

# Spécificités d'anticorps exclues pour l'attribution (croisement acceptable d'antigènes ou CAA)

## Lignes directrices

11 septembre 2023

Public (P)

# Table des matières

Contexte	3
Sélection des patients	3
Critères pour procéder à la transplantation	4
Immunosuppression	4
Traitement d'induction	4
Traitement d'entretien	5
Traitement des épisodes de rejet	5
Rejet médié par les anticorps (AMR)	5
Rejet médié par les lymphocytes T (TCMR)	5
Surveillance des résultats	6
Surveillance de l'innocuité	7
Tableau 1 :	8
Considération relative aux receveurs prévus :	9
Processus de suivi pour le CAA	9
Références	9
Annexe 1 : Renseignements à l'intention du patient (projet)	10
Pourquoi votre médecin vous suggère-t-il de procéder à cette transplantation?	10
Quelles sont les recommandations à suivre pour accepter un organe selon les Lignes directrices relatives au CAA (immunosuppression/biopsie/capture de données)?	10
Quels sont les risques et les avantages?	10
Annexe 2 : Membres du Groupe de travail CAA	11
Annexe 3 : Modèle de formulaire de consentement au CAA (D <sup>r</sup> James Lan)	12

## Contexte

Le Programme de don croisé de rein (DCR) et le Programme des patients hyperimmunisés (PHI) ont pour but de trouver des possibilités de greffe pour les patients en attente d'un rein. Pourtant, malgré ces registres, un certain nombre de candidats ne trouvent pas de donneur compatible. Ces patients présentent généralement un PRAc très élevé, égal ou supérieur à 99,0 %.

À l'intention des programmes de transplantation qui souhaitent trouver d'autres solutions pour ces patients, le présent document décrit les lignes directrices et les recommandations à suivre pour trouver des antigènes pouvant être exclus pour l'attribution.

Pour les candidats hyperimmunisés, il peut être plus avantageux d'accepter une transplantation caractérisée par un crossmatch négatif par cytométrie en flux et la présence d'anticorps spécifiques dirigés contre le donneur (DSA) que de rester sous dialyse en attendant un jumelage sans DSA.

Ce sont les politiques cliniques et l'entretien avec le programme de transplantation qui guideront la sélection des candidats susceptibles de convenir au CAA.

---

**Le programme s'applique dans les cas où l'équipe de greffe juge que des antigènes spécifiques clairement définis du donneur sont de moindre importance clinique et peuvent être ignorés pour améliorer la probabilité de transplantation.**

---

## Sélection des patients

Le Groupe de travail CAA (le « Groupe de travail ») recommande d'offrir aux patients suivants la possibilité d'être inclus dans ce programme :

1. Candidats à une transplantation rénale ayant un PRAc  $\geq$  99,0 %.
2. Candidats sans aucune contre-indication à une greffe à risque élevé avec immunosuppression intensive.
3. Candidats inscrits au Programme des patients hyperimmunisés (PHI) et/ou au Programme de don croisé de rein (DCR).
4. Candidats figurant sur une liste de transplantation rénale dans le programme local. La dialyse, bien que très fréquente, n'est pas requise pour l'inscription au programme.
5. Les candidats seront sélectionnés par chaque programme clinique en consultation avec le laboratoire d'analyse des antigènes leucocytaires humains (HLA).

## Critères pour procéder à la transplantation

Le directeur du laboratoire HLA et le programme clinique de transplantation approuveront les spécificités HLA à exclure en fonction des catégories suivantes :

1. Aux fins des présentes lignes directrices, un anticorps historique est un anticorps qui n'est pas observé dans le sérum. Cet anticorps a été jugé cliniquement significatif lors de précédentes observations.
2. Un anticorps de faible niveau qui entraîne un crossmatch négatif par cytométrie en flux ou qui devient négatif à la dilution du sérum.
  - 2.1. Niveau d'anticorps – faible MFI (intensité moyenne de fluorescence) (préciser la MFI normalisée pour la bille ayant la plus forte réactivité : antigène ou groupe d'épitopes)
  - 2.2. Niveau d'anticorps – résultat négatif à la dilution du sérum (indiquer le niveau de dilution du sérum)
  - 2.3. Niveau d'anticorps – crossmatch de substitution négatif (indiquer le niveau de dilution du sérum auquel le crossmatch devient négatif)
  - 2.4. Niveau d'anticorps – spécifique au locus (préciser la MFI normalisée)
  - 2.5. Autre (expliquer en détail)

Le crossmatch par cytométrie en flux doit être négatif ou cliniquement non significatif (par exemple, autoanticorps). Le laboratoire HLA et le programme clinique de transplantation peuvent au besoin demander l'avis du Groupe de travail.

