

Modélisation de la désimmunisation de patients en hyperimmunité et en attente de greffe

Matthias MAZET, Enzo VIGNAUD, Kento OKADO, Léonie BREUZA

2025-04-09

Contents

<i>Contexte</i>	2
<i>Méthodes</i>	3
<i>Données</i>	3
<i>Protocole</i>	4
<i>Résultats</i>	5
<i>Bibliographie</i>	6

Contexte

L'insuffisance rénale chronique est un problème de santé publique majeur (1). En France, en 2021, 93 084 patients nécessitaient un moyen de suppléance rénale : 51 662 par dialyse et 41 422 par transplantation rénale (TR) (2). Hors, La greffe d'un rein montre encore aujourd'hui un certain taux d'échec, avec une probabilité de rejet du greffon de 10-20% durant l'année suivant l'opération (3).

De nombreux freins contribuent à cette probabilité de rejet. Parmi eux, l'immunisation anti-HLA (Human Leukocyte Antigen), secondaire à une transplantation antérieure, une transfusion ou une grossesse, correspond à l'apparition chez le receveur potentiel d'anticorps anti-HLA dirigés contre le HLA de donneurs potentiels (4). Ces anticorps favorisent l'augmentation du Taux de Greffon Incompatible (TGI) du receveur, ce taux correspondant au pourcentage de reins proposés en France sur les cinq années précédentes que le système immunitaire du patient rejetterait. Les patients pour qui ce TGI dépasse les 80% sont qualifiés d'hyperimmunisés.

Les patients hyperimmunisés restent en dialyse en moyenne 35 mois plus tard que les autres patients, ce qui représente un surcoût moyen de 233 000 € pour l'hémodialyse pour un seul patient (2). Pour ceux ayant un TGI de 100%, ils sont dits pratiquement non accessibles à la greffe car possédant des anticorps dirigés contre 100% des reins proposés en France les 5 années précédentes.

Différentes options existent pour améliorer l'accessibilité à la TR chez ces patients hyperimmunisés. Parmi ces options, la désimmunisation vise à retirer plus ou moins durablement les anticorps anti-HLA chez les patients en attente de greffe afin de diminuer leur TGI et donc augmenter le nombre de donneurs potentiels (5). Hors, cette procédure est encore relativement expérimentale et les protocoles décrits varient dans la littérature (6).

Dans la majorité des cas, la désimmunisation associe un protocole d'immunosuppression standard (médicaments ?) à des séances d'aphérèses dont l'objectif est de traiter le plasma des patients en retirant les anticorps (et notamment les anti-HLA). Ces séances d'aphérèses peuvent être réalisées à l'aide de différentes techniques, et notamment celle dite d'immunoabsorption (IA). Cette technique innovante, bien que réalisée dans peu de centres de transplantation en Europe et en France (7), est celle privilégiée au CHU Grenoble-Alpes dans le protocole de désimmunisation.

Afin de pouvoir envisager une TR, les patients suivant ce genre de protocole doivent posséder une quantité d'anticorps anti-HLA significativement "*négligeable*". Cette quantité, mesurée via indicateur de fluorescence appelé Mean Fluorescence Intensity (MFI), ne doit pas dépasser le seuil des 3 000 pour Grenoble, et celui des 2 000 au niveau national (8). Si le patient remplit cette condition, un ultime test de compatibilité donneur-receveur, appelé cross match (9), est réalisé avant de lancer une procédure de greffe.

Cette étude a donc cherché à décrire et modéliser la décroissance des anticorps anti-HLA. Le système immunitaire possédant une grande variété d'anticorps anti-HLA, ces derniers ont été regroupés en deux grandes classes, classe I et classe II, afin d'alléger cette première étude. Pour chaque classe d'anticorps, l'objectif était triple : modéliser la variation des MFI avant/après séance ; modéliser la variation des MFI au cours du protocole d'IA et valider ce modèle ; simuler ce modèle afin d'anticiper le moment où un patient descend en dessous du seuil de MFI.

