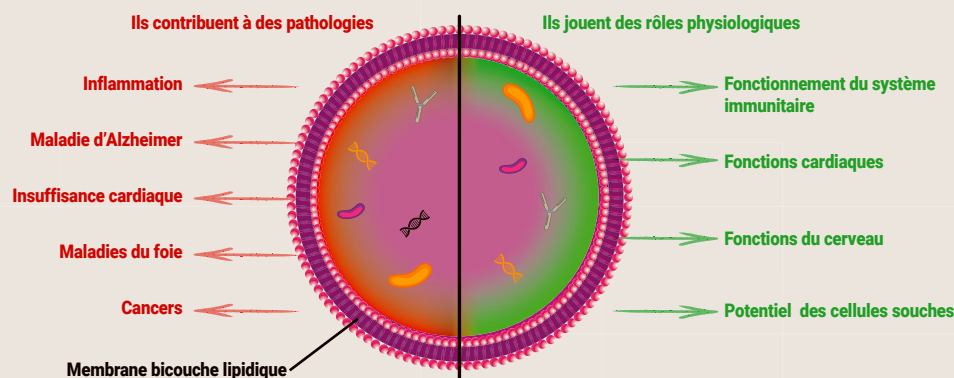


LES MULTIPLES MODES D'ACTIONS DES EXOSOMES



Les exosomes contiennent des protéines, des lipides et des acides nucléiques. Ils servent, d'une part, de voie d'élimination de ces constituants, d'autre part, de vecteur de communication entre les cellules, car leurs constituants sont capables de modifier la physiologie des cellules qui les reçoivent. Ainsi, ils sont impliqués dans divers processus tant physiologiques, comme le système immunitaire, que pathologiques, comme dans les cancers.

reste à ce jour unique. « *Chaque patient est un cas particulier* », rappelle Radia Tamarat, experte en radiopathologie à l'IRSN. C'est ce qui explique que les experts de l'IRSN sont régulièrement sollicités par l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) pour venir en soutien des médecins dans le cadre de la prise en charge de patients surirradiés.

LES EXOSOMES SONT TRÈS PROMETTEURS

Mais cette stratégie thérapeutique à base de cellules souches a ses limites, notamment si un accident de grande ampleur avec de nombreuses victimes sévèrement exposées survenait comme dans le cas d'un acte terroriste, par exemple. Leur utilisation est en effet soumise à plusieurs contraintes : les CSM ne peuvent pas être produites à grande échelle ; le donneur doit être un parent proche afin d'éviter un rejet ; le délai d'obtention des cellules, lié à leur mise en culture, est de plus de dix jours ; leur qualité est affectée par l'âge du donneur ou ses maladies. « *On ne peut traiter qu'un petit nombre de patients de la sorte. Il fallait trouver une autre solution*, raconte Radia Tamarat. Lors d'un congrès au Mexique en 2010, j'entends un post-doctorant singapourien présenter ses travaux sur les exosomes, des vésicules issues de CSM. Je travaillais depuis ma thèse sur un autre type de vésicules extracellulaires. J'ai senti que ces exosomes pouvaient être une solution pour soigner les brûlures radiologiques. » Un voyage à Singapour à la rencontre de l'équipe de Sai Kiang Lim (Institute of Medical Biology) achève de la convaincre quand elle découvre que les chercheurs les avaient utilisés pour soigner des brûlures cutanées.

À l'époque, les exosomes commençaient à être utilisés en médecine régénérative. Ces vésicules que l'on retrouve dans les fluides biologiques comme l'urine ou le sang ont longtemps été considérées comme des déchets cellulaires permettant d'éliminer les protéines et les molécules indésirables (voir infographie). En fait, elles font bien plus (2). Sécrétées par la plupart des cellules saines, elles jouent un rôle clé dans la communication entre les cellules ou encore dans le système immunitaire. A contrario, lorsque les exosomes sont sécrétés par des cellules malades, ils participent et amplifient les pathologies, comme la propagation du cancer par le développement de métastases. Ils se révèlent néanmoins utiles dans ce cas pour diagnostiquer ces mêmes maladies en tant que biomarqueurs.

Des études récentes ont d'ailleurs montré que l'effet thérapeutique des CSM serait majoritairement lié à la sécrétion de ces vésicules extracellulaires, exosomes en tête. En outre, ceux-ci sont également faciles à manipuler car leur membrane est rigide et ils présentent l'avantage de résister à la congélation. Ainsi, ils pourraient être facilement transportés et stockés pour être utilisés sur le terrain ou en situation d'urgence en cas d'un grand nombre de victimes. De plus, contrairement aux CSM, du fait de leur compatibilité, les exosomes pourraient être injectés à de multiples patients.

