

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

Matthias MAZET, Enzo VIGNAUD, Kento OKADO

2025-04-11

## **Contents**

<i>Contexte</i> => Modifié	<b>2</b>
<i>Méthodes</i>	<b>2</b>
<i>Données</i> => Modifié . . . . .	2
<i>Protocole</i> => Modifié . . . . .	4
<i>Analyses descriptives</i> => Modifié . . . . .	5
<b>Résultats</b>	<b>5</b>
<i>Analyses descriptives</i> . . . . .	5
<i>Bibliographie</i>	<b>10</b>

## Contexte => Modifié

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 nouveau rein greffé de 10-20% durant l'année suivant l'opération (3).

De nombreux facteurs contribuent à cette probabilité de rejet. Parmi eux, l'immunisation anti-HLA du patient (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 rejeterait. 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 (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 via des 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 type de protocole doivent posséder une quantité d'anticorps anti-HLA significativement "négligeable". Cette quantité, mesurée via un indicateur de fluorescence appelé Mean Fluorescence Intensity (MFI), ne doit pas dépasser le seuil des 3 000 pour Grenoble, une valeur fixée et utilisée comme référence sur le site ???. Cette valeur de MFI est fixée à 2000 au niveau national. Si le patient remplit cette condition, un ultime test de compatibilité donneur-receveur, appelé cross match (8), 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 : étudier les  $\delta_{MFI}$ , c'est-à-dire la variation de MFI mesurée au cours d'une séance d'IA (avant/après) ; modéliser la décroissance des MFI au cours du protocole d'IA et valider ce modèle ; simuler différents protocoles à partir de modèles valides afin d'anticiper le moment où un patient descend en dessous du seuil de MFI. 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.

Dans la suite de ce rapport, nous allons donc présenter les données utilisées, le protocole et les analyses prévues dans un premier temps, puis les résultats associés dans un second temps. Après une discussion autour de l'étude menée, nous détaillerons aussi en fin de rapport une analyse sur l'impact environnemental et sociétal de ce projet.

## Méthodes

### Données => Modifié

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 sont répertoriées dans les deux tables suivantes (Tab. 1)(Tab. 2), dont l'une recense les données relatives au patient directement, et l'autre celles relatives à la séance d'IA.

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.	Discrète (0-4 pour les femmes ; NC [Non Concerné] pour les hommes)
Greffe antérieure	Nombre de greffes de rein antérieures au protocole.	Discrète (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. Quantité de sang transfusé.	Binaire (Oui ; Non)
Transplantectomie	Nombre de transplantations de rein antérieures au protocole.	Discrète (ou NC [Non Concerné]) (0-2 ; Non ; NC [Non Concerné])
Date greffe post désimmunisation	Date de la greffe post séances d'IA.	Qualitative (date au format MM-JJ-AA ; Non greffé)

**Tab. 1 : Description des données relatives aux patients (qui peuvent dépendre des séances)**

Nom	Description	Type/Modalités
Time	Numéro du prélèvement effectué.	Qualitative (t1, t2, ..., t20)
Epitope majoritaire*	Épitope de l'anticorps principal observé.	Qualitative (8+7 modalités différentes)
Type de locus*	Locus de l'anticorps principal observé.	Qualitative (3+3 modalités différentes)
Type de Bille*	Type principal des billes utilisées dans la colonne de traitement.	Qualitative (9+7 modalités différentes)
Sérologique*	??	Qualitative (9+7 modalités différentes)
MFI*	Seuil d'intensité de fluorescence moyenne quantifiant les anticorps anti-HLA présent dans le corps.	Continue
PRA CLASSE I(ou II)*	Risque de rejet d'organe chez un patient (un PRA > 80% indique que le patient est sensible au rejet).	Continue (%)
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'IA.	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'IA.	Continue (min)
Nombre d'utilisation de la colonne	Nombre de colonnes de traitement utilisées au cumul des séances	Discrètes (1-12)

