



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 Mars 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Chien-Chia CHEN**

Titre de la thèse : « Réponse humorale alloimmune après greffe d'îlots pancréatiques : caractéristiques et impact sur la fonction du greffon. »



RÉSUMÉ DE THÈSE :

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune chronique fréquente au cours l'enfance qui résulte de la destruction des cellules β des îlots de Langerhans produisant l'insuline (seule hormone régulant la glycémie).

Contrairement à l'administration d'insuline exogène, la greffe d'îlots pancréatiques restaure une production endogène d'insuline et prévient ainsi plus efficacement la morbi-mortalité résultant du diabète.

Malheureusement, la fonction des îlots greffés diminue avec le temps du fait de la réponse alloimmune qui se développe contre les molécules HLA spécifiques du donneur. Le système immunitaire adaptatif du receveur peut détruire les îlots allogéniques par deux mécanismes: le rejet cellulaire impliquant les lymphocytes T cytotoxiques et le rejet humoral (RH) impliquant les anticorps anti-donneur (ASD).

Alors qu'en transplantation d'organe, le RH est reconnu comme la principale cause de perte des organes, son rôle dans la greffe d'îlots est encore mal défini.

Notre objectif est de: i) synthétiser les concepts qui sous-tendent la physiopathologie du RH, ii) caractériser la réponse humorale allo-spécifique après greffe d'îlots, et iii) déterminer l'impact des ASD sur la fonction du greffon.

Notre travail confirme que la greffe d'îlots est un évènement immunisant pour les receveurs. Le risque de développer des ASD augmente après réduction/arrêt des immunosuppresseurs. Cependant, à l'inverse de la transplantation d'organe, les ASD n'ont pas d'effet délétère sur la survie du greffon en clinique. En utilisant des modèles murins, nous démontrons que les îlots allogéniques sont résistants au RH alors que les ASD peuvent détruire les cellules β *in vitro*. Cette résistance au RH s'explique par la combinaison i) d'une séquestration vasculaire des ASD, qui ne peuvent pas accéder aux cellules β allogéniques *in vivo* et ii) le fait que contrairement à la vascularisation des organes transplantés qui provient du donneur, celle des îlots greffés provient du receveur.