

Avis de Soutenance

Madame Marie-Charlotte DELIGNETTE

Recherche Clinique

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Caractérisation des dysfonctions immunitaires pré et post-transplantation hépatique et associations avec les complications cliniques

dirigés par Monsieur Guillaume MONNERET

Soutenance prévue le **mercredi 10 décembre 2025** à 14h00

Lieu : Université Lyon 1 - Salle des conférences Mediathèque Paul Zech - 8 avenue Rockefeller 69008
LYON

Composition du jury proposé

M. Guillaume MONNERET	Université Lyon 1	Directeur de thèse
M. Antoine MONSEL	Sorbonne Université Paris	Rapporteur
M. Thierry GUSTOT	Université Libre de Bruxelles Belgique	Rapporteur
Mme Fanny LEBOSSÉ	Université Lyon 1	Co-encadrante de thèse
Mme Anne-Claire LUKASZEWICZ	Université Lyon 1	Examinatrice
Mme Ines LAKBAR	CHU de Montpellier	Examinatrice

Mots-clés : monitoring immunitaire, transplantation hépatique, cirrhose, immunoparalysie, dysfonctions immunitaires,

Résumé :

Contexte. La transplantation hépatique (TH) est le traitement curatif de référence de la cirrhose décompensée, de l'insuffisance hépatique aiguë et de certains cancers hépatiques. Malgré les progrès chirurgicaux, anesthésiques et les protocoles modernes d'immunosuppression, la morbidité et la mortalité post-greffe demeurent élevées, dominées par les infections précoces et les défaillances d'organes. Cette vulnérabilité pourrait résulter de la persistance post-greffe de dysfonctions immunitaires préexistantes, regroupées sous le terme de Cirrhosis-Associated Immune Dysfunction (CAID), un déséquilibre entre inflammation systémique et immunoparalysie. L'hypothèse centrale de ce travail est que ces altérations persistent après la greffe et interagissent avec les agressions péri-opératoires, l'immunosuppression pharmacologique et les caractéristiques du greffon, modulant la réponse immunitaire du receveur et son pronostic. Objectif. Caractériser les dysfonctions immunitaires avant et après TH et leur lien avec les complications infectieuses et la survie, à partir de la cohorte prospective monocentrique EDMONHG (NCT03995537), incluant les patients transplantés au CHU de Lyon entre 2020 et 2022. Méthodes et structure. La thèse repose sur quatre études complémentaires explorant les dimensions phénotypique, fonctionnelle et transcriptomique de la réponse immune : [1](#) Riff et al., Front. Physiol. 2023 : expansion des neutrophiles immatures (CD16^{low}) et des MDSC LOX-1⁺ corrélées à la sévérité de la cirrhose ; après TH, hyperactivation innée transitoire puis lymphopénie T et surexpression retardée des

checkpoints PD-1/TIM-3. ² Delignette et al., Crit. Care 2025 : chez 99 patients, un mHLA-DR < 11 000 AB/C à J7 prédit indépendamment les infections précoces, les défaillances d'organes et la mortalité. Trois profils cinétiques distincts ont été identifiés, dont un endotype à récupération retardée associé au pronostic défavorable. ³ Delignette et al., soumis, Ann. Lab. Med. 2025 : la production d'IFN- γ mesurée par IGRA décroît avec la sévérité de la cirrhose ; un IGRA < 3200 RFV s'associe à un risque infectieux accru et à une tendance à une survie plus faible. ⁴ Delignette et al., soumis, Transplantation 2025 : le profil transcriptomique pré-greffe (baisse d'IL7R, GNLY, CIITA et TAP2, surexpression d'IL10) prédit les infections précoces et la mortalité ; les performances dépassent celles du MELD et du SOFA. Résultats et perspectives. Le monitoring immunitaire multiparamétrique identifie, dès la phase pré-greffe, des dysfonctions dont la profondeur croît avec la sévérité de la cirrhose. Certaines anomalies transcriptomiques pré-greffe prédisent les issues post-TH, ouvrant la voie à : (i) une sélection plus fine des candidats à la greffe ; (ii) une adaptation de l'intensité de l'immunosuppression selon le profil immunitaire. Enfin, le mHLA-DR s'impose comme un outil fiable de suivi post-transplantation : sa cinétique de récupération prédit les infections, les défaillances d'organes et la mortalité, soutenant son intégration dans des stratégies de monitoring immunitaire personnalisé et d'ajustement adaptatif de l'immunosuppression.