« *En 2013, j'ai pu lancer nos premières études précliniques pour traiter des lésions cutanées avec des exosomes issus de CSM, en collaboration avec Sai Kiang Lim, qui produisait les vésicules (4), poursuit la biologiste. Sur un modèle de brûlure radiologique du membre*

inférieur de différentes lignées de souris, nous avons montré que les exosomes sont une alternative aux cellules souches pour la réparation de lésions cutanées radio-induites : ils permettent une revascularisation du tissu irradié et sa cicatrisation par le recrutement de cellules inflammatoires. » Cela ouvre la perspective d'une application clinique à très grande échelle pour ces brûlures radiologiques.

Mais la route est encore longue avant un transfert clinique. Il reste à faire la démonstration préclinique de l'innocuité des exosomes et à préciser leur efficacité thérapeutique par des études précliniques sur des cochons. En parallèle, subsiste un défi de taille : la standardisation du processus de culture de CSM et de production d'exosomes pour assurer une production de grade clinique à grande échelle. « *Aujourd'hui, seule l'équipe de Sai Kiang Lim est capable d'en produire en quantité importante mais pas dans les conditions réglementaires françaises*, précise la chercheuse. Pour assurer cette production nationale pour le traitement des brûlures radiologiques, nous sommes engagés dans un projet financé par l'Agence nationale de la recherche baptisé Exocet (2017-2021), en collaboration avec l'Inserm et le CTSA. » Malgré ces défis, l'avenir des exosomes est assurément prometteur.

UN ESPOIR POUR LE SYNDROME GASTRO-INTESTINAL

En cas d'accident à grande échelle provoquant un syndrome gastro-intestinal, l'IRSN a bon espoir de proposer une thérapie innovante efficace à base d'exosomes issus de CSM. Les études précliniques sont encourageantes.

« *En collaboration avec une équipe américaine financée par les Instituts américains de la santé (National Institutes of Health ou NIH), nous avons évalué le bénéfice des exosomes sur des souris soumises à une irradiation du corps entier à des doses létales de 10 Gy (3), explique Radia Tamarat. Résultat : les exosomes augmentent le temps de survie des animaux, les dommages de la muqueuse intestinale sont réduits, la réparation et la régénération de l'épithélium de l'intestin grêle, le tissu à son interface avec l'organisme, est stimulé, tout comme la vascularisation.* » Reste à montrer que la technique est applicable à l'humain.

*Le gray (Gy) mesure la dose absorbée, c'est-à-dire la quantité d'énergie cédée par les particules radioactives à la matière exposée, par unité de masse. 1 gray correspond à 1 joule cédé par kilogramme de matière.

RÉFÉRENCES

- > (1) R. Tamarat, M. Benderitter, The Medical Follow-up of the Radiological Accident: Epinal 2006, *Radiation Research*, 2019.
- > (2) S. Flamant, R. Tamarat, Extracellular and vascular injury: New insights for radiation exposure, *Radiation Research*, 2016.
- > (3) A. Accarie et al., Extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells mitigate intestinal toxicity in a mouse model of acute radiation syndrome, *Stem Cell Research & Therapy*, 2020.
- > (4) C. Loinard et al., HuMSC-EV induce monocyte/macrophage mobilization to orchestrate neovascularization in wound healing process following radiation injury, *Scientific report* (en cours de soumission).

L'ESSENTIEL

> Les éruptions solaires s'accompagnent d'émissions de rayonnement et de particules de haute énergie susceptibles de perturber les satellites et les réseaux de télécommunication terrestres.

> Grâce à l'analyse du carbone 14 contenu dans les cernes d'arbres, il est possible

d'identifier et de dater à l'année près certaines fortes éruptions du passé.

> Les scientifiques pensaient que les superéruptions se produisaient une fois tous les 10 000 ans environ. Mais la découverte récente de deux événements de ce type suggère qu'elles seraient plus fréquentes.

