



**HAL**  
open science

## Les micro-ARN comme biomarqueurs des lésions radio-induites

Jules Gueguen, Lucie Ancel, Guillaume Thoer, Mohamed-amine Benadjaoud,  
Stephane Flamant, Maâmar Souidi

► **To cite this version:**

Jules Gueguen, Lucie Ancel, Guillaume Thoer, Mohamed-amine Benadjaoud, Stephane Flamant, et al.. Les micro-ARN comme biomarqueurs des lésions radio-induites. *Médecine/Sciences*, 2024, 40 (8-9), pp.634-642. 10.1051/medsci/2024096 . hal-04802321

**HAL Id: hal-04802321**

**<https://hal.science/hal-04802321v1>**

Submitted on 25 Nov 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

► En cas d'urgence radiologique ou nucléaire résultant d'un accident ou d'un acte de malveillance, la prise en charge médicale requiert l'identification et le diagnostic des individus exposés à de fortes doses de rayonnements ionisants le plus rapidement possible. Bien qu'un triage préliminaire puisse être effectué directement sur le terrain, une analyse complémentaire en laboratoire est nécessaire pour affiner le diagnostic. Les techniques actuellement utilisées limitent la prise en charge rapide et simultanée de nombreux patients. Afin de pallier ces contraintes, l'utilisation de nouveaux biomarqueurs pour prédire le risque et la gravité des lésions radio-induites est à l'étude. Dans cette revue, nous abordons le potentiel des micro-ARN comme biomarqueurs pour le pronostic des lésions radio-induites et leur pertinence pour une utilisation en radioprotection chez l'homme. ◀

### Rayonnements ionisants et lésions radio-induites : physiopathologie, diagnostic et enjeux contemporains

L'exposition à de fortes doses de rayonnements ionisants (RI) induit des dommages cellulaires et moléculaires directs, tels que des cassures double-brin de l'ADN ou la modification de structures protéiques, et indirects, *via* la formation massive de radicaux libres et la radiolyse de l'eau. Une irradiation aiguë ou chronique, ou une contamination, dans le cadre d'un accident radiologique ou d'un acte malveillant (sources radioactives orphelines, menace NRBC<sup>1</sup>, accidents de radiologie médicale, industriel, ou électronucléaire) peut induire l'apparition de lésions radiologiques.

## Les micro-ARN comme biomarqueurs des lésions radio-induites

Jules Gueguen<sup>1</sup>, Lucie Ancel<sup>1</sup>, Guillaume Thoir<sup>1</sup>, Mohamed Amine Benadjaoud<sup>1</sup>, Stéphane Flamant<sup>1</sup>, Maâmar Souidi<sup>1</sup>



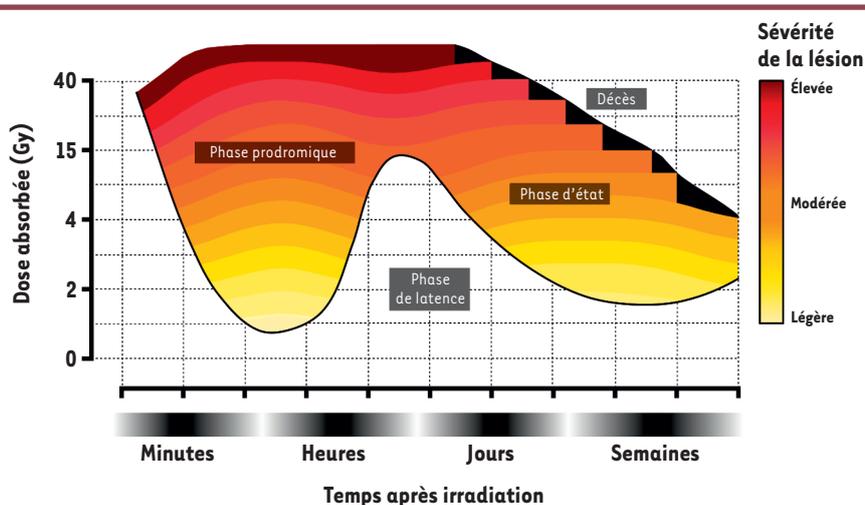
<sup>1</sup>Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire – IRSN, PSE-SANTE/SERAMED, Fontenay-aux-Roses, France. [stephane.flamant@irsn.fr](mailto:stephane.flamant@irsn.fr)

Ces lésions sont complexes et peuvent toucher de nombreux organes, tout particulièrement lors d'une contamination interne ou d'une exposition du corps entier. Deux types d'effets sont attendus lors d'une exposition aux RI : d'une part, les effets déterministes, ou effets tissulaires, qui se manifestent à partir d'une dose seuil et dont la sévérité est proportionnelle à la dose reçue (tels que le syndrome aigu d'irradiation, ou SAI ; les brûlures radiologiques) ; et d'autre part, les effets stochastiques, sans seuil, dont la probabilité d'apparition à long terme sera proportionnelle à la dose reçue (tels que les cancers).

On distingue deux catégories d'irradiations externes : l'irradiation globale de l'organisme, dite « corps entier » ; et l'exposition partielle et localisée. Dans les deux cas, l'urgence médicale conventionnelle prime. L'urgence radiologique consistera en l'évaluation de la dose reçue et des conséquences sanitaires potentielles [1]. L'exposition corps entier peut induire un SAI dont la sévérité dépend de la dose reçue, de la durée d'exposition ainsi que du volume et de la nature des organes les plus exposés (distribution de la dose dans le corps). L'évolution du SAI comprend quatre phases, une phase prodromique de quelques heures, une phase de latence clinique asymptomatique, d'une à trois semaines, une phase d'état où les symptômes vont se matérialiser en fonction de la dose absorbée, en reflétant les atteintes tissulaires au niveau des différents organes, et, enfin, une phase de résolution pouvant se prolonger pendant plusieurs mois (Figure 1). Cliniquement, le SAI se caractérise à partir

Vignette (© Stéphane Flamant).