Nous allons donc, dans la suite de ce rapport, détailler plus en profondeur les différentes méthodes employées et résultats obtenus pour les trois points suivants : les données mises en jeu ; les statistiques descriptives effectuées ; les modèles statistiques construits. Après une discussion autour de l'étude menée, vous trouverez aussi en fin de rapport une analyse sur l'impact environnemental et sociétal de ce projet.

Il est à noter que, par manque de temps et de pertinence dans les résultats, l'étude s'est principalement portée sur les anti-HLA classe I, bien que les démarches soient les mêmes pour ceux de classe II.

Méthodes

Données

Cette étude a été réalisée à partir de données longitudinales prélevées sur dix patients hyperimmunisés en attente d'une greffe de rein au CHU Grenoble-Alpes. Les différentes variables présentent dans le jeu de données peuvent être répertoriées dans les deux tables suivantes, dont l'une recense les données relatives au patient directement, et l'autre celles relatives à la séance d'immunoabsorption.

Nom	Description	Type/Modalités
DDN	Date de naissance du patient.	Qualitative (date au format MM-JJ-AA)
Poids (kg)	Poids du patient lors de la séance.	Continue (kg)
Taille (cm)	Taille du patient lors de la séance.	Continue (cm)
Sexe	Sexe du patient.	Binaire (H/F)
Grossesses	Nombre de grossesses du patient antérieures au protocole.	Discrete (0-4 pour les femmes ; NC [Non Concerné] pour les hommes)
Greffe antérieure	Nombre de greffes de rein antérieures au protocole.	Discrete (0 ; 1 ; 2)
Type de donneur	Statut du donneur.	Qualitative (DD [Donneur Décédé] ; DV [Donneur Vivant] ; ND [Non Donné] ; NC [Non Concerné])
Transfusion Unités	Donneur ayant déjà été transfusé auparavant. ??	Binaire (Oui ; Non)
Transplantectomie	??	Discrete (ou NC [Non Concerné])
Date greffe post désimmunisation	Date de la greffe post séances d'aphérèse	(0-2 ; Non ; NC [Non Concerné])
		Qualitative (date au format MM-JJ-AA ; Non greffé)

Tab. 1 : Description des données relatives aux patients

Nom	Description	Type/Modalités
Time	Numéro du prélèvement effectué.	Qualitative (t1, t2, ..., t20)
Epitope majoritaire*	Épitope de l'anticorps principal observé.	Qualitative
Type de locus*	Locus de l'anticorps principal observé.	Qualitative
Type de Bille*	Type principal des billes utilisées dans la colonne de traitement.	Qualitative
Sérologie*	??	Qualitative
MFI*	Quantité d'anticorps anti-HLA présent dans le corps.	Continue (unité ?)
PRA CLASSE I(ou II)*	??	??
Prozone*	Présence d'un effet prozone au premier prélèvement, i.e. une saturation de la colonne de traitement.	Binaire (Oui ; Non)
Origine Immunisation*	Raison de la présence d'anticorps anti-HLA chez le patient.	Qualitative (Greffe ; Transfusion ; Conjoint)
Date séance	Date de la séance d'immunoabsorption.	Qualitative (date au format MM-JJ-AA)
Heure début (branchement)	Heure de début de la séance.	Qualitative (heure au format h:min)
Heure fin (débranchement)	Heure de fin de la séance.	Qualitative (heure au format h:min)
Durée de la séance (min)	Durée de la séance d'immunoabsorption.	Continue (min)