L'AUTEUR

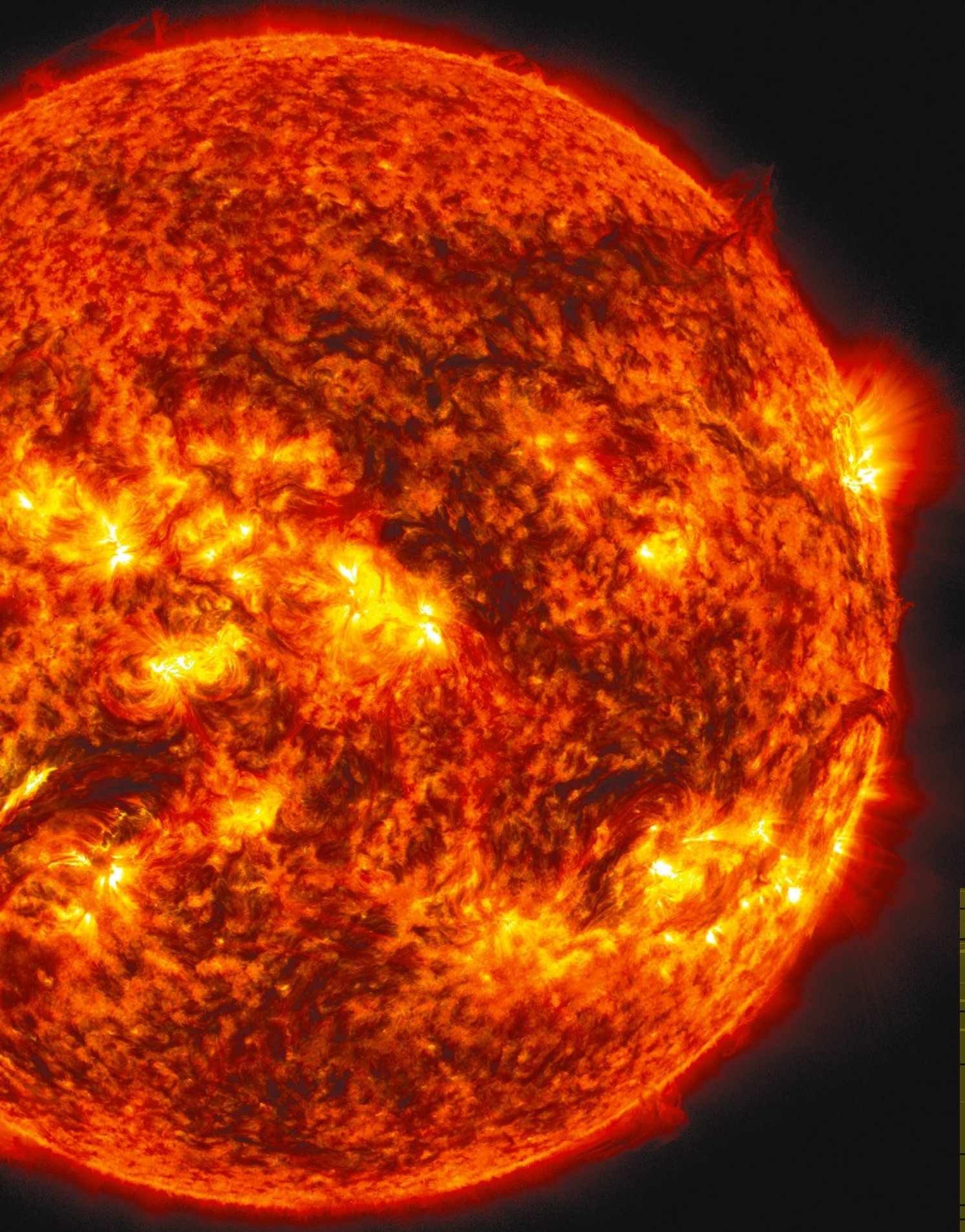


JONATHAN O'CALLAGHAN
journaliste indépendant,
spécialiste de
l'exploration spatiale
et de l'astrophysique

La menace des éruptions solaires géantes

De gigantesques orages géomagnétiques occasionnant d'importants dégâts sur Terre pourraient se produire plus fréquemment que les scientifiques ne le pensaient, avec des implications préoccupantes pour notre monde connecté.





De temps à autre, le Soleil expulse de gigantesques gerbes de particules et de rayonnement susceptibles de faire des ravages sur Terre. Depuis plus de cent cinquante ans, les scientifiques qui étudient ces superéruptions et la façon dont elles affectent notre planète s'intéressent spécifiquement à un cas particulier, spectaculaire par ses caractéristiques: l'événement de Carrington de 1859. Cette année-là, une éruption solaire a frappé la Terre. Son énergie était si élevée qu'elle a fortement perturbé, mais de façon temporaire, le champ magnétique de notre planète, ce qu'on nomme un «orage géomagnétique». Certes, cet événement a créé de magnifiques aurores boréales, mais il a aussi provoqué des décharges électriques dans les lignes télégraphiques. L'incident a été traité comme une perturbation bizarre et mineure, avec des dommages limités à l'infrastructure électrique de l'époque. Aujourd'hui, toutefois, les chercheurs considèrent que l'événement de Carrington, ainsi qu'un orage géomagnétique de 1921 de force comparable, constituent un avertissement préoccupant à propos de possibles catastrophes à venir.