<sup>1</sup> Nucléaire, radiologique, biologique ou chimique.



**Figure 1. Cinétique d'apparition et sévérité des symptômes à la suite d'une irradiation corps entier.** Les premiers signes cliniques d'une exposition aux rayonnements ionisants sont observés dans les premières heures après l'exposition, voire parfois seulement quelques minutes après une dose très élevée (phase prodromique). Ces symptômes précoces et transitoires sont déterministes et dépendent de la dose reçue. Les individus peuvent présenter des symptômes assimilables à un état grippal (fièvres, maux de tête), puis des vomissements, des diarrhées, des confusions voire des pertes de connaissance. Après une phase de latence asymptomatique

de durée variable, la phase d'état est caractérisée par le développement de syndromes hématopoïétiques, gastro-intestinaux, pulmonaires ou cérébro-vasculaires pour les expositions les plus graves. La cinétique de développement lésionnel des brûlures radiologiques suit une dynamique similaire, les symptômes étant cette fois circonscrits à une zone du corps et leur développement plus étalé dans le temps (d'après [2]).

de doses d'1 à 2 Gray (Gy)<sup>2</sup>, par des nausées, des vomissements, des sécheresses buccales et des syndromes hématopoïétiques (anémie, lymphopénie). L'exposition à des doses très élevées, de l'ordre de 5 à 10 Gy, vient ajouter des syndromes gastro-intestinaux et pulmonaires associés à un risque de mortalité élevée (diarrhées, fièvres, insuffisances respiratoires). Chez l'homme, aucun effet clinique n'est décelable en dessous d'une dose de 1 Gy et la dose létale 50 du SAI est de 4,5 Gy. (Figure 1). Outre les traitements symptomatiques, le traitement de référence consiste à limiter l'aplasie médullaire via l'injection de facteurs de croissance et, éventuellement, une greffe de moelle osseuse [2].

L'exposition localisée aux RI peut conduire au développement d'une brûlure radiologique. Cette lésion très algique se traduit par une phase initiale érythémateuse transitoire, suivie d'une phase de latence plus ou moins brève en fonction de la dose reçue, puis d'une phase d'état, dont la sévérité est proportionnelle à la dose de rayonnement absorbée : desquamation sèche, desquamation humide, ulcération, voire atteintes et nécrose des tissus sous-jacents, au-delà de 25 Gy. Le traitement de référence pour les cas les plus sévères associe l'exérèse des tissus nécrosés, un traitement local par facteurs de croissance et une greffe de peau combinée à une thérapie cellulaire [3]. Le suivi des lésions radio-induites est problématique car leur évolution est très aléatoire, à la fois dans le temps et l'espace, des reprises inflammatoires et des nécroses pouvant survenir plusieurs années après une apparente rémission.

À l'heure actuelle, la confirmation de l'irradiation est exclusivement réalisée au travers d'analyses de dosimétries biologique et physique, ou, plus tardivement, lors de l'apparition des premiers signes cliniques [1, 2]. Ces méthodes, qui ont pour but d'estimer la dose reçue, peuvent être complétées d'un questionnaire permettant d'orienter le triage des victimes dans un contexte de crise ou d'accident. Il existe deux techniques majeures de dosimétrie biologique : la cinétique de déplétion des lymphocytes et l'évaluation cytogénétique des aberrations chromosomiques (chromosomes dicentriques, translocations), cette dernière étant la plus sensible et la plus spécifique des deux méthodes [4-6]. Dans certains cas, ou pour des irradiations localisées particulières, ces techniques de dosimétrie peuvent être combinées à d'autres examens, comme le dénombrement des foyers  $\gamma$ -H2AX<sup>3</sup>, associés aux cassures double brin de l'ADN, ou le dosage sanguin de l'amylase, pour une irradiation des glandes salivaires, et de l'hormone folliculostimulante, pour une irradiation des gonades. Plus tardivement, la dosimétrie physique consistera à reconstituer expérimentalement la dose reçue en utilisant des outils de simulation/modélisation et à analyser rétrospectivement les phanères des victimes, grâce à la spectroscopie par résonance paramagnétique électronique [1]. Ces techniques sont robustes et fiables mais leur mise en œuvre nécessite du temps ainsi qu'un personnel formé et expérimenté à la réalisation

<sup>2</sup> Trois unités sont fréquemment utilisées dans le domaine du nucléaire : le Becquerel (Bq), le Gray (Gy) et le Sievert (Sv). Le Becquerel mesure l'activité (nombre de désintégration par seconde) de la matière radioactive. Anciennement, l'unité de mesure utilisée était le Curie (Ci). Le Sievert (Sv) permet d'évaluer l'impact du rayonnement sur la matière vivante. Le Gray mesure la dose physiquement « absorbée » par la matière. Elle représente l'énergie absorbée par un kilogramme exposé à un rayonnement ionisant apportant une énergie d'1 joule : 1 Gy = 1 J/kg. Anciennement, l'unité de mesure utilisée était le rad (1 gray = 100 rad) (source : IRSN).