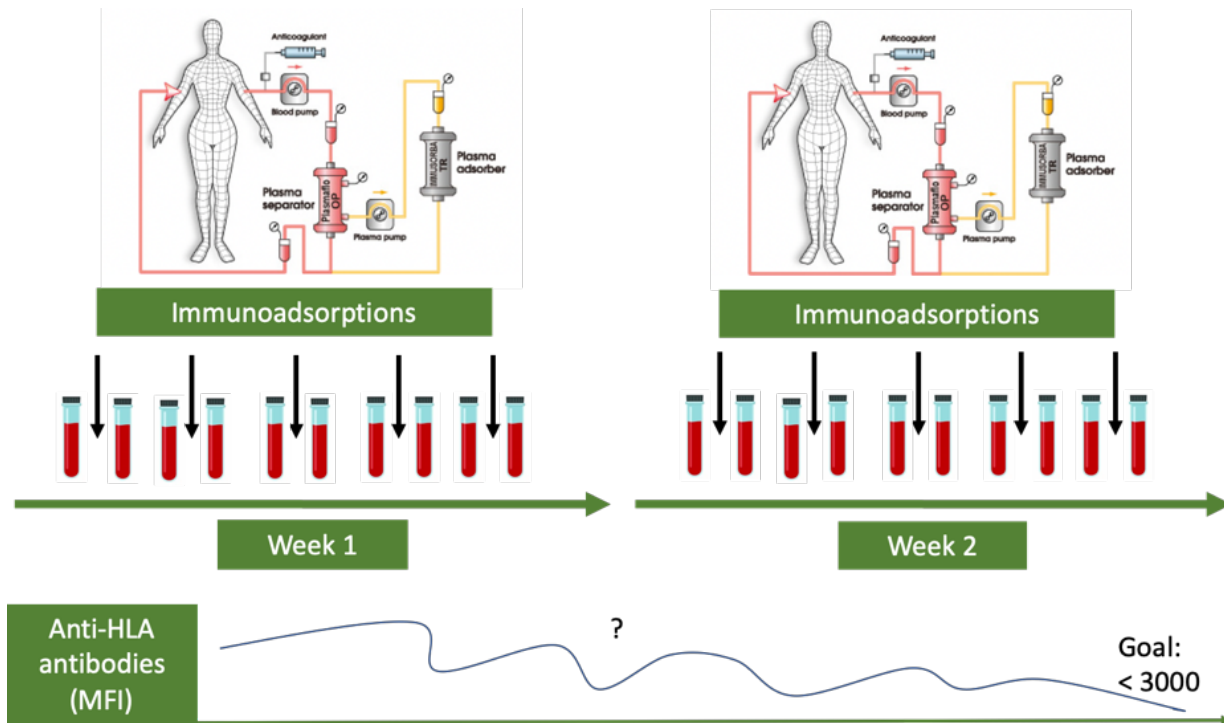
Nom	Description	Type/Modalités
Monet : O/N	Utilisation du filtre Monet sur la colonne de traitement.	Binaire (Oui ; Non)
Volume plasma prescrit	Volume de plasma prescrit à traiter.	Continue (mL)
Volume plasma traité	Volume de plasma réellement traité lors de la séance d'IA.	Continue (mL)

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

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

## Protocole => Modifié

Actuellement, le protocole d'IA se répartit en dix séances de désimmunisation étalées sur deux semaines, avec généralement une pause de deux jours le week-end (**Fig. 1**). 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 (les patients sont tous suivis au CHU Grenoble-Alpes) afin de pouvoir envisager une greffe.



**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'IA, un avant le début de la séance et un autre à la fin. Chaque patient est donc associé à vingt relevés de MFI dans le temps.

## Analyses descriptives => Modifié

*Variables d'intérêt et covariables sélectionnées à préciser dans la partie Data management.*

Après le nettoyage des données et la création de nouvelles variables, chaque variable a été analysée de manière univariée : distribution des modalités pour les variables qualitatives ; calcul de statistiques (moyenne, médiane, quartiles, écart-type) pour les variables quantitatives.

Une analyse des liens entre la variable d'intérêt (MFI Classe I ou MFI Classe II) et les autres variables à l'aide d'indicateurs de corrélation, de tests statistiques et de représentations graphiques a ensuite été menée. Ainsi, nous avons notamment étudiés les corrélations suivantes :

- les MFI selon le sexe ;
- les MFI selon les antécédents de transfusion ;
- les delta\_MFI selon la durée de séance d'IA ;
- la durée de séance selon le poids ;
- la durée de séance selon la taille ;
- calcul du nombre de séance pour obtenir un MFI < 3000 et un MFI < 2000.