## Immunosuppression

### Traitement d'induction

Conformément aux pratiques cliniques en place, le Groupe de travail recommande l'immunosuppression d'induction suivante :

- a. Méthylprednisolone 500 mg IV au jour 1; 250 mg IV jours 2-3
- b. Mofétilmycophénolate 1 000 mg ou Myfortic 720 mg x 1 dose dans les 12 heures suivant la transplantation
- c. Tacrolimus (prise quotidienne unique) 0,15 à 0,2 mg/kg x 1 dose dans les 12 heures suivant la transplantation
- d. Globuline antithymocyte (GAT), dose minimale d'au moins 6 mg/kg les 4 à 6 premiers jours

## Traitement d'entretien

Conformément aux pratiques cliniques en place, le Groupe de travail recommande l'immunosuppression d'entretien suivante :

- a. Prednisone 1 mg/kg PO aux jours 4 à 7, puis réduire progressivement à 5 mg par jour sur 2 mois
- b. Mofétilmycophénolate 1 000 mg deux fois par jour ou Myfortic 720 mg BID
- c. Concentrations de tacrolimus de 8 à 12 ng/ml au mois 1, puis réduire progressivement à 6 à 8 ng/ml jusqu'au mois 6

## Traitement des épisodes de rejet

### Rejet médié par les anticorps (AMR)

Le Groupe de travail recommande le traitement suivant pour les épisodes d'AMR :

- a. Méthylprednisolone 500 mg IV x 3 jours; puis prednisone 60 mg PO x 1 semaine, puis réduire progressivement à 5 mg par jour au cours des 4 à 8 semaines suivantes
- b. Plasmaphérèse : minimum de 6 à 8 séances, une fois par jour ou tous les deux jours
- c. IgIV 100 mg/kg après chaque séance de plasmaphérèse ou 2 g/kg à l'issue de toutes les séances de plasmaphérèse
- d. Traitement d'un AMR résistant ou chronique :

Si la créatinine ne revient pas à son taux de base dans les 2 à 4 semaines suivant l'arrêt du traitement, envisager l'un des traitements suivants :

- i. Répéter la biopsie
- ii. Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle) x 1 à 2 doses ou Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle) x 1 à 2 cycles (chaque cycle = 4 doses)
- iii. Plasmaphérèse continue/IgIV
- iv. Autres traitements conformes à la pratique clinique locale
- v. Consulter le Groupe de travail au besoin

### Rejet médié par les lymphocytes T (TCMR)

Le Groupe de travail recommande de suivre la pratique clinique locale pour le traitement des épisodes de TCMR.

## Surveillance des résultats

Il est important que les données suivantes concernant les résultats soient contrôlées par les programmes cliniques de transplantation qui participent au protocole CAA :

- a. DSA (nouveaux et pré-existants) et MFI :
  - i. Le jour de la transplantation
  - ii. Aux semaines 1 et 2 après la transplantation
  - iii. Des échantillons sériques sont à prélever aux intervalles suivants en vue d'autres analyses éventuelles :
    - Mois 1, 3, 6 et 12 après la transplantation
    - Un an après la transplantation
  - iv. Au moment de la biopsie d'indication
  - v. En cas de suspicion clinique de rejet
  - vi. Au moment du diagnostic d'AMR
- b. Valeur absolue du crossmatch virtuel
- c. Biopsie de protocole à 3 mois, sauf si elle a été réalisée dans les 8 semaines
- d. Biopsie d'indication à n'importe quel moment pour les raisons suivantes :
  - i. Apparition de nouveaux DSA
  - ii. Récurrence de DSA historiques qui n'étaient pas présents au moment de la transplantation
  - iii. Augmentation importante des DSA; selon la consultation avec le laboratoire HLA
  - iv. Si le débit de filtration glomérulaire estimé  $\leq 20$  ml/min 6 à 8 semaines après la transplantation et si aucune biopsie réalisée dans les 2 à 4 semaines précédentes; en l'absence d'autres indicateurs d'une greffe défailante
  - v. Reprise retardée de fonction du greffon selon le standard du centre, idéalement dans les 7 à 10 jours qui suivent la transplantation
  - vi. Toute autre indication clinique, selon le médecin traitant
- d. Virémie BK dans les 12 premiers mois nécessitant un changement dans la prise en charge clinique de l'immunosuppression
- e. AMR avéré par biopsie
- f. TCMR avéré par biopsie