<sup>3</sup> Il s'agit de la forme phosphorylée de l'histone H2AX qui s'accumule très rapidement autour des cassures double brin de l'ADN (ndlr).

de nombreuses mesures complexes. Leur utilisation est aussi restreinte par certaines contraintes, l'évaluation des foyers  $\gamma$ -H2AX n'étant, par exemple, pas applicable au-delà de 2 à 3 heures après l'irradiation. La cytogénétique, dont les aberrations restent quantifiables pendant plusieurs mois/années, est quant à elle contrainte par des seuils de dose, compris entre 0,1 et 5 Gy pour le dénombrement des chromosomes dicentriques. Le système hématopoïétique étant l'une des composantes les plus radiosensibles de l'organisme, la numération de la formule sanguine est l'approche la plus rapide et la plus simple. Réalisable hors des centres hospitaliers, la caractérisation de la lymphopénie réalisée dans les premières 24 à 48 heures après l'exposition, permet de participer au tri initial des individus exposés. Toutefois, cette méthode de dosimétrie n'est applicable qu'en cas d'irradiation homogène du corps entier, pour des doses supérieures à 0,5 Gy, et nécessite des prélèvements réguliers pendant plusieurs jours, conditionnant son utilisation.

Ainsi, face aux risques de perte ou de vol de sources radioactives industrielles ou d'accidents de radiologie médicale, couplés à la relance de la production électronucléaire en France et à la menace nucléaire et radiologique liée aux contextes géopolitiques, de nouvelles méthodes de pronostic et de diagnostic sont nécessaires afin d'améliorer l'identification et la prise en charge médicale des individus exposés. La réponse à ce besoin nécessite le développement de tests rapides et non invasifs se fondant sur la détection de biomarqueurs moléculaires issue d'analyses de type « omiques » (métabolomique, protéomique ou transcriptomique), en particulier en situations de crise et d'urgence de masse au cours desquelles les ressources médicales sont limitées [7]. En outre, les techniques actuelles se limitent à une estimation de la dose reçue par un individu, sans présupposer du degré d'atteinte. Or, le développement de marqueurs moléculaires associés aux lésions radio-induites pourrait permettre d'anticiper la sévérité de ces atteintes et de discriminer les formes légères des formes graves, en prenant en compte la radiosensibilité individuelle, optimisant ainsi l'allocation des ressources médicales et le suivi clinique des patients au cours du temps. L'utilisation des micro-ARN (miARN) comme biomarqueurs des lésions radio-induites semble ainsi particulièrement indiquée pour répondre à ces exigences.

### Les micro-ARN, acteurs de la régulation des gènes et témoins des perturbations physiopathologiques

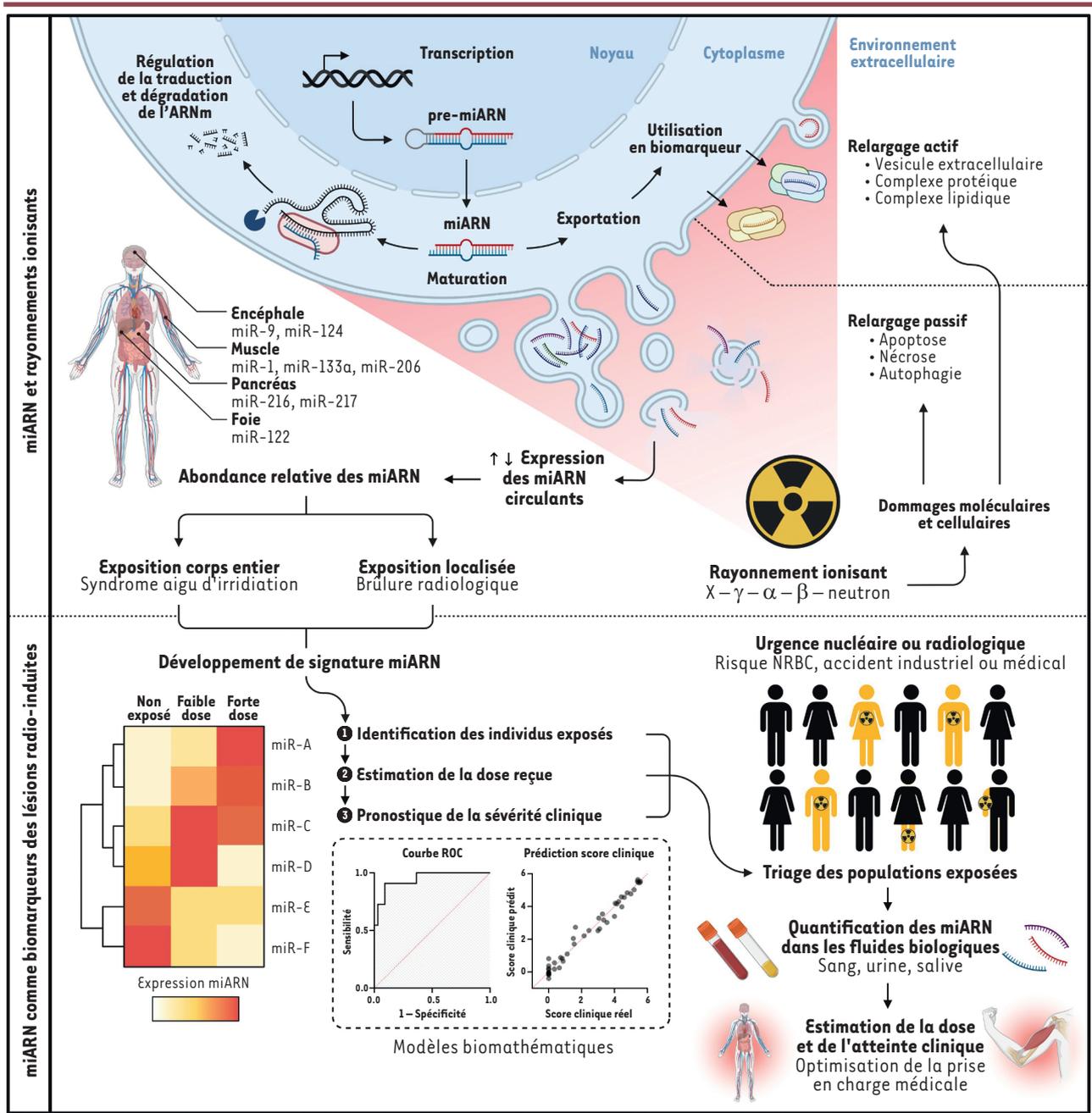
Les miARN sont de courts ARN non codants d'une vingtaine de nucléotides impliqués dans la régulation post-transcriptionnelle de l'expression des gènes [8]. Ils induisent la dégradation, le blocage, ou exceptionnellement l'activation, de la traduction de l'ARN messager qu'ils ciblent par complémentarité de séquence. Environ 2 600 miARN, aux activités pléiotropes et redondantes, régulent l'expression des gènes humains. Chaque miARN interagit avec plusieurs dizaines d'ARN messagers et chaque ARN transcrit est la cible potentielle de nombreux miARN (recensés dans la base de données miRBase v22.1<sup>4</sup>). Leur