## Résultats

### Analyses descriptives

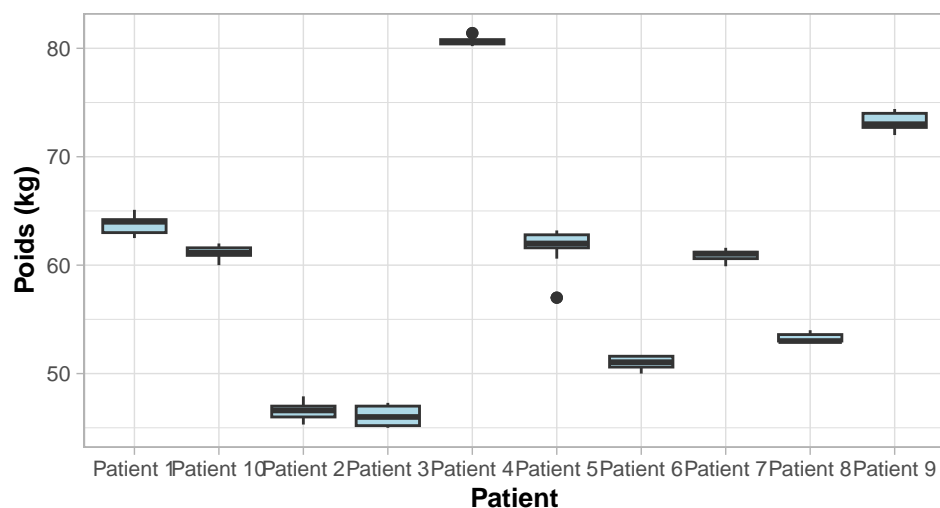


Fig. 2 : Distribution des poids mesurés sur les dix séances pour chaque patient

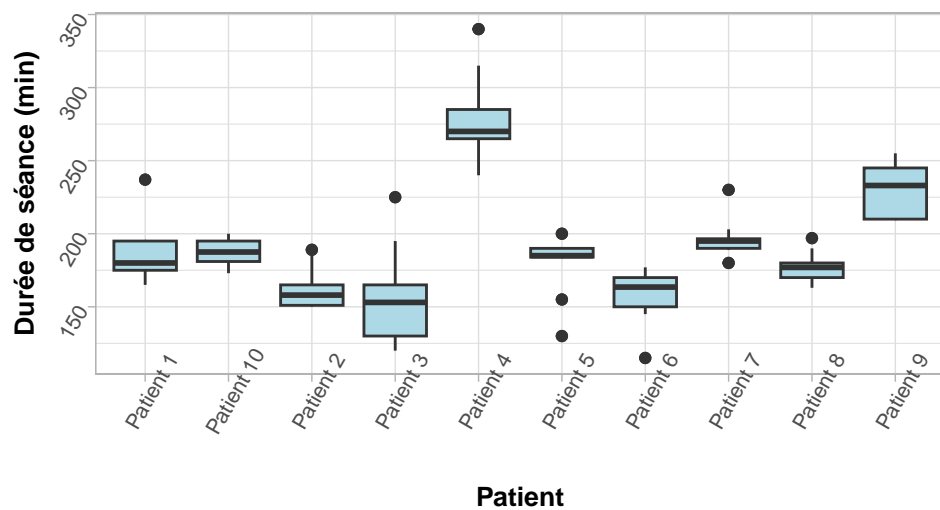


Fig. 3 : Distribution des durées de séance en fonction du patient

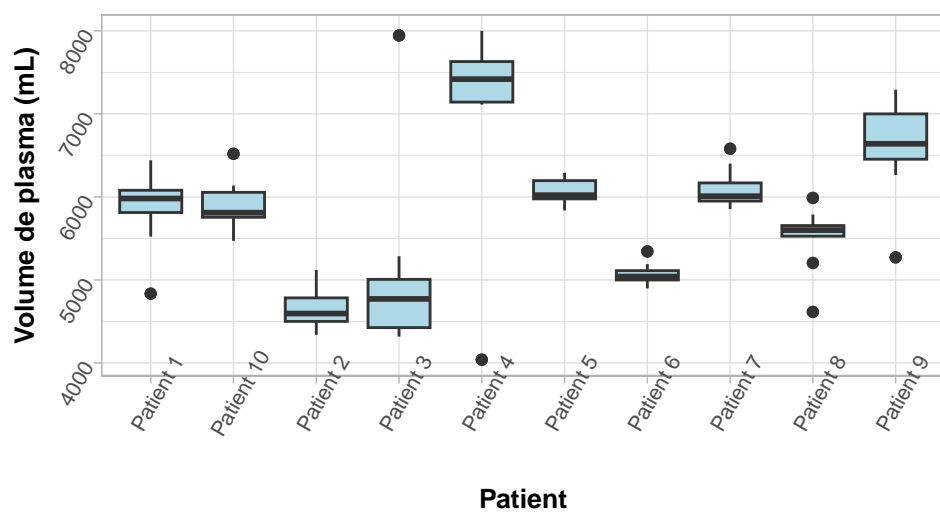


Fig. 4 : Distribution des volumes de plasma traité à chaque séance en fonction du patient

