre aux questions et comprendre le mécanisme des complications immunologiques et non immunologiques que cet état engendre à court et à long terme, et les limites des traitements proposés [7, 27]. Toutefois, compte tenu de la fréquence des incompatibilités ABO, sa présence avant la greffe ne peut constituer un critère de non-sélection d'un donneur considéré comme unique au vu des compatibilités HLA.

## **Conclusion**

L'aspect transfusionnel relatif à la prise en charge du patient candidat ou ayant reçu une greffe de CSH incite donc à considérer des facteurs qui dépendent à la fois du patient, du couple receveur/donneur dans le cadre d'une allogreffe, et impose le respect et la poursuite des consignes discutées auparavant. Les transfusions interviennent dans un contexte de majoration de l'immunosuppression secondaire à la chimiothérapie de conditionnement et de majoration des besoins transfusionnels.

Un suivi transfusionnel adéquat est obligatoire avant, pendant et au décours de la greffe. La connaissance des complications résultant de l'utilisation de produits ne réunissant pas les critères de transformation et de qualification requis pour les produits labiles permet dorénavant d'établir des consignes strictes pour les patients greffés, en particulier pour les allogreffés. La mise en place de ces consignes suppose l'élaboration de documents fiables par les services d'immuno-hématologie au sein des laboratoires réalisant de tels examens, la diffusion de ces informations aux centres concernés par la prise en charge du patient, sans oublier le patient lui-même. Il apparaît d'ailleurs que le niveau d'expérience d'une institution gérant la prise en charge des greffes contribue de façon significative à la réduction de la mortalité à cent jours et à l'amélioration de la survie sans maladie [30]. Il est par ailleurs intéressant de considérer l'impact des incompatibilités ABO entre donneur et receveur, celui de l'utilisation des plaquettes mono-donneurs issus d'aphérèse, et celui apporté par les nouvelles technologies transfusionnelles (englobant les solutions de conservation, les procédures d'atténuation d'agents pathogènes) sur le devenir des greffés. De même,

il devient nécessaire d'étudier la reconstitution immunologique des patients greffés pour répondre aux questions relatives à la durée de la poursuite des consignes transfusionnelles strictes concernant la prévention du CMV à distance de la greffe, ou la survenue de GVH post-transfusionnelle en cas d'utilisation de produits labiles non irradiés. On retiendra qu'il faut :

- transmettre précocement les informations cliniques et immuno-hématologiques entre les centres greffeurs et les établissements de délivrance des produits labiles, avant la réalisation de la greffe, pour prévenir les conséquences de l'incompatibilité ABO entre donneur et receveur ;
- établir précocement les consignes transfusionnelles et les adapter à chaque étape de l'évolution du patient ;
- tenir compte du degré d'immunosuppression du patient pour proposer des produits labiles irradiés ;
- préserver les patients CMV négatifs à risque de développer une infection à CMV en administrant des produits leucoréduits et CMV négatifs ;
- respecter le phénotype ABO, RH, Kell, et adapter les consignes transfusionnelles en fonction du statut ABO du couple donneur-receveur, en surveillant le chimérisme érythrocytaire. ■