participation active aux mécanismes impliqués dans l'apparition de diverses maladies, cutanées, musculaires ou encore osseuses, a fait l'objet de nombreuses études [9,10] et a rapidement suscité un intérêt pour leur utilisation comme biomarqueurs de perturbations physiopathologiques [11] (→).

(→) Voir la Synthèse de S. Baulande et al., m/s n° 3, mars 2014, page 289

En effet, les miARN présentent de nombreuses caractéristiques propices à leur utilisation comme biomarqueurs cliniques : leur production varie en réponse aux stimulus biologiques et ils participent à de nombreuses boucles de rétrocontrôle de gènes. Leur expression peut être observée et quantifiée quelques dizaines de minutes après une altération pathologique, et aussi longtemps que la condition perdure [12,13]. Ils sont abondants dans le sang, mais sont aussi présents dans les urines et la salive, des fluides biologiques accessibles par un prélèvement rapide et peu invasif. La quantité et la nature des miARN présents dans le sang (ou miARN circulants) reflète à la fois les changements métaboliques des populations de cellules myéloïdes, lymphoïdes et endothéliales, et les altérations des différents tissus de l'organisme. Les miARN peuvent en effet rejoindre la circulation sanguine associés à des complexes protéiques ou lipidiques, dans des vésicules extracellulaires, mais aussi à la suite de processus tels que l'apoptose, la nécrose ou l'autophagie [14,15] (Figure 2). Bien que la majorité des miARN soient exprimés de façon ubiquitaire, l'expression de certains d'entre eux est spécifique d'un ou plusieurs tissus [16]. Ainsi, les myomiR, miR-1, miR-133a et miR-206, sont des miARN myogéniques qui ne sont exprimés que dans les tissus musculaires ; miR-9 et miR-124 sont spécifiques du tissu encéphalique ; et miR-216/217 et miR-122 sont respectivement spécifiques des tissus pancréatiques et hépatiques. Cette spécificité d'organe permet l'utilisation des miARN circulants comme témoins, au niveau systémique, d'une altération pathologique localisée, avec, parfois, de meilleures performances que les tests cliniques classiquement employés pour diagnostiquer ces maladies [17,18]. Les miARN présentent aussi des avantages par rapport à l'utilisation des ARNm comme biomarqueurs, car leur détection est plus sensible et ils sont plus stables, notamment grâce à leur résistance intrinsèque aux endonucléases [19]. Enfin, l'importante conservation de leurs séquences, au cours de l'évolution, facilite le transfert de techniques et de connaissances entre les études précliniques, réalisées chez l'animal, et celles cliniques, chez l'homme. La biodisponibilité des miARN circulants, couplée à leur sensibilité biologique en réponse à différents facteurs de stress

<sup>4</sup> <https://www.mirbase.org>.



**Figure 2. Potentiel des miARN comme biomarqueurs des lésions radio-induites.** Les miARN sont de courts ARN non codants transcrits sous forme de tiges-boucles au sein de chaque cellule de l'organisme. À la suite de plusieurs étapes de maturation, ceux-ci vont exercer un rôle inhibiteur sur la traduction de leurs ARNm cibles ou être exportés via des systèmes de relargage actifs ou passifs. Les dommages cellulaires et moléculaires induits par les rayonnements ionisants, tels que la lyse des cellules, vont altérer ces processus et moduler la répartition des miARN dans les fluides biologiques. La quantification de ces altérations a conduit au développement de signatures miARN identifiant une irradiation ainsi qu'à l'établissement de modèles capables d'estimer la dose reçue et de pronostiquer la sévérité clinique de ces expositions. Ces résultats permettent d'envisager les miARN comme biomarqueurs des lésions radio-induites et leur utilisation chez l'homme dans le pronostic clinique des individus lors d'une situation d'urgence nucléaire/radiologique ou d'un accident industriel ou médical (illustration réalisée avec BioRender).

endogènes ou exogènes, permet ainsi une utilisation théoriquement immédiate de ces marqueurs moléculaires à des fins de diagnostic et de pronostic. Depuis le milieu des années 2000, des études en cancéro-

logie ont ainsi démontré que l'expression différentielle de certains miARN pouvait être utilisée comme biomarqueur pour discriminer un individu sain d'un individu

développant une tumeur, voire même pour pronostiquer le type et l'origine tissulaire de cette tumeur [20,21] (→). C'est le cas de miR-21, un inhibiteur de plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs, possédant une activité favorisant la prolifération et la chimiorésistance des cellules tumorales, qui est surexprimé dans les compartiments intra- et extracellulaires de différents types de cancers, tels que les cancers du sein ou de la prostate [22].