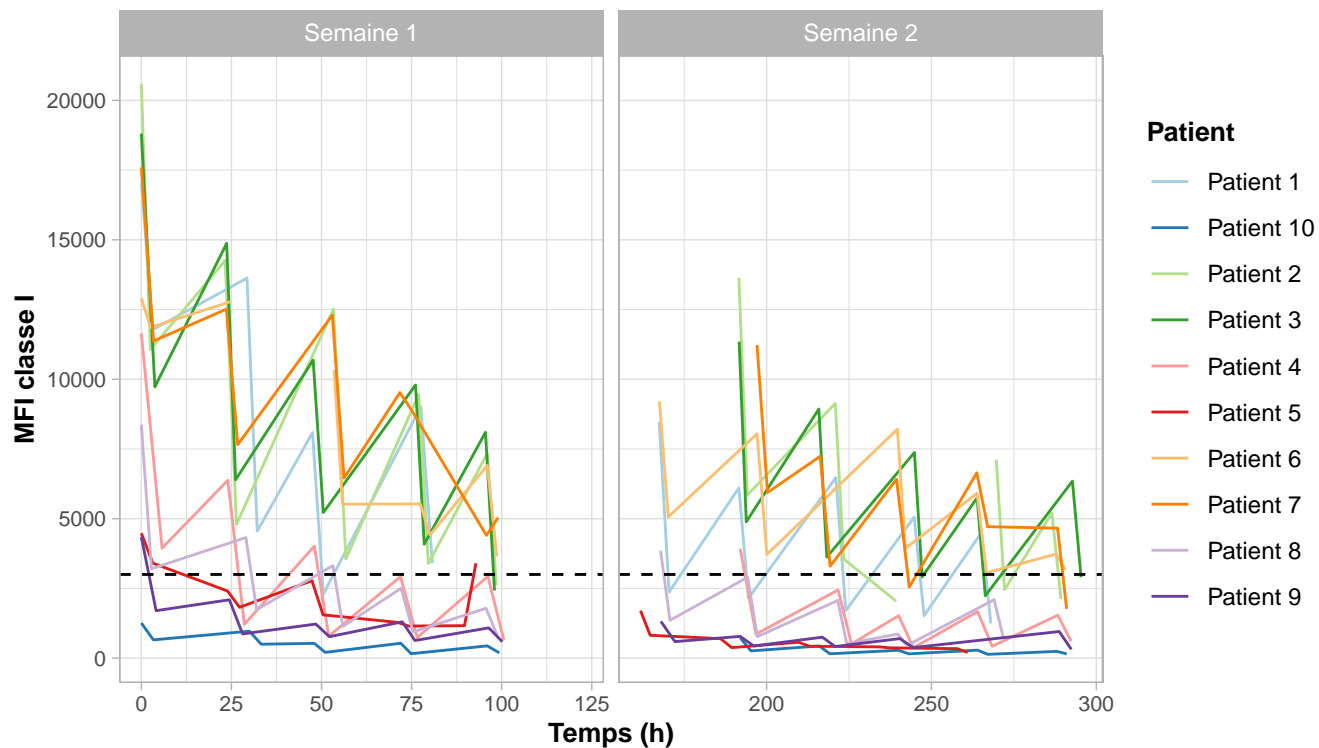


Fig. 5 : Courbes individuelles des MFI Classe I dans le temps

/!\ Impossible de mettre une légende pour le seuil des 3000 en pointillé => bien le préciser dans le texte