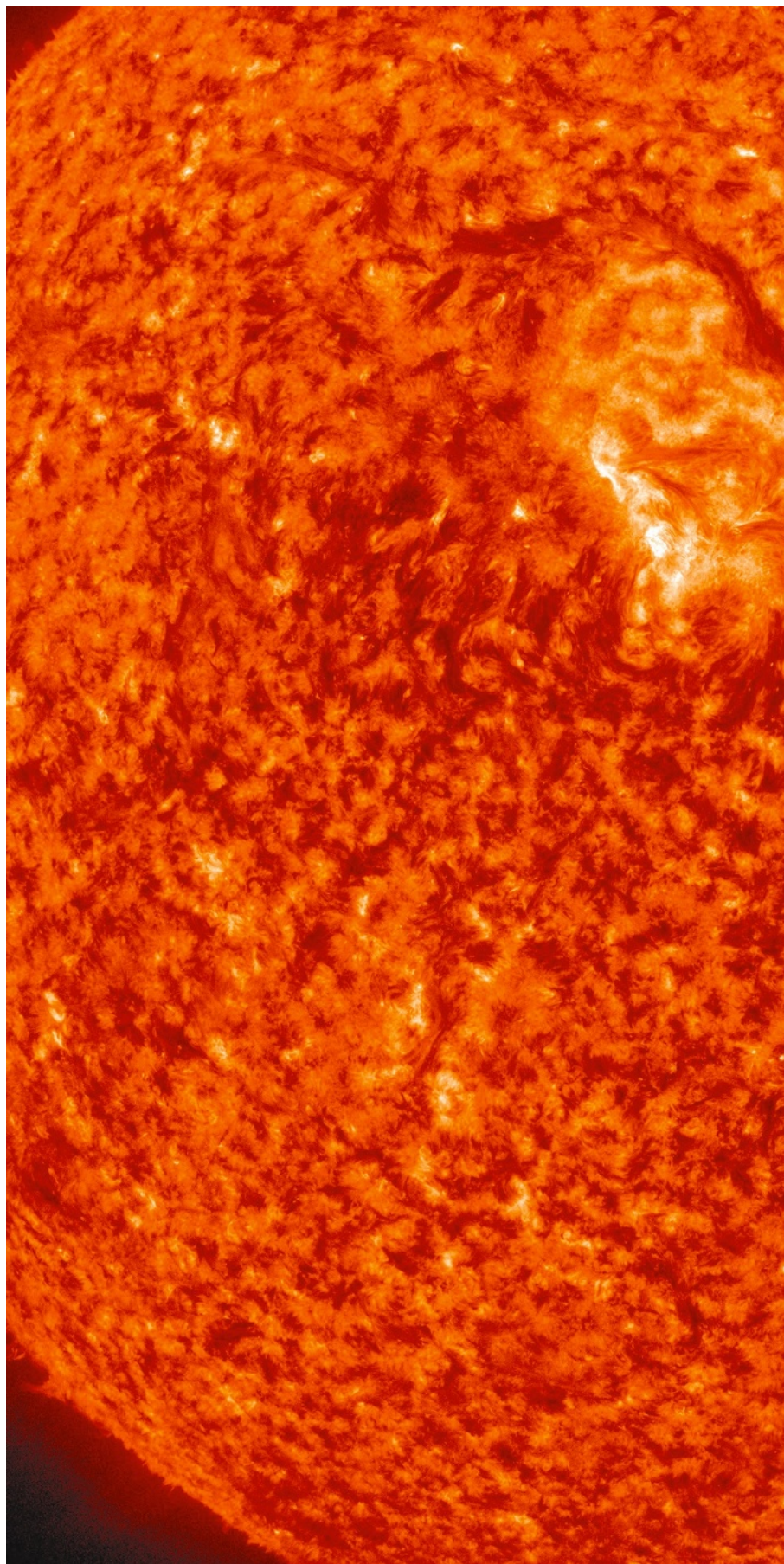
Ces événements pourraient même prendre un caractère plus alarmant. En effet, en 2012, les scientifiques ont découvert qu'un gigantesque orage géomagnétique, quelque dix à cent fois plus puissant que l'événement de Carrington, était survenu vers l'an 775. «C'était vraiment, vraiment stupéfiant, se souvient Nicolas Brehm, de l'École polytechnique fédérale de Zurich, en Suisse. Nous ne pensions pas que quelque chose de cette ampleur pouvait se produire.»