## RÉFÉRENCES

1. 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.
2. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell Transplantation at 50. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1472-5.
3. François A, Andreu G, Bierling P. Comment évolue la prescription des produits sanguins ? *Rev Prat* 2009 ; 59 : 79-85.
4. Nevo S, Vogelsang GB. Acute bleeding complications in patients after bone marrow transplantation. *Curr Opin Hematol* 2001 ; 8 : 319-25.
5. Afssaps. Transfusions de globules rouges homologues-plaquettes-granulocytes-plasma frais congelé: produits, indications, alternatives. Recommandations. <http://afssaps.sante.fr/htm/5/rbp/tpf.htm>
6. Rowley SD. Hematopoietic stem cell transplantation between red cell incompatible donor-recipient pairs. *Bone Marrow Transplant* 2001 ; 28 : 315-21.
7. Gajewski JL, Johnson WV, Gerald Sandler, Sayegh A, Klumpp TR. A review of transfusion practice before, during and after hematopoietic progenitor cell transplantation. *Blood* 2008 ; 112 : 3036-47.
8. Barrett J. Improving outcome of allogeneic stem cell transplantation by immunomodulation of the early post-transplant environment. *Curr Opin Immunol* 2006 ; 18 : 592-8.
9. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 1861-9.
10. Williamson LM. British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force: guidelines on gamma irradiation of blood components for the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfus Med* 1996 ; 6 : 261-71.
11. Lee TH, Paglieroni T, Ohto H, Holland PV, Busch MP. Survival of donor leukocyte subpopulations in immunocompetent transfusion recipients: frequent long-term microchimerism in severe trauma patients. *Blood* 1999 ; 93 : 3127-39.
12. National Marrow Donor Program. Standards, 19<sup>th</sup> ed. June 23, 2004. [http://www.marrow.org/ABOUT/Providing\\_Hope/NMDP\\_Network/Maintaining\\_NMDP\\_Standards/index.html](http://www.marrow.org/ABOUT/Providing_Hope/NMDP_Network/Maintaining_NMDP_Standards/index.html)
13. Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia JA. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplants: current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003 ; 9 : 543-58.
14. Dykewicz CA. Centers for Disease Control and Prevention (US); Infectious Diseases Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 139-44.
15. Vamvakas EC. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev* 2005 ; 19 : 181-99.
16. Schonewille H, van de Watering LM, Brand A. Additional red blood cell alloantibodies after blood transfusions in a nonhematologic alloimmunized patient cohort: is it time to take precautionary measures? *Transfusion* 2006 ; 46 : 630-5.
17. Lapiere V, Kuentz M, Tiberghien P. Allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation: guidelines for red blood cell immuno-hematological assessment and transfusion practice. Société Française de Greffe de Moelle. *Bone Marrow Transplant* 2000 ; 25 : 507-12.
18. Malfuson JV, Hicheri Y, Bonin P, et al. ABO incompatibility and non myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Transfus Clin Biol* 2007 ; 14 : 327-33.
19. Dzik S. How I do it: platelet support for refractory patients. *Transfusion* 2007 ; 47 : 374-8.
20. Coppo P, Veyradier A, Frémeaux-Bacchi V, et al., pour le Réseau d'Étude des Microangiopathies Thrombotiques. Purpura thrombotique thrombocytopenique et autres syndromes de microangiopathie thrombotique. In: *Traité des maladies et syndromes systémiques*. 5<sup>e</sup> éd. Paris : Flammarion, 2008 : 1059-76.
21. Corti P, Uderzo C, Tagliabue A, et al. Defibrotide as a promising treatment for thrombotic thrombocytopenic purpura in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002 ; 29 : 542-3.
22. Champlin RE, Horowitz MM, van Bekkum DW, et al. Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. *Blood* 1989 ; 73 : 606-13.
23. Gajewski JL, Petz LD, Calhoun L, et al. Hemolysis of transfused group O red blood cells in minor ABO-incompatible unrelated-donor bone marrow transplants in patients receiving cyclosporine without post transplant methotrexate. *Blood* 1992 ; 79 : 3076-85.
24. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 175-81.
25. Bernstein SH, Nademanee AP, Vose JM, et al. A multicenter study of platelet recovery and utilization in patients after myeloablative therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 1998 ; 91 : 3509-17.
26. Hartmann O, Le Corroller AG, Blaise D, et al. Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas: hematologic recovery and costs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 600-7.

27. Worel N, Kalhs P. ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2008 ; 93 : 1605-7.

28. Kimura F, Sato K, Kobayashi S, *et al.* Japan Marrow Donor Program. Impact of ABO-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program. *Haematologica* 2008 ; 93 : 1686-93.

29. Khan F, Agarwal A, Agrawal S. Significance of chimerism in hematopoietic stem cell transplantation: new variations on an old theme. *Bone Marrow Transplant* 2004 ; 34 : 1-12.

30. Loberiza Jr FR, Zhang MJ, Lee SJ, *et al.* Association of transplant center and physician factors on mortality after hematopoietic stem cell transplantation in the United States. *Blood* 2005 ; 105 : 2979-87.

▶ Retrouvez les articles  
Ahead of Print de votre revue  
sur [www.hematologie.fr](http://www.hematologie.fr)