- g. Créatinine sérique
  - i. semaine 1, 2, 3
  - ii. mois 1, 3, 6, 12
  - iii. une fois par an
  - iv. au moment du diagnostic d'AMR et 1 mois après la transplantation
- h. Reprise retardée de fonction du greffon (définie comme nécessitant au moins 2 traitements de dialyse dans les premiers 7 à 10 jours; sans compter la séance unique en cas d'hyperkalémie et/ou d'hyperhydratation)
  - i. Rejet de greffe et cause, le cas échéant
  - j. Décès du patient et cause, le cas échéant
  - k. Informer la Société canadienne du sang selon le processus habituel si le rein est transplanté à un autre receveur non prévu

Le Comité consultatif sur la transplantation rénale peut travailler avec des programmes cliniques de transplantation pour garantir l'entrée de ces données dans le sondage envoyé par le Registre canadien de transplantation et le programme d'échange interprovincial d'organes.

## Surveillance de l'innocuité

Afin de garantir des résultats de transplantation optimaux pour les patients qui suivent le protocole CAA, le Groupe de travail a mis au point les mesures de surveillance suivantes :

- a. Les programmes de transplantation doivent régulièrement examiner tous les cas de CAA en consultation avec le laboratoire HLA (avant et après la transplantation).
- b. Toutes les transplantations et tous les résultats seront examinés chaque mois par le Groupe de travail, et selon les besoins.
- c. Le Comité consultatif sur la transplantation rénale doit passer en revue les données sur les résultats tous les trimestres et selon les besoins.
- d. Si l'un des problèmes d'innocuité suivants survient, le programme CAA sera revu par le Groupe de travail.
  - i. Décès prématuré du patient (au cours des 6 premiers mois)
  - ii. Rejet de greffe précoce pour des raisons immunologiques (au cours des 3 premiers mois)
  - iii. Non-fonctionnement primaire dû à l'AMR
  - iv. Nombre de cas d'AMR (tableau 1a)

- v. Nombre de reins attribués dans le cadre du programme PHI, mais greffés à un receveur non prévu en raison du typage HLA (tableau 1b)
- e. Si aucune des cibles suivantes n'est atteinte, il serait acceptable de procéder au « niveau » supérieur de greffes à risque, en fonction des caractéristiques cliniques/du patient et en consultation avec le directeur HLA.

### Tableau 1 :

- a) Règle de mise en pause et d'examen sur la base d'une incidence de 30 % d'AMR et  $p < 0,05$ .
- b) Règle de mise en pause et d'examen sur la base de 10 % de reins attribués dans le programme PHI, mais greffés à des receveurs non prévus, probablement en raison de DSA anti-HLA et  $p < 0,05$ .

Nombre total de transplantations réalisées	a) Cas d'AMR	b) Cas de transplantation sur un receveur non prévu dans le programme PHI
3	2	-
4	3	-
5	3	-
6	4	-
7	4	-
8	5	-
9	5	-
10	5	2
11	6	2
12	6	2
13	7	2
14	7	2
15	8	2
16	8	2
17	8	3
18	9	3
19	9	3
20	9	3
25	11	3
30	13	4
35	14	4
40	16	5
45	18	5
50	20	6
55	22	6
60	23	7
65	25	7
70	27	8

75	29	8
80	30	9
85	32	9
90	34	10
95	35	10
100	37	10

Exemple a) : Examen par le Groupe de travail si, après 5 transplantations, au moins 3 patients développent un AMR.

Exemple b) : Examen par le Groupe de travail si, après 10 transplantations, au moins 2 reins sont greffés à des receveurs non prévus.

