

# THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

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

Par

**Thomas PRUDHOMME**

## **Optimisation de la perfusion *ex-vivo* des transplants rénaux et pancréatiques**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 25/04/2025

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

### **Rapporteurs avant soutenance :**

Mireia Musquera - Associate Professor – Université de Barcelone

Nassim Kamar - Professeur des Universités, Praticien Hospitalier - Université de Toulouse

### **Composition du Jury :**

Président :	Michel Soulié	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier - Université de Toulouse
Examineurs :	Fabrice Muscari	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier - Université de Toulouse
	Laure Esposito	Praticien Hospitalier – CHU de Toulouse
	Ismael Chelghaf	Praticien Hospitalier – CHU de Nantes
Dir. de thèse :	Gilles Blancho	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier - Université de Nantes
Co-dir. de thèse :	Julien Branchereau	Professeur des Universités, Praticien Hospitalier - Université de Nantes

**Titre :** Optimisation de la perfusion *ex-vivo* des transplants rénaux et pancréatiques

**Mots clés :** Perfusion hypothermique *ex-vivo*, perfusion hypothermique *ex-vivo* oxygénée, perfusion normothermique *ex-vivo*, transplantation rénale, transplantation pancréas, vesicule extracellulaire

**Résumé :** L'un des principaux défis actuels en transplantation est la 'pénurie' de transplant, nécessitant l'utilisation de transplants 'sub-optimaux' (provenant de DDAC ou de DDME à critères élargis). Ces transplants sont plus sensibles aux lésions d'ischémie-reperfusion, ayant des conséquences cliniques pour les receveurs. Afin de lutter contre ces lésions, des techniques de perfusion *in-situ* et *ex-vivo* se sont développées afin d'améliorer les conditions de préservation des organes. L'objectif de ce travail était de rapporter notre expérience d'optimisation de perfusion *ex-vivo* des transplants. Nous avons ainsi démontré que l'utilisation de la perfusion hypothermique *ex-vivo* oxygénée (HMPO<sub>2</sub>) avec de hautes concentrations en oxygène des transplants rénaux permettait une meilleure préservation des mécanismes aérobiques au cours de la perfusion. Nous avons également rapporté les résultats d'un programme de perfusion normothermique *ex-vivo* de transplants rénaux humains récusés à une transplantation et nous avons rapporté les résultats préliminaires de l'utilisation des vésicules extracellulaires au cours de la perfusion normothermique *ex-vivo*.

Enfin, nous avons démontré que l'utilisation de la perfusion hypothermique *ex-vivo* oxygénée (HMPO<sub>2</sub>) des transplants pancréatiques permettait d'améliorer les conditions de préservation. La tomographie photoacoustique, technique d'imagerie non invasive au cours de l'EVNP. La perfusion hypothermique *ex-vivo* oxygénée (HMPO<sub>2</sub>) de transplants pancréatiques permettait de diminuer l'expression de VEGF et d'augmenter l'expression de thrombomoduline, suggérant une meilleure préservation de la fonction endothéliale au cours de la période de perfusion. Les prochaines étapes seront de comparer les différentes modalités de perfusion *in-situ* et *ex-vivo* des transplants rénaux dans le cadre des DDAC Maastricht 3, de mettre en place un protocole d'HMPO<sub>2</sub> en transplantation rénale clinique et de développer un essai clinique évaluant la perfusion hypothermique de transplants pancréatiques.

**Title :** Optimizing *ex-vivo* perfusion of kidney and pancreas transplants

**Keywords :** Hypothermic machine perfusion active oxygenated hypothermic machine perfusion, *ex-vivo* normothermic perfusion, kidney transplantation, pancreas transplantation, extracellular vesicle

**Abstract :** One of the main current challenges in transplantation is the 'shortage' of transplants, necessitating the use of 'sub-optimal' transplants (from DCD or ECD). These transplants are more sensitive to ischaemia-reperfusion injury, with clinical consequences for recipients. In order to improve these injuries, *in-situ* and *ex-vivo* perfusion techniques have been developed to improve organ preservation conditions. The aim of this study was to report our experience of optimising *ex-vivo* perfusion of transplants. We demonstrated that the use of active oxygenated hypothermic machine perfusion (HMPO<sub>2</sub>) with high oxygen concentrations (50% and 100%) of kidney transplants enabled better preservation of aerobic mechanisms during perfusion. We also reported the results of an *ex-vivo* normothermic perfusion programme of human kidney transplants recused for transplantation and reported preliminary results of the use of extracellular vesicles during *ex-vivo* normothermic perfusion.

Finally, we demonstrated that the use of HMPO<sub>2</sub> of pancreatic transplants improved preservation conditions. Photoacoustic tomography, a non-invasive imaging technique, appears promising for the evaluation of transplants during EVNP. HMPO<sub>2</sub> of pancreatic transplants decreased VEGF expression and increased thrombomodulin expression, suggesting better preservation of endothelial function during the perfusion period. The next steps will be to compare the different methods of *in-situ* and *ex-vivo* perfusion of kidney transplants in the context of controlled DDAC, to set up an HMPO<sub>2</sub> protocol in clinical kidney transplantation and to develop a clinical trial evaluating hypothermic perfusion of pancreases.