

# THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

*Biologie-Santé*

Spécialité : *Immunologie*

Par

**Benoît MESNARD**

**Ischémie-reperfusion en transplantation d'organes : mise au point de modalités innovantes de préservation.**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 7 novembre 2025

Unité de recherche : Centre de Recherche Translationnelle en Transplantation et Immunologie, UMR INSERM1064

**Rapporteurs avant soutenance :**

Professeur Ekaterine BERISHVILI - Professeur associée – Université de Genève  
Docteur Michel RAYAR - Praticien Hospitalier - Université de Nice

**Composition du Jury :**

Président : Professeur Jérôme RIGAUD - Professeur des Universités, Praticien Hospitalier - Université de Nantes

Examinateurs : Professeur Thierry BERNEY – Professeur émérite des Universités, Praticien Hospitalier - Université de Genève

Professeur Ekaterine BERISHVILI - Professeur associée – Université de Genève

Docteur Sarah DROUIN - Praticien Hospitalier – Assistance publique des Hôpitaux de Paris

Dir. de thèse : Julien BRANCHEREAU - Professeur des Universités, Praticien Hospitalier - Université de Nantes

Co-dir. de thèse : Gilles BLANCHO - Professeur des Universités, Praticien Hospitalier - Université de Nantes

**Titre :** Ischémie-reperfusion en transplantation d'organes : mise au point de modalités innovantes de préservation.

**Mots clés :** Transplantation pancréas ; Transplantation rein ; Transplantation utérus ; Perfusion hypothermique ; Perfusion hypothermique oxygénée ; Perfusion normothermique ex-situ

**Résumé :** Le développement de modalités innovantes de préservation afin de lutter contre les lésions d'ischémie reperfusion des transplants est d'une importance cruciale. Les innovations en termes de modalité de préservation ont certes pour objectif d'améliorer la préservation de pancréas « optimaux » mais également et surtout de pouvoir améliorer la préservation des transplants « marginaux » afin d'élargir le pool de donneur.

L'objectif de ce travail était de développer des modalités innovantes de préservation comme la perfusion hypothermique oxygénée et la perfusion normothermique ex-situ en transplantation pancréatique mais également en transplantation rénale et utérine.

Dans ce travail, nous avons mis en évidence l'intérêt de la perfusion hypothermique oxygénée pour permettre un apport d'oxygène efficace aux transplants en particulier pancréatiques. Nous avons également démontré l'intérêt de la perfusion hypothermique oxygénée pour préparer les transplants à la reperfusion. Nous avons mis en évidence que ces résultats étaient retrouvés à la fois lors d'une perfusion longue de 24 heures mais aussi pour une perfusion courte de 2 heures permettant par conséquent de limiter la iatrogénie de la perfusion.

Ces travaux sur la perfusion hypothermique oxygénée des pancréas constituent la dernière étape d'un ensemble d'études précliniques qui ont visé à montrer l'intérêt de la perfusion hypothermique oxygénée en transplantation pancréatique avant la réalisation d'études cliniques humaines

Nous avons également démontré que la perfusion normothermique ex-situ pouvait s'imposer comme une modalité efficace d'évaluation des transplants pancréatiques avant leur transplantation ou non chez un receveur. La recherche de nouveaux critères d'évaluation au cours de la perfusion normothermique ex-situ des transplants semble nécessaire. La tomographie photoacoustique semble être une technique prometteuse pour évaluer l'intégrité de la barrière endothéliale lors de la reperfusion des transplants. La perfusion normothermique ex-situ non plus comme modalité d'évaluation mais comme modalité de préservation sur de longues durées est encore à un stade préclinique et nécessite une adaptation des circuits de perfusion normothermique et des modalités de perfusion afin de répondre au défi de la préservation des transplants.

**Title :** Ischemia–Reperfusion in Organ Transplantation: Development of Innovative Preservation Strategies

**Keywords :** Pancreas transplant ; Kidney transplant ; Uterus transplant ; Hypothermic machine perfusion ; Hypothermic oxygenated machine perfusion ; Ex-situ normothermic perfusion

**Abstract :** The development of innovative preservation strategies to combat ischemia-reperfusion injury in transplanted organs is of critical importance.

Advances in preservation techniques aim not only to optimize the storage of "standard" pancreases but, more importantly, to improve the viability of "marginal" grafts, thereby expanding the donor pool. The objective of this study was to develop and evaluate novel preservation modalities, such as hypothermic oxygenated perfusion and ex-situ normothermic perfusion, in the context of pancreas transplantation, as well as in kidney and uterine transplantation. In this work, we demonstrated the benefits of hypothermic oxygenated perfusion in ensuring effective oxygen delivery to grafts, particularly pancreatic grafts. We also showed that hypothermic oxygenated perfusion plays a key role in preparing grafts for reperfusion. These beneficial effects were observed both with prolonged (24-hour) perfusion and with shorter (2-hour) protocols, the latter potentially reducing the iatrogenic effects associated with extended perfusion durations.

These studies on hypothermic oxygenated perfusion of pancreases represent the final step in a series of preclinical investigations aimed at demonstrating the relevance of this technique in pancreas transplantation, prior to the initiation of human clinical trials.

We also demonstrated that ex-situ normothermic perfusion could serve as an effective modality for assessing pancreatic grafts prior to their potential transplantation into a recipient. The identification of novel assessment criteria during ex-situ normothermic perfusion appears essential. Photoacoustic tomography emerges as a promising technique for evaluating endothelial barrier integrity during graft reperfusion. While the use of ex-situ normothermic perfusion as an evaluation tool shows promise, its application as a long-term preservation method remains at a preclinical stage and requires further optimization of perfusion circuits and protocols to meet the challenges of extended graft preservation.