**Considération relative aux receveurs prévus** : Un receveur prévu qui n'a pas reçu de greffe de rein à cause de l'abandon d'un organe restera sur la liste du programme PHI.

## Processus de suivi pour le CAA

Lorsqu'un programme de transplantation discute avec son patient des possibilités de greffe énoncées dans les présentes lignes directrices, les éléments suivants doivent être abordés :

- Biopsie de protocole obligatoire à 3 mois  
Analyses régulières après la transplantation pour alimenter le sondage sur la surveillance des résultats hautement recommandé
- Vaccination contre le SRAS-CoV2 recommandée avant la transplantation, mais le Groupe de travail s'en remet à la politique locale du programme de transplantation.

## Références

1. Document de discussion HLA 2016-001 – Définitions du CAA
2. Politique CTR.80.002 – Spécificités d'anticorps exclues pour l'attribution (croisement acceptable d'antigènes ou CAA)

## **Annexe 1 : Renseignements à l'intention du patient (projet)**

### **Pourquoi votre médecin vous suggère-t-il de procéder à cette transplantation?**

Les patients inscrits au programme PHI et ayant un PRAc égal ou supérieur à 99 % ont attendu 22 mois en moyenne pour recevoir leur première greffe de rein. Si nous retirons les antigènes absents des analyses de votre PRAc, il pourrait être plus facile pour vous de trouver un donneur compatible. Dans le cadre du programme PHI, les personnes ayant un PRAc de 98 % ont attendu moins de 9 mois pour recevoir leur greffe et celles ayant un PRAc de 97 % ont attendu moins de 6 mois.

Dans le cadre du programme DCR, le temps d'attente dépend notamment du niveau de compatibilité du donneur avec d'autres candidats et du nombre de personnes inscrites au programme. Mais avec un PRAc élevé, il est toujours plus complexe de recevoir une greffe. Seules 7 % des personnes ayant un PRAc de 100 % et 31 % des personnes ayant un PRAc de 99 % ont reçu une greffe, tandis que 63 % des personnes ayant un PRAc moins élevé ont été transplantées. Par rapport aux personnes ayant un PRAc inférieur à 99 %, celles ayant un PRAc de 99 % ont attendu plus de deux fois plus longtemps, et celles ayant un PRAc de 100 % ont attendu trois fois plus longtemps en moyenne pour recevoir une greffe dans le cadre du programme DCR.

### **Quelles sont les recommandations à suivre pour accepter un organe selon les Lignes directrices relatives au CAA (immunosuppression/biopsie/capture de données)?**

Afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles pour votre transplantation, vous devrez faire des suivis réguliers. Vous devrez faire des prises de sang fréquentes pour vérifier vos niveaux d'anticorps et de créatinine. Trois mois après votre transplantation, une biopsie rénale sera réalisée pour vérifier que le rein n'a subi aucun dommage dû à des anticorps non détectés lors des analyses.

### **Quels sont les risques et les avantages?**

Se faire greffer plus tôt signifie passer moins de temps sous dialyse, ce qui est une bonne chose. Mais cet avantage doit être mis en balance avec le risque de rejet du nouveau rein si vous avez déjà eu des anticorps dirigés contre le donneur. Si votre médecin vous recommande de procéder à une transplantation CAA, cela signifie probablement que le bénéfice d'arrêter la dialyse est supérieur au risque de rejet.

## **Annexe 2 : Membres du Groupe de travail CAA**

Membres de la Société canadienne du sang :

Jaskiran Ubhi  
Fatima Dharsee  
Darlene Jagusic  
Charles Wilson

Groupe de travail clinique :

D<sup>r</sup> Rahul Mainra (président)  
D<sup>r</sup> Michel R. Pâquet  
D<sup>r</sup> Eric Wagner  
D<sup>re</sup> Trish Campbell  
D<sup>r</sup> James Lan  
D<sup>re</sup> Christine M Ribic  
D<sup>r</sup> Khaled Shamseddin  
D<sup>r</sup> John Gill

## **Annexe 3 : Modèle de formulaire de consentement au CAA (D<sup>r</sup> James Lan)**

Le programme CAA a été lancé en Colombie-Britannique sous la direction du D<sup>r</sup> James Lan, néphrologue transplantologue et directeur du laboratoire HLA à l'Hôpital général de Vancouver.

