

# THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

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

Par

**Manon LUCAS**

**Hépatotoxicité et régulation immunitaire hépatique après l'injection de fortes doses de vecteurs AAVr chez le rat : vers un modèle exploratoire des effets indésirables.**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 19 mai 2026  
Unité de recherche : Laboratoire TaRGeT - INSERM UMR 1089

## Rapporteurs avant soutenance :

David-Alexandre GROSS  
Michel SAMSON

Chargé de recherche - Université Paris-Saclay, INTEGRARE UMR951  
Directeur de recherche - Université de Rennes, IRSET U1085

## Composition du Jury :

Président :

Examineurs : Françoise SCHMITT

PU-PH - Université d'Angers, CHU Angers

Dir. de thèse : Virginie PICHARD

Ingénieur principal - Nantes Université, TaRGeT UMR1089

## Invité(s)

Oumeya ADJALI  
Caroline LE GUINER  
Amédé RENAND

Directrice de recherche - Nantes Université, TaRGeT UMR1089  
Ingénieur principal - Nantes Université, TaRGeT UMR1089  
Chargé de recherche - Nantes Université, CR2TI UMR1064

**Titre :** Hépatotoxicité et régulation immunitaire hépatique après l'injection de fortes doses de vecteurs AAVr chez le rat : vers un modèle exploratoire des effets indésirables

**Mots clés :** Thérapie génique, AAV, Réponse immunitaire, Hépatotoxicité

**Résumé :** Les vecteurs viraux adéno-associés recombinants (AAVr) se sont révélés très prometteurs pour la thérapie génique in vivo. Cependant, l'administration systémique de vecteurs à des doses élevées ( $\geq 1.10^{14}$  vg/kg) a été associée à des effets indésirables liés à l'activation du système immunitaire de l'hôte et/ou à la toxicité du vecteur, notamment de l'hépatotoxicité. À l'heure actuelle, le lien entre la réponse immunitaire et la toxicité induite après l'injection de doses élevées d'AAVr reste mal compris et peu de modèles murins pertinents ont été décrits.

Dans cette étude, des rats ont été injectés avec des vecteurs AAVr de sérotypes 8 et 9, à une forte dose ( $1.10^{14}$  vg/kg). Chez tous ces rats, une hépatotoxicité précoce ainsi qu'une réponse immunitaire périphérique cellulaire contre la capsid et/ou le produit transgénique ont été détectées.

Toutefois, chez seulement une partie des individus, une perte d'expression du produit du transgène est rapportée exclusivement dans le foie. Des mécanismes de réponse immunitaire intra-hépatique précoces ont également été mis en évidence, incluant des phénomènes de régulation associés à des lymphocytes T présentant un phénotype d'épuisement, susceptibles d'expliquer le maintien de l'expression chez certains rats.

Ce modèle fournit de nouvelles données sur l'ambivalence de l'immunogénicité des vecteurs AAVr dans le foie et pourrait contribuer au développement de stratégies visant à réduire l'hépatotoxicité associée à l'administration de fortes doses.

**Title :** Hepatotoxicity and hepatic immune regulation following the injection of high doses of AAVr vectors in rats: toward an exploratory model of adverse effects

**Keywords :** Gene therapy, AAV, Immune response, Hepatotoxicity

**Abstract :** Recombinant adeno-associated viral vectors (AAVr) have shown great promise for in vivo gene therapy. However, systemic administration of vectors at high doses ( $\geq 1.10^{14}$  vg/kg) has been associated with adverse effects related to activation of the host immune system and/or vector toxicity, particularly hepatotoxicity. Currently, the link between the immune response and the toxicity induced after the injection of high doses of rAAV remains poorly understood, and few relevant murine models have been described.

In this study, rats were injected with high doses ( $1.10^{14}$  vg/kg) of AAVr vectors of serotypes 8 and 9. In all of these rats, early hepatotoxicity and a peripheral cellular immune response against the capsid and/or the transgene product were detected.

However, in only a subset of the animals, a loss of transgene product expression was reported exclusively in the liver. Early intrahepatic immune response mechanisms were also identified, including regulatory phenomena associated with T lymphocytes exhibiting an exhaustion phenotype, which may explain the maintenance of expression in some rats.

This model provides new data on the ambivalence of the immunogenicity of AAVr vectors in the liver and could contribute to the development of strategies aimed at reducing the hepatotoxicity associated with high-dose administration.