

Du sable au bloc opératoire : une révolution médicale est en marche pour la greffe d'organes

C'est en observant le sable des plages bretonnes que le Dr Franck Zal, alors biologiste au CNRS, découvre une pépite : l'hémoglobine extracellulaire sécrétée par le ver arénicole, 250 fois plus petite que l'hémoglobine humaine, est capable de transporter 40 fois plus d'oxygène ! Sous le sable de l'estran se cachait depuis des millions d'années une révolution médicale insoupçonnée. Il fallait savoir déceler, dans une simple observation et dans une simple question, le gisement d'innovations majeures pour la médecine sur lequel tout le monde marchait. C'est par une approche liée à ce que l'on appelle désormais, le biomimétisme qu'est né **HEMO2life®**.

En effet, c'est en utilisant cette approche que Léonard de Vinci a imaginé plusieurs machines volantes inspirées des chauves-souris et a laissé derrière lui cette célèbre phrase qui résonne comme le testament d'un visionnaire que nous avons encore du mal à appliquer aujourd'hui mais tellement important pour les générations futures "*regardez vers la nature c'est là qu'est votre futur*". La vie a été forgée par 4 milliards d'années d'évolutions, par un long processus d'essais-erreurs d'où sont issus les différents organismes que l'on rassemble sous le terme biodiversité. Il avait compris que la Nature était une bibliothèque d'innovations et faisait naître ou disparaître, tel un immense laboratoire de recherche et de développement, les processus biologiques qui permettent à la vie d'évoluer tel un continuum sans limite.

À l'origine de cette découverte, une simple question d'un Docteur en biologie marine, avide de comprendre et d'expliquer comment un ver marin, connu sous le nom scientifique de *Arenicola marina*, plus connu par les pêcheurs bretons sous le nom de *buzuk*, était capable de respirer à la fois sous l'eau et dans l'air. Afin de répondre à cette question de recherche fondamentale qui l'intriguait, mais qui à vrai dire n'intéressait personne, il se focalisa sur le sang de cet invertébré. Pourquoi ? tout simplement parce que le sang d'un organisme et plus particulièrement l'hémoglobine qu'il contient fait le lien entre l'environnement dans lequel il vit, et sa propre physiologie. Il montre que l'arénicole respire quand il est sous l'eau grâce à une macromolécule géante constituée de plus de 150 globines, et à marée basse il arrête de respirer et vit sur le stock

d'oxygène dissous fixé sur cette molécule. Cette hémoglobine joue le rôle de bouteille d'oxygène et fait de l'arénicole le champion du monde d'apnée.

Il découvre chez ce ver marin, vieux de 450 millions d'années, l'ancêtre de l'hémoglobine contenue dans nos globules rouges. La molécule d'hémoglobine qu'il décrit est extracellulaire, elle n'est pas contenue dans des cellules anucléées comme les globules rouges mais elle est dissoute dans le sang de l'animal. Il montre également que les globines de base qui composent cette macromolécule sont très proches de celles des vertébrés et que cette molécule n'est ni immunogène ni allergène. Tous ces éléments, le conduisent à penser que cette molécule pourrait être intéressante dans des applications médicales, mais lesquelles ?

Il fait alors le lien entre l'environnement de cet invertébré et un phénomène physiologique très connu en médecine, source de problèmes majeurs dans de nombreuses pathologies, appelé ischémie/reperfusion (hypoxie liée à un problème de circulation sanguine/hyperoxie et stress oxydant liée à la reperfusion). En effet, bien que l'oxygène soit indispensable à la vie et notamment à la respiration tissulaire et cellulaire, celui-ci doit être délivré d'une façon physiologique et c'est l'une des raisons de l'existence de transporteurs d'oxygène et notamment de l'hémoglobine au sein d'organismes vivants. Le lien est alors fait dans son esprit, mais si l'arénicole avait répondu depuis des millions d'années au phénomène d'ischémie/reperfusion et que son hémoglobine en était la raison ? L'ischémie pour l'arénicole c'est la marée basse,

et la reperfusion c'est la marée haute. Franck Zal fait alors le lien avec la greffe d'organes sachant que lorsqu'un organe est prélevé chez un donneur, il s'ensuit une course contre la montre pour le reconnecter chez un receveur (problème d'ischémie), un autre problème s'ensuit, après la reconnexion c'est un apport trop massif d'oxygène au sein du greffon source de stress oxydant (problème de reperfusion). Il met alors en évidence sur la molécule d'hémoglobine de l'arénicole une activité antioxydante intrinsèque qui aiguise encore plus son intérêt grandissant de l'utiliser dans des applications de préservation de greffon. Des tests sont alors réalisés sur des greffes rénales, réalisés dans un premier temps sur des modèles animaux en collaboration avec une équipe de l'INSERM de Poitiers dirigé par le Pr. Thierry Hauet, avec des résultats remarquables qui suscitent immédiatement l'intérêt des néphrologues et des chirurgiens.