Le D<sup>r</sup> James Lan est également membre du Comité consultatif sur la transplantation rénale de la Société canadienne du sang, co-président du Comité consultatif national HLA et membre du sous-groupe de travail formé à partir du Comité consultatif national HLA, qui est le Groupe de travail CAA.

Le D<sup>r</sup> James Lan a généreusement mis à disposition le formulaire de consentement du patient élaboré dans le cadre du programme pilote mené en Colombie-Britannique. Ce formulaire est à utiliser par les programmes qui souhaitent trouver davantage de possibilités de transplantation pour leurs patients hyperimmunisés.

Le formulaire de consentement du patient inclus dans les Lignes directrices relatives au CAA sert de référence ou d'orientation aux programmes de transplantation qui souhaitent créer un formulaire local pour leurs patients. Ce formulaire peut être utilisé et modifié à la discrétion des programmes de transplantation et sert de ressource aux médecins-greffeurs qui souhaiteraient mettre au point un tel consentement dans leur programme de transplantation local. Voici le modèle :

### **Consentement au programme CAA**

#### **Introduction**

Vous êtes invité à participer à ce nouveau programme de croisement acceptable d'antigènes (CAA) présentement à l'essai en Colombie-Britannique. Un programme pancanadien de conception similaire devrait être lancé prochainement. Le programme CAA a pour objectif d'améliorer les probabilités de trouver un rein compatible pour les patients « hyperimmunisés », soit ceux qu'il est difficile de jumeler en raison de leur nombreux anticorps anti-HLA.

### **Contexte**

On parle de patients hyperimmunisés lorsque leur système immunitaire est poussé à fabriquer des anticorps (des protéines) pour lutter contre des molécules étrangères, par exemple lors d'une grossesse, d'une transfusion sanguine ou à la suite d'une transplantation d'organe. Dans le contexte de la transplantation, on parle d'anticorps spécifiques dirigés contre le donneur (DSA) lorsqu'ils ciblent l'organe du donneur. La présence de DSA peut entraîner un rejet et un risque accru de perte prématurée du greffon. C'est pourquoi la transplantation rénale ne se fait habituellement au Canada que lorsqu'aucun anticorps contre le donneur n'est détecté chez le patient. Bien que cette pratique empêche un rejet précoce, les patients hyperimmunisés (qui présentent une vaste gamme d'anticorps) ont beaucoup plus de difficultés à trouver des donneurs compatibles. Par rapport aux patients qui ne fabriquent pas d'anticorps anti-HLA, les patients hyperimmunisés doivent attendre longtemps avant de trouver un organe compatible et sont donc plus susceptibles de développer des troubles liés à la dialyse.

Afin d'améliorer l'accès à la transplantation pour ces patients difficiles à jumeler, le programme de transplantation rénale de la Colombie-Britannique a lancé un programme clinique local de croisement acceptable d'antigènes (CAA) à l'intention des personnes hyperimmunisées, qui ne peuvent être jumelées qu'à moins de 1 % des donneurs. Dans le cadre de ce nouveau programme, les patients admissibles peuvent recevoir une greffe malgré la présence connue d'anticorps dirigés contre le donneur qui, selon leur médecin, présentent un risque jugé acceptable. Le programme CAA a pour but d'améliorer les probabilités des patients hyperimmunisés de trouver un organe compatible, mais il peut présenter un risque accru de rejet par rapport aux greffes standard. Le risque réel de rejet dans le contexte du programme CAA n'est pas connu, mais il est sans doute plus élevé que le risque associé à une transplantation rénale standard. En raison de ce risque accru, les patients transplantés dans le cadre du programme CAA feront l'objet d'une surveillance renforcée : tests de dépistage d'anticorps anti-HLA et biopsie rénale de protocole seront de mise, en plus de la surveillance associée à une transplantation rénale standard (prises de sang et analyses d'urine).

L'innocuité de ce nouveau programme est également étroitement surveillée par le Programme de transplantation rénale de la Colombie-Britannique et les résultats des patients sont enregistrés en continu et analysés en temps réel. Si plus de 30 % des patients souffrent d'un rejet inattendu dû aux anticorps dirigés contre le donneur au cours de la première année suivant la transplantation, le programme CAA sera mis en pause et fera l'objet d'un examen approfondi pour déterminer les changements à apporter au protocole avant l'inscription d'autres patients.

