

# THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605  
*Biologie-Santé*  
Spécialité : Immunologie

Par

**Christophe MASSET**

**« Lésions inflammatoires et vasculaires en transplantation  
pancréatique »**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 21 janvier 2025

Unité de recherche : Center for Research in Transplantation and Translational Immunology, Unité  
INSERM 1064

## Rapporteurs avant soutenance :

Catherine Lemarie CR Inserm, Université de Bretagne Occidentale, Brest  
Renaud Snanoudj PU-PH, Hopital du Kremlin Bicêtre et Université de Paris Saclay, Paris

## Composition du Jury :

Examineurs : Lionel Badet PU-PH, CHU de Lyon et Université de Lyon, Lyon  
Diego Cantarovich PH, CHU de Nantes et Université de Nantes, Nantes  
Renaud Snanoudj PU-PH, Hopital du Kremlin Bicêtre et Université de Paris Saclay, Paris  
Julie Kerr-Conte PU-PH, CHU de Lille, Université de Lille U1190, Lille  
Pierre Yves Benhamou PU-PH, CHU de Grenoble Alpes et Université de Grenoble Alpes, Grenoble  
Catherine Lemarie CR Inserm, Université de Bretagne Occidentale, Brest

Dir. de thèse : Jacques Dantal PU-PH, CHU de Nantes et Université de Nantes, Nantes

Co-dir. de thèse : Julien Branchereau PU-PH, CHU de Nantes et Université de Nantes, Nantes

## Titre : Lésions inflammatoires et vasculaires en transplantation pancréatique

**Mots clés :** Transplantation pancréatique ; Immunothrombose, Auto-anticorps ; Cytokines inflammatoires, Biomarqueurs, Score de prédiction

### Résumé:

La transplantation pancréatique est la meilleure option pour certains patients diabétiques, mais elle est souvent compliquée par une perte précoce du greffon due à une thrombose. Dans ce manuscrit, nous avons d'abord examiné les preuves reliant cette complication thrombotique à l'activation du système immunitaire, provoquée soit par l'état du donneur, soit par des lésions d'ischémie/reperfusion, introduisant ainsi le concept d'immunothrombose en transplantation pancréatique. Nous avons identifié des facteurs de risque méconnus, mettant en évidence le rôle délétère de l'hypertension chez les donneurs. Nous avons ensuite exploré *in vitro* les réponses des cellules endothéliales pancréatiques aux cytokines inflammatoires liées à l'ischémie/reperfusion et à l'état du donneur. Ces modèles expérimentaux montrent que les

cellules endothéliales pancréatiques présentent un phénotype plus pro-inflammatoire et pro-thrombotique que les cellules endothéliales glomérulaires à l'état basal. De plus, leur réponse à des molécules comme l'IL1 $\beta$  et l'IL6 semble exacerbée, suggérant un intérêt potentiel pour des thérapies ciblées. D'autres molécules présentes chez le donneur, comme la MMP-9, pourraient également activer l'endothélium. Par ailleurs, l'analyse des auto-anticorps anti-AT1R dans le sérum des receveurs révèle que leur présence au moment de la transplantation est significativement associée à un risque accru de thrombose et de rejet. Enfin, nous avons posé les bases d'un score prédictif composite pour la perte des greffons pancréatiques, intégrant à la fois des paramètres cliniques et des biomarqueurs issus du sérum des receveurs au moment de la transplantation.

## Title : Inflammatory and vascular injuries in pancreas transplantation

**Keywords :** Pancreas transplantation ; Immunothrombosis ; Auto-antibodies; inflammatory cytokines; biomarkers; predictive score

### Abstract :

Pancreatic transplantation is the best option to propose for selected diabetic patients, but often complicates with occurrence of early allograft failure due to thrombosis. In this manuscript, we first reviewed evidences linking this thrombotic complication with activation of the immune system, due either to donor's condition or to ischemia/reperfusion injuries, thus leading to the concept of Immunothrombosis in pancreatic transplantation. We first investigated possible unknown risk factors of thrombosis and evidenced the deleterious role of donor's hypertension in early pancreas. We further explored *in-vitro* responses of endothelial pancreatic cells to inflammatory cytokines related to ischemia/reperfusion and donor's condition. From these experimental models, we showed that pancreatic endothelial cells exert a more pro-inflammatory and pro-thrombotic phenotype than glomerular endothelial cells in a resting

state. Furthermore, their response to inflammatory molecules such as IL1 $\beta$  and IL6 seems exacerbated, which could suggest an interest in targeted therapies. Additional molecules present in the donor such as MMP-9 may also play a role in the endothelium activation. Besides inflammatory molecules, we assessed the role of anti-AT1R auto-antibodies in recipient's sera. It reveals that their presence at the time of transplantation is significantly associated with a higher risk of pancreatic thrombosis and rejection, suggesting an implication of recipient's inflammatory condition in addition to donor's one. Finally, we laid the groundwork for the construction of a future composite predictive score for allograft failure, incorporating both clinical parameters and biomarkers from recipient's sera at the time of transplantation.