En 2007, il décide d'abandonner son poste de chercheur académique au CNRS pour se lancer un nouveau défi qui ne le quittera jamais sur le long chemin qui l'attend, sauver des milliers de vies grâce à cette découverte, et apporter aux patients en souffrance et à leur famille une solution à la problématique d'ischémie/reperfusion. Il créait alors la société HEMARINA et met en place les procédés complexes permettant d'extraire et purifier cette précieuse molécule pour en faire un transporteur d'oxygène universel, véritable pipeline d'applications thérapeutiques, en réponse à des besoins médicaux non satisfaits. Toutes les pathologies ischémiques sont en ligne de mire. À plus court terme, les applications ciblent des maladies du sang, les traumatismes de guerre, les plaies complexes, la parodontite... La molécule fait également naître l'espoir d'un transporteur d'oxygène universel pour les transfusions sanguines. Mais, pour l'heure, c'est dans la greffe d'organes que la technologie d'HEMARINA a fait le plus grand pas après un long chemin de 15 ans fait de patience, de persévérance, de résilience et d'abnégation. Ce qui l'a fait tenir? le sourire retrouvé des patients tout simplement.

Redonner du temps à la greffe

En France, plus de 26 000 patients étaient en attente d'organe en 2020 et plus de 250 000 à travers le monde. Plus de 900 sont décédés faute de greffon viable en France et aux USA plus de 8 000 patients sont décédés soit près de 20 patients par jour. Privé d'apport sanguin et donc d'oxygène, l'organe prélevé sur un donneur fait l'objet de lésions. Il risque en conséquence de mal fonctionner voire d'être rejeté par le corps du receveur. C'est là que la technologie d'HEMARINA entre en jeu : elle apporte une solution d'oxygénation sans précédent qui permet de prolonger le temps de conservation du greffon après sa collecte chez le donneur : une semaine sur des cellules rénales en fonction de la concentration des molécules d'hémoglobine au lieu d'un jour avec les techniques classiques, 48 heures au lieu de 4 à 6 heures pour un poumon... Une révolution reconnue par les

plus grands spécialistes qui mentionnent que la technologie d'HEMARINA est aussi importante que les immunosuppresseurs qui ont permis l'essor de la transplantation.

Préserver un organe, c'est sauver une vie. HEMARINA soutient cette ambition, avec le potentiel de faire entrer la transplantation dans une nouvelle ère : augmenter les chances de succès des greffes, ne plus perdre un greffon et faire d'une procédure d'urgence une procédure que l'on pourra mieux programmer, au bénéfice de la sécurité et de la sérénité de tous.

Marquage CE : l'événement qui consacre une aventure collective

L'histoire semble presque trop belle pour être vraie. Pourtant, elle est désormais réelle. Du sable à la pailasse de laboratoire, puis du laboratoire au bloc opératoire, l'innovation d'HEMARINA a désormais un nom en transplantation, HEMO2life®, une innovation désignée par la nature. Après 20 ans de recherche (un millième de seconde à l'échelle de l'évolution) et des études cliniques qui ont démontré sa sécurité et son efficacité, la technologie est prête à prendre son essor mondial. Il ne manquait que la validation réglementaire pour qu'elle puisse bénéficier aux patients et aux professionnels de santé du monde entier. Après un processus retardé par la révision en cours de la réglementation européenne sur les dispositifs médicaux, HEMARINA a obtenu le marquage CE pour sa solution de préservation d'organes. Cet événement consacre le travail acharné d'une équipe de femmes et d'hommes qui, aux côtés de Franck Zal, n'ont jamais baissé les bras pour faire d'un rêve une entreprise de santé unique au monde.

La technologie HEMO2life® permet d'optimiser le temps de conservation des greffons rénaux et leur qualité afin d'accélérer la reprise de fonction post-greffe (DGF : Delay Graft Function). L'amélioration de ces paramètres essentiels se traduit par une amélioration nette de la survie des patients. Cette technologie pourra désormais être une solution privilégiée en transplantation. Plusieurs études cliniques, et de suivi à 4 ans des patients greffés, ont été menées, permettant aujourd'hui de démontrer, pour un patient transplanté avec HEMO2life® :

- **Une diminution des dommages d'ischémie-reperfusion permettant ainsi une reprise accélérée du greffon après transplantation** : diminution du marqueur DGF de 6,9 % (bras HEMO2life®) vs 26,1 % (bras Contrôle).
- **Un taux de survie de 98,3 % après 4 ans contre 86 %** dans des conditions de préservation classiques.