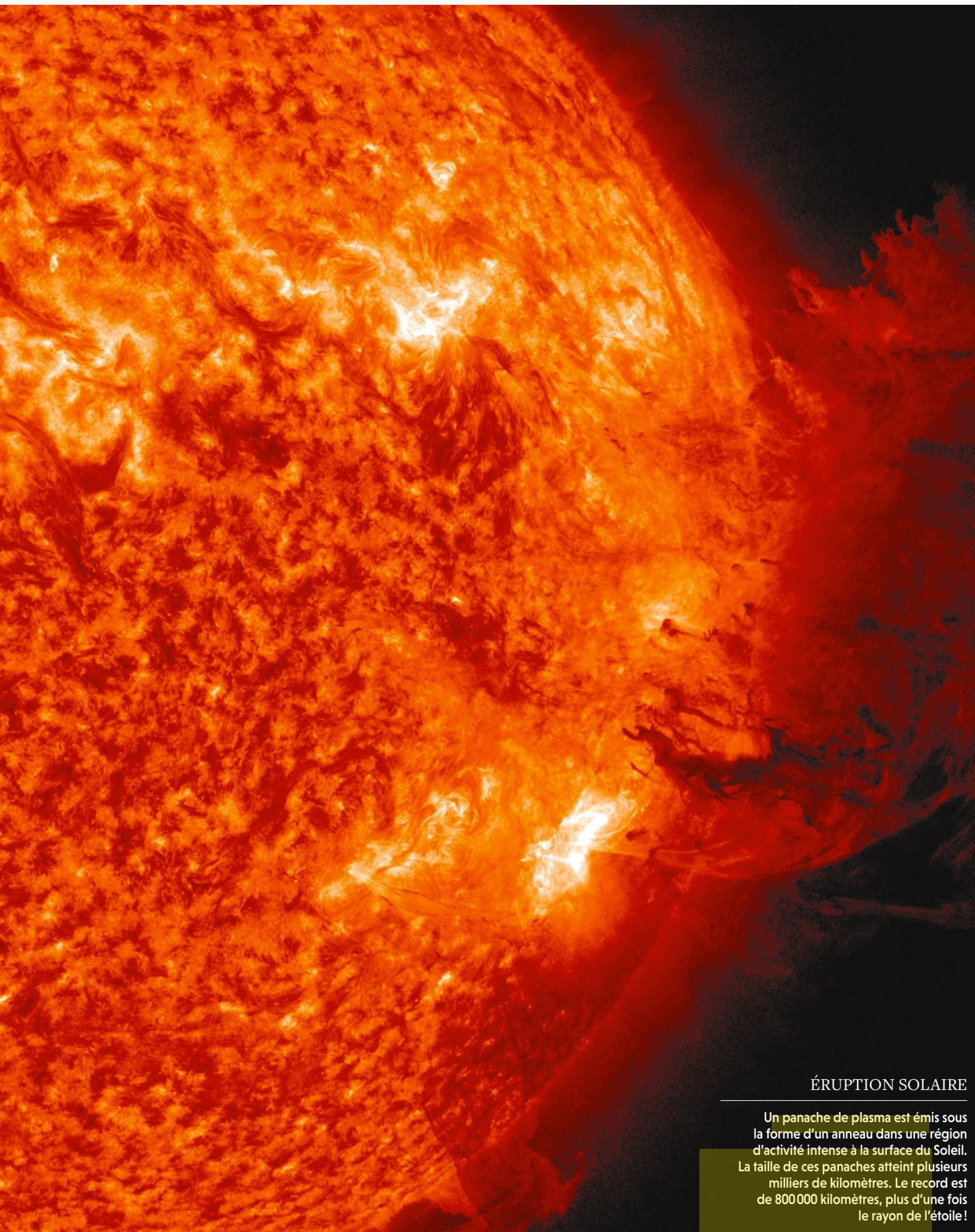
GIGANTESQUE ORAGE GÉOMAGNÉTIQUE

Cet événement historique pourrait provenir d'une «superéruption» du Soleil, un phénomène qui, pensait-on, ne se produit qu'une fois tous les 10 000 ans en moyenne et qui serait des milliers de fois plus puissant qu'une éruption solaire ordinaire, selon les hypothèses avancées par les scientifiques en 2012. L'arrivée sur Terre de matière éjectée par une superéruption du Soleil aurait de nos jours des conséquences dévastatrices pour notre société mondialement connectée.