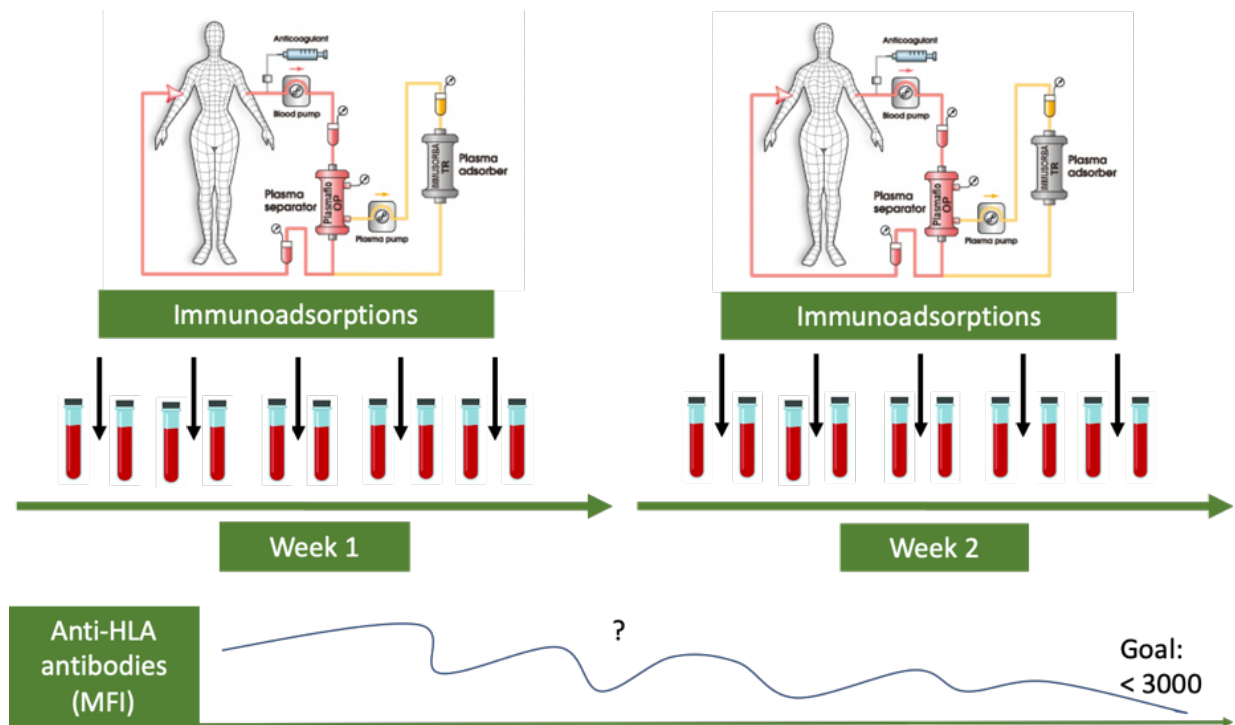
Nom	Description	Type/Modalités
Nombre d'utilisation de la colonne Monet : 0/N	Nombre de colonnes de traitement utilisées au cumul des séances Utilisation du filtre Monet sur la colonne de traitement.	Discrètes (1-12) Binaire (Oui ; Non)
Volume plasma prescrit	Volume de plasma prescrit à traiter.	Continue (mL)
Volume plasma traité	Volume de plasma réellement traité lors de la séance d'immunoabsorption.	Continue (mL)

Tab. 2 : Description des données relatives aux séances d'aphérèses

* : Variables présente pour chaque classe d'anticorps anti-HLA (Classe I et Classe II).

Protocole

Actuellement, le protocole d'immunoabsorption se répartit en dix séances de désimmunisation étalées sur 2 semaines, avec généralement un pause de deux jours le week-end. Chaque séance vise à faire baisser la quantité d'anticorps anti-HLA chez un patient en prélevant son plasma et en le traitant à l'aide d'une colonne de désimmunisation. Cette quantité est contrôlée via le Mean Fluorescence Index (MFI). À la fin du protocole, l'objectif est alors que le patient possède une valeur de MFI inférieure à 3 000, puisque les patients sont tous suivi au CHU Grenoble-



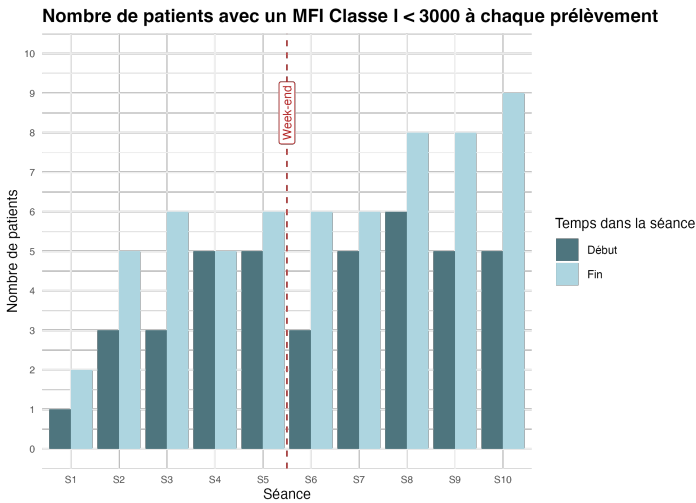
Alpes.