L'utilisation des miARN peut dépasser le cadre du diagnostic. Certaines études ont en effet montré la pertinence de leur utilisation dans l'évaluation de la réponse à un traitement thérapeutique. Le niveau d'expression de la paire miR-181/miR-648 reflète, par exemple, l'efficacité du traitement du glioblastome multiforme et est prédictif du taux de survie des patients [23]. Certains miARN ont par ailleurs émergé comme une nouvelle classe d'agents thérapeutiques. En effet, de nombreuses stratégies se fondant sur la restauration de l'expression des miARN sous-exprimés ou, au contraire, sur l'inhibition de ceux qui sont surexprimés, en conditions pathologiques, ont montré une efficacité remarquable, comme dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires *via* l'utilisation d'un anti-miR-122<sup>5</sup>, premier miARN dont l'intérêt a été révélé dans une étude clinique en 2008 [24] (→).

Les travaux se poursuivent actuellement pour améliorer les techniques de délivrance des miARN afin d'optimiser leur stabilité dans l'organisme, leur adressage à un tissu cible ou encore minimiser leur toxicité.

Quelques dizaines de kits utilisant des miARN comme biomarqueurs sont actuellement commercialisés dans le monde pour le diagnostic de l'ostéoporose, du cancer de la thyroïde, ou encore de maladies cardiovasculaires, et plusieurs centaines d'essais cliniques sont en cours (clinicaltrials.gov, avril 2024) [25]. Des difficultés subsistent néanmoins, liées au manque de spécificité de certains miARN, dont l'expression peut être modulée par d'autres comorbidités, à la nature des échantillons utilisés (sang, sérum, plasma, type d'anticoagulant, etc.), et à l'absence de normalisation standardisée, responsable de problèmes de reproductibilité entre études [26]. Ainsi, la modulation du miR-146a a été associée à des infections d'origines multiples et décrit comme biomarqueur de chacune d'entre elles. Il a été démontré par la suite que ce miARN intervient dans le rétrocontrôle temporel de la réponse inflammatoire induite par les infections, sans être spécifique de l'une d'entre elles en particulier [27].

### Utilisation des micro-ARN comme marqueurs pronostiques et diagnostiques des lésions radio-induites

Le caractère insidieux associé à la phase de latence des lésions radio-induites est un facteur limitant la prise en charge optimale des individus exposés. Depuis quelques années, les miARN sont considérés comme des marqueurs prometteurs des effets des RI sur la santé.

Les études précliniques en radioprotection ont permis de mettre en évidence plusieurs signatures moléculaires fondées sur les niveaux d'expression des miARN, permettant d'estimer de façon fiable la dose reçue, la mortalité et plus globalement l'état clinique des individus exposés [28] (Figure 2). La première étape de cette identification a été d'évaluer l'impact des RI sur l'expression des miARN à l'échelle cellulaire et à l'échelle tissulaire. Dès 2006, Ishii *et al.* ont observé l'augmentation de l'expression de 17 miARN par des cellules souches embryonnaires de souris, deux heures après avoir été irradiées à 7,5 Gy [29]. Ils montrèrent, en revanche, que dans une population de fibroblastes exposés à la même dose, l'expression de ces miARN n'évoluait pas, suggérant des réponses différentes en fonction du degré de différenciation cellulaire. Dans des cellules endothéliales humaines, l'expression de nombreux miARN était également augmentée ou diminuée différemment à la suite d'une irradiation de 2 Gy [30]. Dans cette même étude, le rôle de ces différents miARN sur la radiosensibilité cellulaire a été étudié, en les surexprimant ou en les inhibant artificiellement *via* l'utilisation de séquences analogues ou d'oligonucléotides antisens synthétiques. Les auteurs ont alors observé que la surexpression de miR-125a et de miR-189 avait un effet radioprotecteur, tandis que l'inhibition de miR-127 et de let-7g augmentait la radiosensibilité des cellules, en réduisant leurs capacités de prolifération après une exposition. Certaines études ont par ailleurs mis en évidence la persistance de l'expression de miARN associés aux processus inflammatoires, tels que miR-21 dans l'hippocampe, jusqu'à un an après irradiation, et cela, dès une faible et unique dose de 0,5 Gy [31]. Ces résultats, obtenus essentiellement *in vitro*, ont permis de confirmer la sensibilité temporelle à court et long terme des miARN dès 2 heures après une exposition aux RI.

À la suite de ces différentes observations, le potentiel des miARN comme biomarqueurs dosimétriques sanguins a donc été exploré. Une étude menée chez la souris a confirmé la sensibilité de certains miARN à un gradient de doses d'irradiation, de 1 à 8 Gy, notamment du miR-150 dont l'expression est inversement proportionnelle à la dose reçue [32]. Cui *et al.* ont également montré l'existence de signatures miARN particulières capables de discriminer des animaux exposés aux irradiations (0,5/2/10 Gy) de ceux non exposés, 6 h (avec 35 miARN) et 24 h (avec 9 miARN) après l'irradiation [33]. En particulier, les variations observées de miR-150 ont permis de générer un modèle capable de déterminer, avec une incertitude de  $\pm 1,8$  Gy, la dose qui avait été reçue lors d'une exposition corps entier (entre 0,5 et

(→) Voir la Nouvelle de A. Kahn, m/s n° 8-9, août-septembre 2005, page 687

(→) Voir la Synthèse de A. Gougelet et S. Colnot, m/s n° 10, octobre 2013, page 861

<sup>5</sup> Le Miravirsén, un oligonucléotide de synthèse formé de 15 nucléotides et dont la séquence en bases a été choisie pour cibler spécifiquement le miR-122.