### **Votre participation est volontaire**

Votre participation est entièrement volontaire. Vous avez le droit de refuser de participer à ce programme clinique. Si vous décidez d'y participer, votre décision ne revêt aucun caractère contraignant et vous pouvez à tout moment vous retirer du programme sans préjudice aux soins de santé, à l'éducation ou aux autres services offerts par votre clinique/hôpital. Si vous refusez de participer au programme CAA, vous resterez inscrit au Programme canadien des patients hyperimmunisés.

### **Tests complémentaires requis dans le cadre du programme CAA**

1. Test de détection des anticorps anti-HLA : semaine 1, semaine 2, mois 1, mois 3, mois 6, année 1, puis tous les 5 ans
2. Biopsie de protocole de la transplantation rénale : 3 mois

### **Traitements envisageables en cas de rejet médié par les anticorps**

- Corticostéroïdes à doses élevées
- Thymoglobuline
- Plasmaphérèse
- Rituximab
- IgIV

### **Possibles effets indésirables des traitements du rejet**

#### Corticostéroïdes à doses élevées

Les corticostéroïdes à doses élevées visent à atténuer l'inflammation rénale et à supprimer le système immunitaire. Possibles effets indésirables : sautes d'humeur, aggravation du diabète ou survenue de diabète, changement d'apparence (redistribution des graisses), ulcères de l'estomac, suppression du système immunitaire et risque accru d'infection, et, rarement, nécrose avasculaire (pouvant nécessiter un remplacement de surfaces articulaires).

#### Thymoglobuline

La thymoglobuline vise à réduire les lymphocytes T (cellules immunitaires) dans le sang pour réduire l'inflammation rénale et supprimer le système immunitaire. Possibles effets indésirables : faible numération leucocytaire, faible numération plaquettaire, réactivation de virus dormants dans l'organisme, fièvre (réaction transfusionnelle), hypotension artérielle, hyperhydratation. Rarement : la réaction transfusionnelle due à la thymoglobuline peut entraîner une hypotension artérielle profonde qui nécessite une prise en charge médicale à l'unité de soins intensifs.

#### Plasmaphérèse

La procédure de plasmaphérèse consiste à échanger le plasma sanguin du patient contre de l'albumine du plasma source de donneurs mélangés pour essayer d'alléger le fardeau des

anticorps anti-HLA présents dans le sang du patient et à l'origine du rejet. Possibles effets indésirables : risque d'infection très légèrement accru, hémorragie et, rarement, hypotension artérielle profonde qui nécessite une prise en charge médicale à l'unité de soins intensifs.

#### IgIV (immunoglobulines intraveineuses)

Les IgIV sont des perfusions d'immunoglobulines (anticorps) provenant de donneurs mélangés qui visent à réduire la production d'anticorps anti-HLA par les cellules immunitaires du patient. Possibles effets indésirables : nausées, vomissements, fièvre, urticaire et, rarement, hypotension artérielle profonde qui nécessite une prise en charge médicale à l'unité de soins intensifs.

#### Rituximab

Le rituximab est un médicament qui cible un certain type de cellules immunitaires (les lymphocytes B) qui produisent des anticorps anti-HLA. Possibles réactions transfusionnelles : fièvre, hypotension artérielle, hyperhydratation. Rarement : hypotension artérielle profonde qui nécessite une prise en charge médicale à l'unité de soins intensifs. Les patients prenant du rituximab ont un système immunitaire affaibli et sont davantage sujets aux infections. Rarement : grave infection cérébrale appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) pouvant entraîner une invalidité ou le décès.

Tous les éléments ci-dessus m'ont été expliqués par \_\_\_\_\_. Je reconnais participer au programme CAA afin d'accroître mes chances de trouver un donneur de rein compatible. Je suis prêt à accepter le risque accru de rejet et les effets indésirables des traitements.

---

**Signature du patient**

---

Nom en caractères d'imprimerie

---

Date

---

**Signature du témoin**

---

Nom en caractères d'imprimerie

---

Date

---

**Signature du principal médecin responsable**

---

Nom en caractères d'imprimerie

---

Date

Formulaire de consentement du patient au programme clinique CAA, v2, 20 novembre 2023