

### « REJET AIGU EN TRANSPLANTATION PULMONAIRE: INTÉRÊTS DE L'HISTOLOGIE ET DE L'IMMUNOMARQUAGE C4D DANS LE DIAGNOSTIC DE REJET AIGU HUMORAL ET DE L'ÉVALUATION DE LA POLARISATION DES MACROPHAGES ALVÉOLAIRES » PAR SONIA HOLIFANJANI

**Discipline : Sciences de la vie et de la santé, Laboratoire : LABORATOIRE DE RECHERCHE SUR LES MECANISMES MOLECULAIRES ET PHARMACOLOGIQUES DE L'OBSTRUCTION BRONCHIQUE - LOBIP**

#### Résumé :

La transplantation pulmonaire est depuis une vingtaine d'années une option thérapeutique valide pour une grande variété de pathologies pulmonaires au stade terminal. Malgré les progrès réalisés ces dernières années en matière de traitement immunosuppresseur, les rejets restent une cause majeure de la perte du greffon. Plusieurs études ont souligné l'importance du rejet aigu comme un facteur contributif

important à l'évolution de la dysfonction chronique du greffon (ou CLAD) et, in fine, à la perte du greffon. Par conséquent, des outils diagnostiques fiables de rejet aigu s'imposent pour mieux prévenir le CLAD. Dans notre première étude, nous avons évalué les marqueurs tissulaires de rejet aigu humoral (RAH) pulmonaire. Nous avons montré ainsi que les lésions histologiques dont l'inflammation microvasculaire ne sont pas spécifiques et le marquage C4d est un marqueur utile pour confirmer le diagnostic de RAH. Dans un second temps, nous avons étudié en cytométrie de flux la polarisation des macrophages obtenus par lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA) chez des patients transplantés avec et sans rejet. Nos résultats montrent les limites des marqueurs membranaires (HLA-DR et CD206) dans l'évaluation de l'état de polarisation des macrophages au cours des rejets. Ce travail montre l'intérêt des marqueurs tissulaires, en particulier le marquage C4d, dans le suivi des patients transplantés pulmonaires et souligne la nécessité d'identifier des marqueurs appropriés et utilisables en cytométrie de flux pour avancer sur l'état de polarisation des macrophages alvéolaires.

#### **Abstract :**

Lung transplantation is considered as a valid therapeutic option for patients with end-stage lung disease. Despite considerable progress in immunosuppressive therapy, allograft rejection remains a major cause of graft loss. Multiple studies have highlighted the importance of acute rejection as an important risk factor for the development of chronic lung allograft dysfunction (CLAD) leading to graft failure. Therefore, the improvement in the diagnosis of acute rejection represents a major challenge to prevent CLAD. In this study, we evaluated the tissue markers of acute antibody-mediated rejection (AMR) in lung transplantation. In our experience, the histopathologic findings including the microvascular inflammation in pulmonary AMR are not specific and C4d staining is a useful marker to confirm the diagnosis of AMR. Secondly, we investigated by flow cytometry the polarization of alveolar macrophage obtained by bronchoalveolar lavage (BAL) from lung transplant patients with and without acute rejection. Our results show the limits of surface markers (CD206 and HLA-DR) in the evaluation of alveolar macrophage polarization. This study shows the interest of tissue markers, especially the C4d staining, in monitoring of lung transplant patients and highlights the need to identify appropriate and available markers for future studies of alveolar macrophage polarization by flow cytometry.

## **INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES**

**Nelly FROSSARD**, Directeur de Recherches, Université de Strasbourg, CNRS – Rapporteur

**Vincent LINGENTE**, Professeur des Universités, Université de Rennes 1 – Rapporteur

**Philippe DEVILLIER**, Professeurs des Universités, Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines – Directeur de thèse

**Magali COLOMBAT**, Maître de conférence – Praticien Hospitalier, Université de Toulouse III – Co-Directeur de thèse

**Stanislas GRASSIN DELYLE**, Maître de conférence, Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines – Examineur

**Contact :** DREDVAL - Service SFED : [theses@uvsq.fr](mailto:theses@uvsq.fr)