8 Gy), dans un modèle murin préclinique mais aussi chez l'homme, lors d'irradiations fractionnées reçues en radiothérapie [34] (Tableau 1). La recherche sur les effets des irradiations sur l'expression des miARN a progressivement évolué. Elle tend désormais à l'établissement de signatures miARN permettant l'estimation de la sévérité des lésions radio-induites et la réalisation de diagnostics différentiels. Ainsi, Acharya *et al.* ont mis en évidence, dans le sérum, une signature miARN (impliquant miR-126, miR-150, miR-342, miR-151, miR-139, miR-142, miR-30a et miR-30c) permettant, dès 24 h après l'irradiation, de discriminer parmi les souris ayant reçu des doses corps entier létales (8 Gy) et sublétales (6,5 Gy), deux groupes d'animaux pourtant cliniquement indistinguables [35]. Ces auteurs ont également montré, en utilisant des agents radioprotecteurs et des agents radiomitigateurs, respectivement en amont et en aval de l'irradiation, que l'expression de ces miARN était spécifique de la sévérité du SAI développé ultérieurement par les animaux, et non uniquement de la dose reçue. Ces résultats ont ensuite été validés dans un modèle de primate non-humain (PNH) [36] dans lequel Menon *et al.* ont identifié une baisse de l'expression de miR-150 proportionnelle à la dose reçue, et également corrélée à la déplétion en lymphocytes et en neutrophiles, dès 1 Gy et 24 h après l'irradiation [37]. Certains miARN, spécifiquement produits lors d'une réponse inflammatoire aiguë, étaient surexprimés dans ces conditions. Dans un modèle de PNH exposés corps entier à des doses de 2,5 et 5 Gy, l'expression, dans les premières 48 heures après l'exposition, d'une trentaine de miARN par les cellules circulantes était caractéristique de l'apparition d'un SAI, et 6 miARN étaient particulièrement prédictifs du développement d'une pancytopenie<sup>6</sup>, 10 jours après l'irradiation [38,39]. De façon similaire, Rogers *et al.* ont identifié chez le PNH, 48 h après exposition corps entier, une signature de 11 miARN circulants pronostiques d'une neutropénie [40]. Plus récemment, l'évolution de l'expression des miARN, dans les 4 premiers jours suivant une exposition à la dose de 7,2 Gy, a été étudiée [41]. La régulation transitoire et discontinue de certains miARN, observée dans les 24 premières heures, a ainsi conduit à choisir, comme candidats pour le suivi, des miARN dont l'expression est la plus stable possible dans le temps. De plus, l'administration d'Ex-Rad, un agent radioprotecteur, permet de restaurer partiellement les niveaux d'expression de plusieurs miARN.

Dans un modèle de cochon nain, Chakraborty *et al.* ont montré que la majorité des miARN, dérégulés suite à une exposition aux RI, présentait une homologie de séquence avec des miARN humains, regroupés sous le terme *miRnome* [42]. Ces résultats de recherche préclinique ont été confirmés en 2023 par une étude prospective multicentrique réalisée chez l'homme, montrant pour la première fois, chez 25 patients ayant subi une irradiation corps entier préparatoire à une greffe de moelle osseuse, la radiosensibilité et la conservation inter-espèce de plusieurs miARN qui avaient été précédemment identifiés dans les modèles précliniques [43]. Le suivi d'un panel de 3 miARN (miR-150, miR-30b et miR-320c) a ainsi montré de bonnes performances pour

identifier 24 heures après irradiation, les patients irradiés ou pas. De même, le dosage de 5 miARN permettait de discriminer entre les faibles et les fortes doses reçues (2-4 Gy et 12 Gy). L'ensemble de ces études confirme la pertinence clinique de l'utilisation des miARN comme biomarqueurs d'une exposition corps entier aux RI (Tableau 1).

Cependant, de nombreux miARN sont des marqueurs de perturbations d'organes ou de fonctions biologiques particulières, comme miR-150, présent en quantité abondante dans les lymphocytes et reflétant le fonctionnement du système hématopoïétique [34]. Cette spécificité restreint donc le champ d'application de ces miARN, envisagés dans les signatures corps entier, qui pourraient ne pas s'appliquer dans le cadre d'une exposition localisée dans laquelle les niches hématopoïétiques seraient moins atteintes. Plusieurs études ont donc cherché à identifier des signatures qui puissent être valables pour des irradiations hétérogènes du corps. Deux études, menées sur une même cohorte de PNH, ont identifié plusieurs miARN prédictifs à la fois du taux de survie, lors d'une irradiation du thorax, et du risque de développement d'épanchements pleuraux [44,45]. Des corrélations entre l'expression de certains miARN et le risque de mortalité précoce ont aussi été établies. Enfin, dans un modèle murin de brûlure radiologique, une signature de 8 miARN capables de discriminer, deux semaines après l'exposition, les groupes d'animaux ayant été irradiés ou pas, ainsi que ceux ayant développé une lésion sévère ou modérée, a été identifiée [46].

Les preuves de concept apportées par ces différentes observations, renforcent la pertinence et l'intérêt des miARN pour le diagnostic des lésions radio-induites localisées. De plus, elles permettent d'envisager leur utilisation, à des temps très précoces, comme marqueurs pronostiques des lésions (Figure 2). Néanmoins, l'établissement d'une signature universelle à des fins de pronostic clinique reste difficile. Les modèles expérimentaux utilisés pour établir la validité des miARN sont en effet très variables entre les études, avec par exemple la délivrance de doses uniques ou de doses fractionnées. D'autres facteurs de variabilité interviennent également, comme le débit de dose appliquée, la qualité du rayonnement, la nature de la source, ou son mode d'étalement dans l'eau ou dans l'air. Tous ces paramètres ont une incidence sur les modèles expérimentaux et modulent la dose réellement délivrée, bien que certaines études semblent montrer l'absence de différence de régulation des miARN suite à une exposition à des RI de faible ou de haute énergie, ou de natures différentes (rayons

<sup>6</sup> Diminution simultanée des cellules des trois lignées myéloïdes : hématies, plaquettes et granulocytes, combinant une anémie, une thrombopénie et une neutropénie.