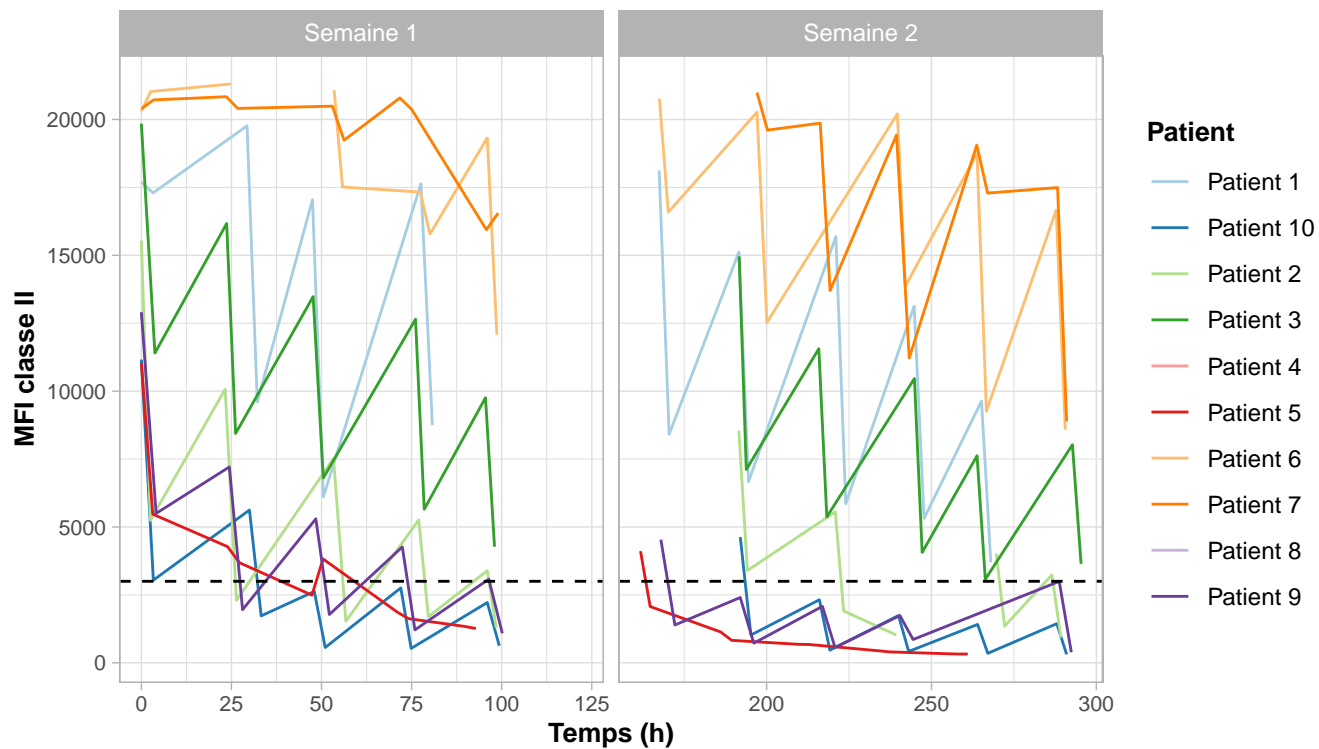


Fig. 8 : Courbes individuelles des MFI Classe I dans le temps

/!\ Impossible de mettre une légende pour le seuil des 3000 en pointillé => bien le préciser dans le texte