Le temps n'est plus seulement à imiter la nature mais à sauver des vies !

ZAL Franck

Co-fondateur de la Société Hemarina SA

Références :

Asong-Fontem N, Panisello-Rosello A, Lopez A, Imai K, Zal F, Delpy E, Rosello-Catafau J, Adam R. A Novel Oxygen Carrier (M101) Attenuates Ischemia-Reperfusion Injuries during Static Cold Storage in Steatotic Livers Int. J. Mol. Sci. 2021, 22(16), 8542

Ali A, Watanabe Y, Galasso M, Watanabe T, Chen M, Fan E, et al. An extracellular oxygen carrier during prolonged pulmonary preservation improves post-transplant lung function. J Heart Lung Transplant. 2020 ; 39(6):595-603.

Alix P, Val-Laillet D, Turlin B, Ben Mosbah I, Burel A, Bobillier E, et al. Adding the oxygen carrier M101 to a cold-storage solution could be an alternative to HOPE for liver graft preservation. JHEP Rep. 2020 ; 2(4):100119.

Batool F, Delpy E, Zal F, Leize-Zal E, Huck O Therapeutic Potential of Hemoglobin Derived from the Marine Worm *Arenicola marina* (M101) : A Literature Review of a Breakthrough Innovation. Mar. Drugs 2021, 19, 376.

Glorion M, Polard V, Favereau F, Hauet T, Zal F, Fadel E, et al. Prevention of ischemia-reperfusion lung injury during static cold preservation by supplementation of standard preservation solution with HEMO2life® in pig lung transplantation model. Artif Cells Nanomed Biotechnol. 2018 ; 46(8):1773-80.

Lantieri L, Cholley B, Lemogne C, Guillemain R, Ortonne N, Grimbart P, et al. First human facial retransplantation : 30-month follow-up. Lancet. 2020 ; 396(10264):1758-65.

Lemaire F, Sigrist S, Delpy E, Cherfan J, Peronet C, Zal F, et al. Beneficial effects of the novel marine oxygen carrier M101 during cold preservation of rat and human pancreas. J Cell Mol Med. 2019 ; 23(12):8025-34.

Le Meur Y, Badet L, Essig M, Thierry A, Büchler M, Drouin S, Deruelle C, Morelon E, Pesteil F, Delpech P-O, et al. First-in-human use of a marine oxygen carrier (M101) for organ preservation : A safety and proof-of-principle study. Am. J. Transplant. 2020, 20, 1729-1738.

Le Meur Y, Delpy E, Renard F, Hauet T, Badet L, Rerolle JP, et al. HEMO2life® improves renal function independent of cold ischemia time in kidney recipients : A comparison with a large multicenter prospective cohort study. Artif Organs (2022) 46(4):597-605.

Puissant-Lubrano B, Bouthemy C, Congy-Jolivet N, Jean Milhes J, Minville V, Kamar N, Demini L, Zal F, Renaudineau Y The oxygen carrier M101 alleviates complement activation, which may be beneficial for donor organ preservation. Frontiers in Immunology (2022), 13

Thuillier R, Dutheil D, Trieu, M.T.N, Mallet V, Allain G, Rousselot M, Denizot M, Goujon, J.-M, Zal F, Hauet T. Supplementation with a New Therapeutic Oxygen Carrier Reduces Chronic Fibrosis and Organ Dysfunction in Kidney Static Preservation. Am. J. Transplant. 2011, 11, 1845-1860.



*M101 est une hémoglobine extracellulaire en bicouche hexagonale (a) entièrement décrite par Zal et al. en 1997 et extrait du ver marin *Arenicola marina*. En milieu naturel, l'arenicole colonise la zone intertidale des côtes ouest de la France (b). À des fins pharmaceutiques, les vers sont élevés en aquaculture dans des conditions strictes de traçabilité et de reproductibilité dans une ferme dédiée (c). HEMO2life® contenant le transporteur d'oxygène M101 est un dispositif médical de classe III marqué CE selon la nouvelle directive MDR 2017/745 et fabriqué selon les BPF (d). HEMO2life® est destiné à être utilisé ex vivo comme additif aux solutions de conservation (e).*