Fig. 1 : Schéma du protocole de désimmunisation

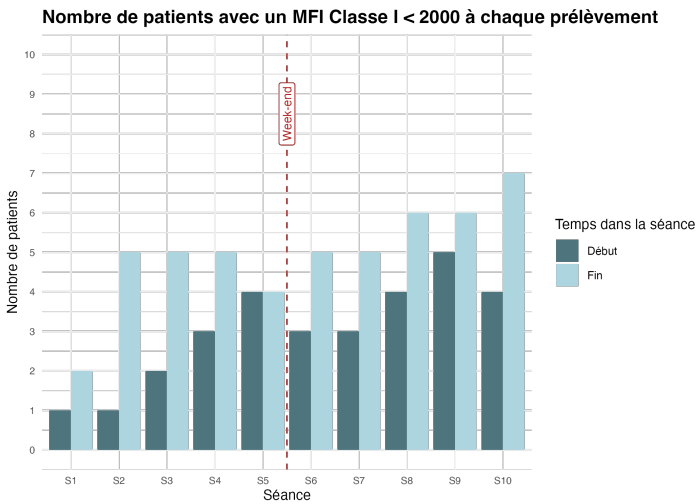
Afin de suivre l'évolution de la quantité de MFI chez un patient au cours du protocole, deux relevés sont réalisés à chaque séance d'immunoabsorption, un avant le début de la séance et un autre à la fin. Chaque patient est donc associé à vingt relevés de MFI.

Résultats

Résultats sur les seuils de MFI (+ son titre), à caler dans la partie résultats :



Patient	MFI à t1	Premier prélèvement avec MFI < 3000	Prélèvement à partir duquel le patient reste sous 3000 MFI
Patient 2	20589.0	t10	t20
Patient 3	18808.0	t10	t20
Patient 7	17596.0	t16	t20
Patient 1	17040.0	t6	t20
Patient 6	12903.0	Non atteint	Non atteint
Patient 4	11639.0	t4	t12
Patient 8	8365.5	t4	t12
Patient 5	4478.0	t3	t11
Patient 9	4345.0	t2	t2
Patient 10	1260.0	t1	t1



Patient	MFI à t1	Premier prélèvement avec MFI < 2000	Prélèvement à partir duquel le patient reste sous 2000 MFI
Patient 2	20589.0	Non atteint	Non atteint
Patient 3	18808.0	Non atteint	Non atteint
Patient 7	17596.0	t20	t20
Patient 1	17040.0	t16	t20
Patient 6	12903.0	Non atteint	Non atteint
Patient 4	11639.0	t4	t14
Patient 8	8365.5	t4	t20
Patient 5	4478.0	t4	t11
Patient 9	4345.0	t2	t4
Patient 10	1260.0	t1	t1

Fig. x : Résultats des franchissements de seuils par patient

Bibliographie

1. Andrassy KM. Commentaire sur "KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease". 2013;
2. "Réseau épidémiologie, information, néphrologie - rapport annuel 2022". 2022;
3. Affentranger M. "La science face au manque d'organes". 2020;
4. Jackson JK et al. "How do highly sensitized patients get kidney transplants in the united states?". 2020;
5. Malvezzi P et al. "Desensitization in the setting of HLA-incompatible kidney transplant". 2018;
6. Marfo K et al. "Desensitization protocols and their outcome". 2011;
7. WF C. "Plasma exchange for renal disease: Evidence and use 2011". 2012;
8. "Modélisation de la desimmunisation de patients en attente de greffe".
9. Patel R et al. "Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation". 1969;