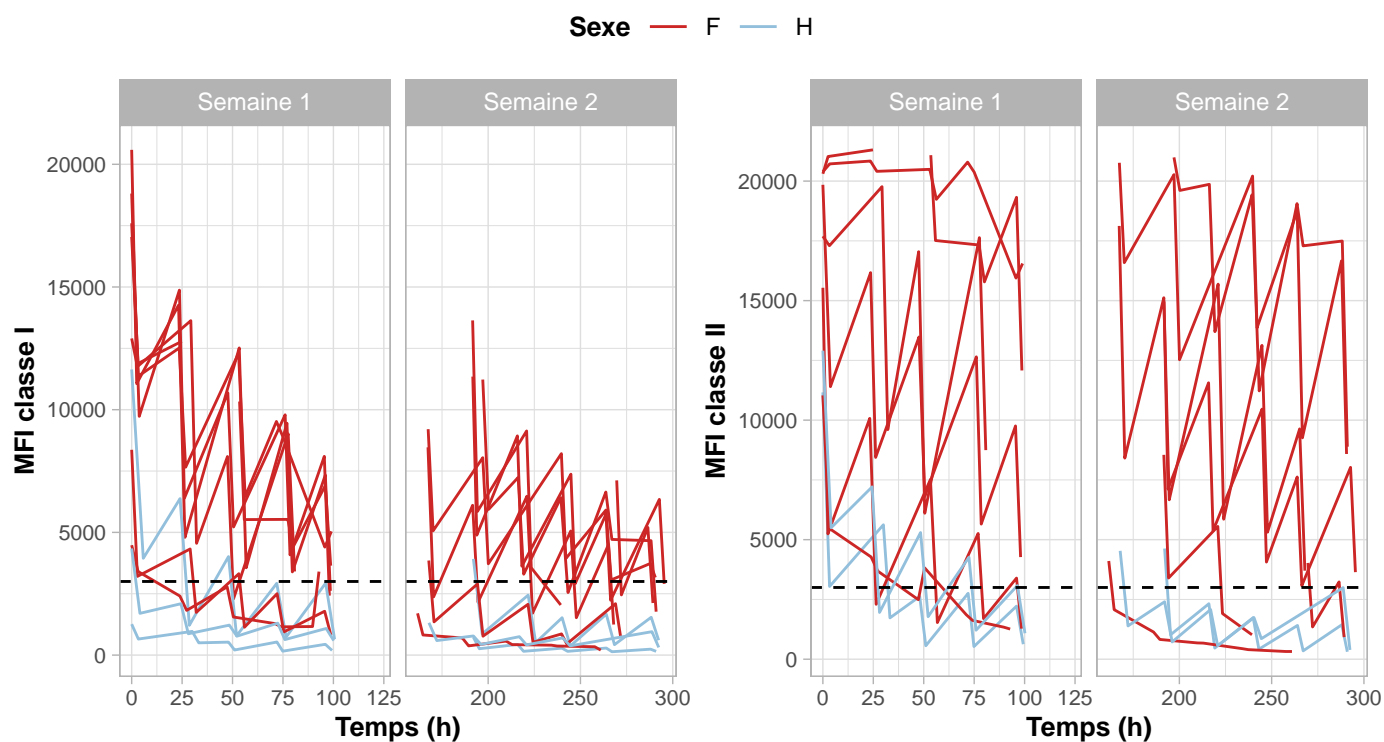


Fig. 11 : Courbes individuelles des MFI en fonction du sexe (Classe I à gauche et Classe II à droite)