De nouvelles découvertes semblent indiquer aujourd'hui que ces superéruptions seraient plus courantes que nous ne le pensions: des chercheurs qui étudient les annales géochimiques de l'histoire récente de la Terre ont trouvé des preuves de l'existence de deux autres éruptions phénoménales.

En juillet 2021, Nicolas Brehm et ses collègues ont annoncé la découverte possible de deux autres événements solaires d'une puissance redoutable. L'un s'est produit en 7176 avant notre





ÉRUPTION SOLAIRE

Un panache de plasma est émis sous la forme d'un anneau dans une région d'activité intense à la surface du Soleil. La taille de ces panaches atteint plusieurs milliers de kilomètres. Le record est de 800 000 kilomètres, plus d'une fois le rayon de l'étoile!

ère, alors que les sociétés de chasseurs-cueilleurs nomades cédaient la place aux implantations agricoles. L'autre est survenu en 5259 avant notre ère, lorsque la planète émergeait de la dernière période glaciaire. Ces deux événements auraient été au moins aussi puissants que celui de l'an 775. Depuis dix ans, les scientifiques recherchent des événements extrêmes. L'équipe de Nicolas Brehm est la première à en trouver. «C'est une grande réussite», estime Fusa Miyake, la chercheuse de l'université de Nagoya, au Japon, qui a révélé l'existence de l'événement de 775 dans l'étude de 2012. Certains appellent désormais ces superéruptions des «événements Miyake».

Pour identifier ces éruptions solaires, les chercheurs s'appuient sur des analyses chimiques d'échantillons provenant des calottes polaires et d'arbres anciens conservés dans des tourbières gorgées d'eau ou au sommet des montagnes. Lorsque les particules émises par le Soleil frappent l'atmosphère, elles produisent des isotopes radioactifs instables de divers éléments. Par exemple, l'activité solaire forme du carbone 14, qui est absorbé par les arbres au cours de leur croissance lors de la photosynthèse. Comme chaque anneau du tronc d'un arbre correspond à une année de croissance, les scientifiques peuvent déterminer les dates précises associées à des pics d'isotopes provoqués par une augmentation de l'activité solaire: plus il y a de carbone 14 dans un anneau, plus les particules solaires ont frappé notre atmosphère à ce moment-là. Ces cercles «nous permettent de reconstruire les profils de carbone 14 à travers le temps», explique Charlotte Pearson, du laboratoire de dendrochronologie (l'étude et la datation des anneaux de croissance des arbres) de l'université de l'Arizona et cosignataire de l'article. «L'un des facteurs clés de ces fluctuations est l'activité du Soleil.»

En étudiant les concentrations de béryllium 10 et de chlore 36 dans les carottes de glace, les scientifiques effectuent des mesures similaires, bien que légèrement moins précises. Ensemble, ces deux méthodes fournissent un compte rendu des événements historiques. Nous disposons de données sur les cernes des arbres, pour la majeure partie de l'Holocène – l'époque géologique actuelle, qui a commencé il y a environ 12000 ans. Cependant, rechercher des pics de carbone 14 prend beaucoup de temps. L'examen d'une seule année nécessite généralement des semaines d'analyses et de corrélations croisées de plusieurs échantillons de cercles d'arbres. «Il y a 12000 ans d'Holocène à étudier, et nous en avons analysé 16%», déclare Alexandra Bayliss, cosignataire de l'article et spécialiste de la datation à Historic England, un organisme public anglais chargé de protéger l'environnement historique du pays. «C'est une question de temps et d'argent.»

Nicolas Brehm et ses collègues ont eu de la chance. Pour l'événement de 7176 avant notre

UN ÉVÉNEMENT EN PARTIE INVISIBLE

Une éruption solaire commence par une forte émission électromagnétique dans une gamme spectrale très large. La plupart de cette énergie se trouve ainsi en dehors des longueurs d'onde du visible. Ce rayonnement s'accompagne de la formation d'un panache de plasma dont les particules sont éjectées à des vitesses comprises entre 20 et 2 000 kilomètres par seconde.