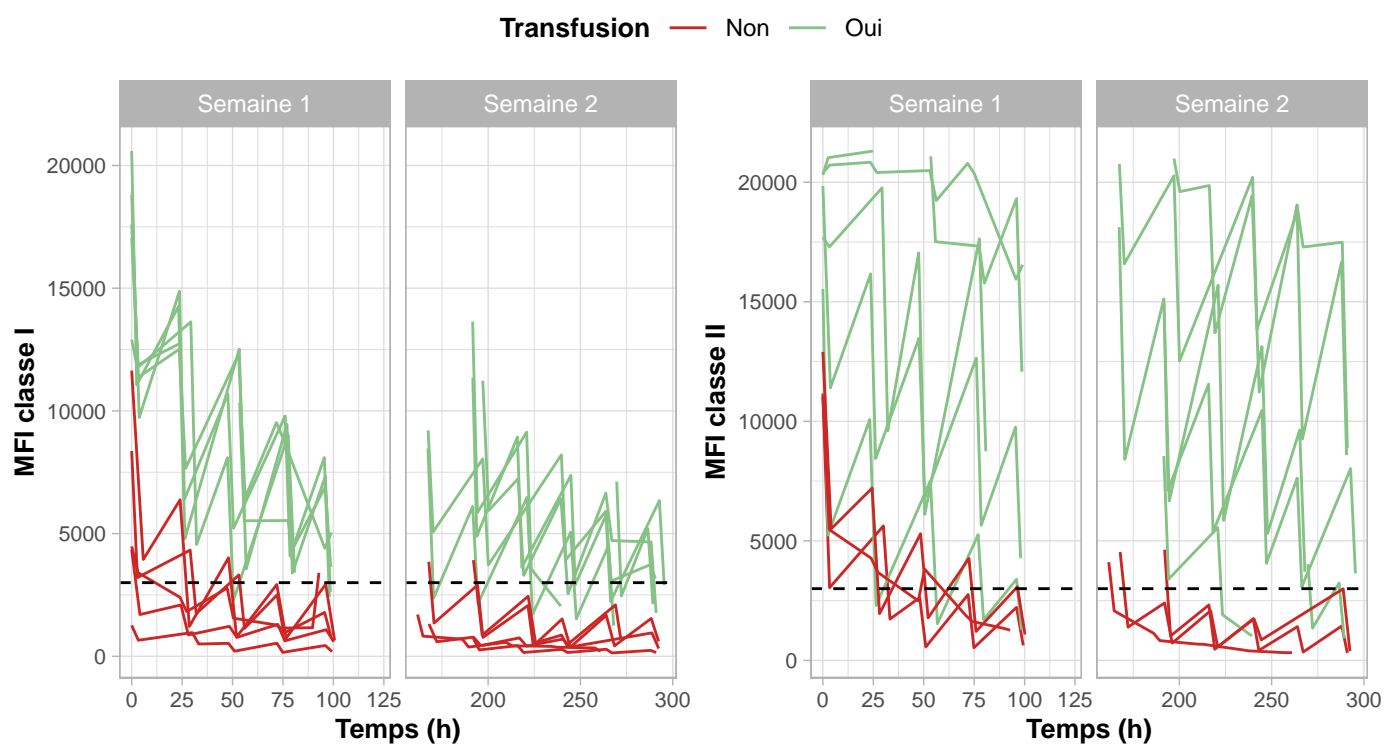


Fig. 12 : Courbes individuelles des MFI en fonction des antécédents de transfusion (Classe I à gauche et Classe II à droite)



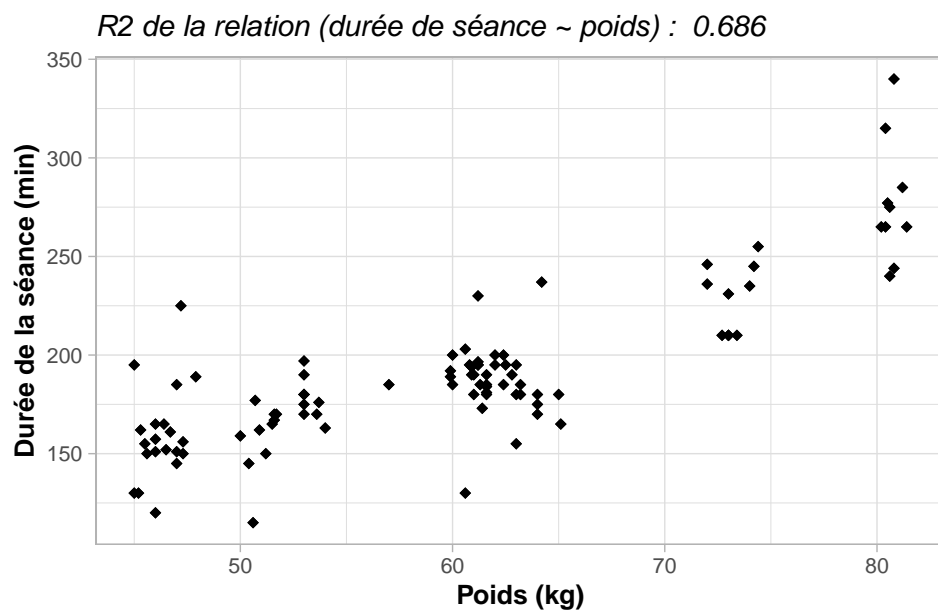


Fig. x : Évolution de la durée de la séance selon le poids du patient

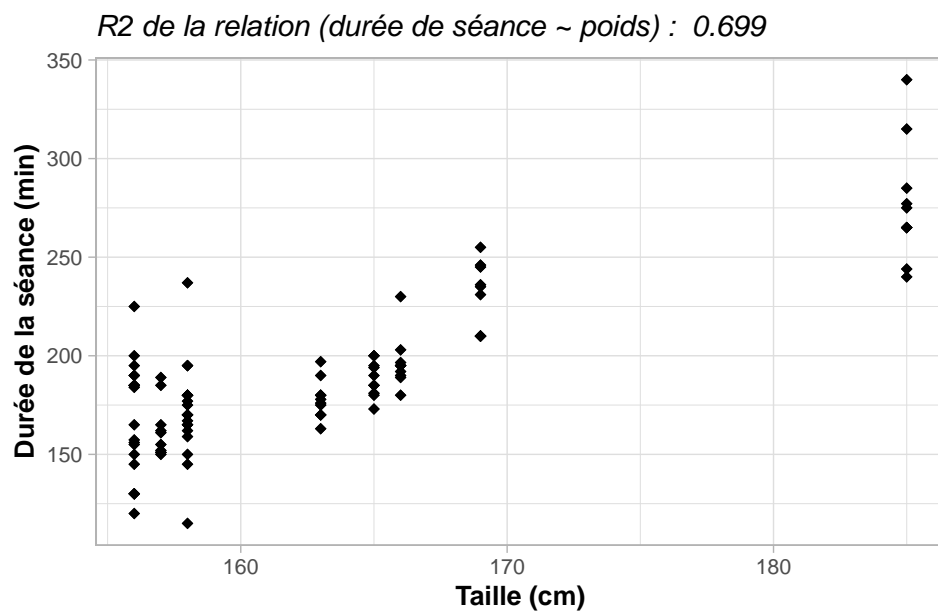


Fig. x : Évolution de la durée de la séance selon la taille du patient

Résultats sur les seuils de MFI par prélèvement :

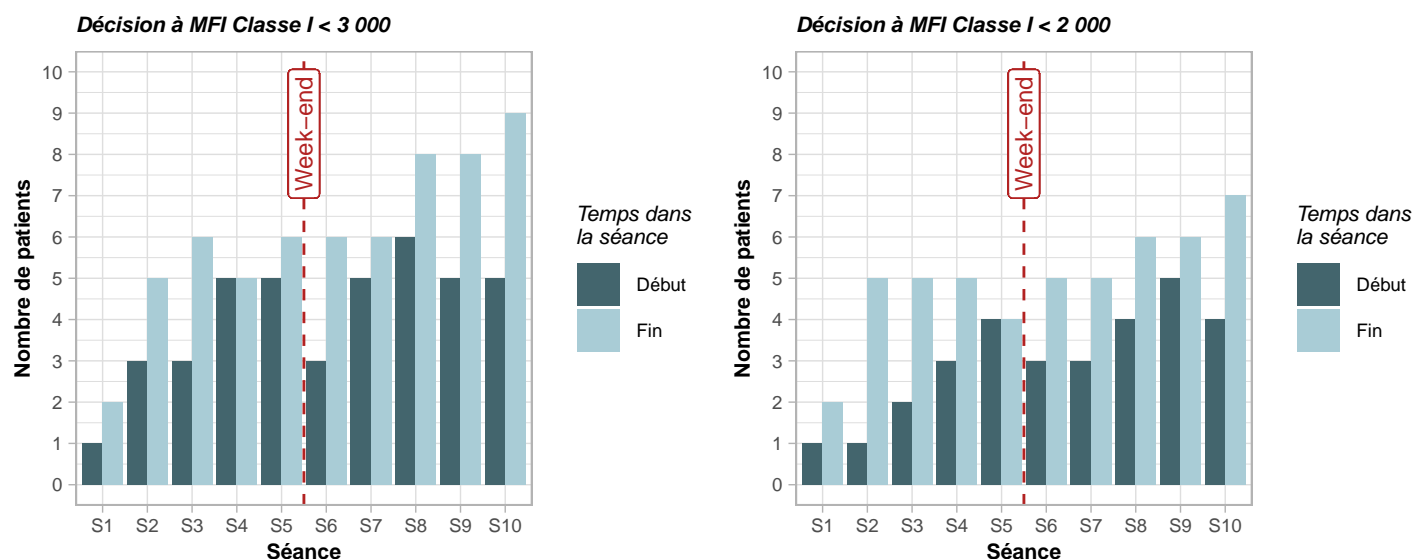


Fig. x : Nombre de patients avec un MFI Classe I < 3000 à gauche et < 2000 à droite à chaque prélèvement

Patient	MFI à t1	Premier prélèvement avec MFI < 3000	Premier prélèvement avec MFI < 2000	Séance à partir de laquelle le patient reste sous 3000 MFI	Séance à partir de laquelle le patient reste sous 2000 MFI
Patient 2	20589.0	10	Non atteint	10 (Fin de protocole)	Non atteint
Patient 3	18808.0	10	Non atteint	10 (Fin de protocole)	Non atteint
Patient 7	17596.0	16	20	10 (Fin de protocole)	10 (Fin de protocole)
Patient 1	17040.0	6	16	10 (Fin de protocole)	10 (Fin de protocole)
Patient 6	12903.0	Non atteint	Non atteint	Non atteint	Non atteint
Patient 4	11639.0	4	4	6	7
Patient 8	8365.5	4	4	6	10 (Fin de protocole)
Patient 5	4478.0	3	4	6	6
Patient 9	4345.0	2	2	1	2
Patient 10	1260.0	1	1	1	1

Tab. x : Résumé 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. Patel R et al. "Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation". 1969;