miARN	Réponse aux RI	Pronostic et effet	Modèles	Nombre d'études
miR-150	↓	Prédiction de l'irradiation Prédiction de la dose reçue Prédiction de la sévérité du SAI Biomarqueur de la lymphopénie Réponse modulée par l'utilisation de radioprotecteurs et radiomitigateurs	Murin PNH Homme	5
miR-126	↑	Prédiction de l'irradiation Prédiction du taux de survie Discrimination entre des doses létales et sublétales	PNH Homme	4
miR-142	↓	Prédiction de l'irradiation Prédiction de la dose reçue Prédiction des lésions pulmonaires	Murin Rat PNH Homme	4
miR-21-5p	↑	Prédiction de la dose reçue Marqueur à long terme de l'irradiation dans l'hippocampe Médiateur de l'effet spectateur « bystander » des RI	Murin Lignées humaines <i>in vitro</i> PNH Homme	4
miR-34a/b	↑	Prédiction du taux de survie Prédiction de la dose reçue Discrimination entre des doses létales et sublétales	Murin Niches hématopoïétiques (souris humanisées) Homme	4
miR-30a/b/c	↑	Prédiction du taux de survie Discrimination entre des doses létales et sublétales Prédiction du succès d'une greffe de CSM MO	Murin PNH Homme	4
miR-375	↑	Prédiction de l'irradiation Prédiction de la dose reçue	Murin PNH Homme	4
miR-215	↓	Prédiction de l'irradiation Prédiction de la dose reçue	Murin PNH Homme	3
miR-1246	↑	Prédiction de l'irradiation Médiateur de l'effet spectateur « bystander » des RI	Sang humain <i>ex vivo</i> Lignées humaines <i>in vitro</i>	2
miR-133a/b	↑	Prédiction de l'irradiation Prédiction de pancytopenie	PNH	2

**Tableau 1. Principaux miARN circulants candidats pour le pronostic des lésions radio-induites, à la fois chez l'homme et dans les modèles précliniques.** Chaque miARN a été évalué pour ses capacités à pronostiquer : l'exposition aux rayonnements ionisants, les lésions cliniques induites ou la dose reçue. Ce tableau rapporte les miARN fréquemment identifiés dans les signatures expérimentales et le nombre d'études indépendantes rapportant leur identification (d'après les données de [7,28]). PNH : primate non-humain ; RI : rayonnement ionisant ; SAI : syndrome aigu d'irradiation ; CSM MO : cellules stromales mésenchymateuses de moelle osseuse.

gamma, neutrons) [31,34]. De plus, une forte variabilité d'expression des miARN a été observée entre des souris de trois lignées murines consanguines ayant pourtant subi un protocole d'irradiation similaire, révélant le l'impact du fond génétique dans la réponse des

animaux [47]. Une méta-analyse, publiée en 2020 à partir de 25 articles originaux s'appuyant sur des modèles reposant sur la souris, les PNH et l'homme, a cependant révélé 7 miARN circulants communs aux

trois organismes et dont les variations d'expression étaient associées à une irradiation [48]. Prendre en compte, préférentiellement, les associations entre les niveaux d'expression des miARN et la sévérité clinique observée, et non la dose reçue, évite d'introduire des biais quant à la dose réellement délivrée [35,36,46]. Finalement, l'identification de candidats miARN, dont l'expression dans le temps serait concomitante à l'évolution des lésions radio-induites, pourrait permettre de suivre le rétablissement des individus irradiés et, ainsi, promouvoir l'utilisation du dosage des miARN dans un plus large spectre, du contexte accidentel jusqu'au suivi des patients en radiothérapie. En effet, bien que l'expression de certains miARN soit très transitoire, d'autres persistent après l'irradiation (plusieurs dizaines de jours), offrant une fenêtre étendue pour pronostiquer la sévérité clinique des lésions radio-induites [35,41,49].

## Conclusion

Les travaux en recherche préclinique et les résultats encourageants des premières études réalisées chez l'homme renforcent la pertinence de la recherche de signatures miARN capables de pronostiquer les lésions radio-induites. Le transfert en clinique des preuves de concept est cependant conditionné par l'établissement de signatures moléculaires fortes et de méthodes de normalisation permettant d'obtenir des résultats robustes et reproductibles, indépendamment du sexe, de l'âge ou de la nature du rayonnement, et, idéalement, dans des délais moins contraignants que ceux des techniques de dosimétrie classiquement employées. Ces nouveaux outils permettront alors un pronostic rapide et précoce des lésions radio-induites lors d'actes malveillants ou d'accidents industriels de grande envergure, ainsi que le suivi de l'évolution de ces lésions au cours du temps. Ces informations pourront s'avérer décisives pour la prise en charge des patients exposés aux radiations et le *continuum* de soins apporté, tout particulièrement en situation de crise, que ce soit lors du traitement d'un SAI ou d'une brûlure radiologique. ♦

## SUMMARY

### Micro-RNAs as biomarkers of radiation-induced injuries

In the event of a radiological or nuclear emergency following an accident or malicious act, potentially involving many victims, medical care requires the identification and diagnosis of individuals exposed to high doses of ionizing radiation as quickly as possible. While an initial screening can be carried out directly in the field, additional biological in-lab analyses are required to refine the diagnosis and optimize the therapeutic management of victims. The fast and simultaneous management of many patients is limited by currently established techniques. To overcome these constraints, the use of new biomarkers to predict the risk and severity of radiation-induced injuries is under investigation. This synthesis summarizes the latest scientific advances demonstrating the potential of microRNAs as biomarkers of radiation-induced injuries, highlighting their relevance for human health care and radioprotection. ♦

## REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé avec le soutien d'Électricité de France (EDF), de la Direction Générale de l'Armement (DGA), et de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR).

## LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Autorité de Sûreté Nucléaire. Intervention médicale en situation d'urgence nucléaire ou radiologique. 2023. <https://www.asn.fr/l-asn-reglemente/guides-de-l-asn/guide-national-d-intervention-medicale-en-situation-d-urgence-nucleaire-ou-radiologique>
2. Waselenko JK, MacVittie TJ, Blakely WF, et al. Medical management of the acute radiation syndrome: recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group. *Ann Intern Med* 2004; 140 : 1037-51.
3. Institut de Radioprotection et Sûreté Nucléaire. *Traitement des brûlures radiologiques localisées par thérapie cellulaire*. IRSN, 2017 : 1-57.
4. Vaurijoux A, Gruel G, Pouzoulet F, et al. Strategy for Population Triage Based on Dicercentric Analysis. *rare* 2009; 171 : 541-8.
5. Vaurijoux A, Gregoire E, Roch-Lefevre S, et al. Detection of Partial-Body Exposure to Ionizing Radiation by the Automatic Detection of Dicercentric. *rare* 2011; 178 : 357-64.
6. Gruel G, Grégoire E, Lecas S, et al. Biological dosimetry by automated dicentric scoring in a simulated emergency. *Radiat Res* 2013; 179 : 557-69.
7. Shakyawar SK, Mishra NK, Vellichirammal NN, et al. A Review of Radiation-Induced Alterations of Multi-Omic Profiles, Radiation Injury Biomarkers, and Countermeasures. *Radiat Res* 2023; 199 : 89-111.
8. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature* 2004; 431 : 350-5.
9. Foessel I, Haudum CW, Vidakovic I, et al. miRNAs as Regulators of the Early Local Response to Burn Injuries. *Int J Mol Sci* 2021; 22 : 9209.
10. Gueguen J, Girard D, Rival B, et al. Spinal cord injury dysregulates fibro-adipogenic progenitors miRNAs signaling to promote neurogenic heterotopic ossifications. *Commun Biol* 2023; 6 : 1-14.
11. Baulande S, Criqui A, Duthieux M. Les microARN circulants, une nouvelle classe de biomarqueurs pour la médecine. *Med Sci (Paris)* 2014; 30 : 289-96.
12. Giordano R, Gerra MC, Okutani H, et al. The temporal expression of circulating microRNAs after acute experimental pain in humans. *Eur J Pain* 2023; 27 : 366-77.
13. Casey S, Goasdoue K, Miller SM, et al. Temporally Altered miRNA Expression in a Piglet Model of Hypoxic Ischemic Brain Injury. *Mol Neurobiol* 2020; 57 : 4322-44.
14. Siracusa J, Koulmann N, Banzet S. Circulating myomiRs: a new class of biomarkers to monitor skeletal muscle in physiology and medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9 : 20-7.
15. Wu Q, Li L, Jia Y, et al. Advances in studies of circulating microRNAs: origination, transportation, and distal target regulation. *J Cell Commun Signal* 2023; 17 : 445-55.
16. Rahmani S, Murad R, Breschi A, et al. Dynamics of microRNA expression during mouse prenatal development. *Genome Res* 2019; 29 : 1900-9.
17. Siracusa J, Koulmann N, Bourdon S, et al. Circulating miRNAs as Biomarkers of Acute Muscle Damage in Rats. *Am J Pathol* 2016; 186 : 1313-27.
18. Banzet S, Chennaoui M, Girard O, et al. Changes in circulating microRNAs levels with exercise modality. *J Appl Physiol* 2013; 115 : 1237-44.
19. Aryani A, Denecke B. In vitro application of ribonucleases: comparison of the effects on mRNA and miRNA stability. *BMC Research Notes* 2015; 8.
20. Kahn A. L'impérialisme des micro-ARN s'étend maintenant au cancer. *Med Sci (Paris)* 2005; 21 : 687-9.
21. Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435 : 834-8.
22. Rhim J, Baek W, Seo Y, et al. From Molecular Mechanisms to Therapeutics: Understanding MicroRNA-21 in Cancer. *Cells* 2022; 11 : 2791.
23. Epistolio S, Dazio G, Zaed I, et al. Clinical Relevance and Interplay between miRNAs in Influencing Glioblastoma Multiforme Prognosis. *Cells* 2024; 13 : 276.
24. Gougelet A, Colnot S. Les microARN dans le cancer du foie — À l'orée de nouvelles thérapies ciblées ? *Med Sci (Paris)* 2013; 29 : 861-7.
25. Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-Based Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci* 2022; 23 : 7167.

## RÉFÉRENCES

26. Salimnejad K, Khorram Khorshid HR, Ghaffari SH. Why have microRNA biomarkers not been translated from bench to clinic? *Future Oncol* 2019 ; 15 : 801-3.
27. O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, et al. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2010 ; 10 : 111-22.
28. Jia M, Wang Z. MicroRNAs as Biomarkers for Ionizing Radiation Injury. *Front Cell Dev Biol* 2022 ; 10 : 861451.
29. Ishii H, Saito T. Radiation-Induced Response of Micro RNA Expression in Murine Embryonic Stem Cells. *Med Chem* 2006 ; 2 : 555-63.
30. Wagner-Ecker M, Schwager C, Wirkner U, et al. MicroRNA expression after ionizing radiation in human endothelial cells. *Radiat Oncol* 2010 ; 5 : 25.
31. Shi Y, Zhang X, Tang X, et al. MiR-21 is continually elevated long-term in the brain after exposure to ionizing radiation. *Radiat Res* 2012 ; 177 : 124-8.
32. Jacob NK, Cooley JV, Yee TN, et al. Identification of sensitive serum microRNA biomarkers for radiation biodosimetry. *PLoS One* 2013 ; 8 : e57603.
33. Cui W, Ma J, Wang Y, et al. Plasma miRNA as Biomarkers for Assessment of Total-Body Radiation Exposure Dosimetry. *PLoS One* 2011 ; 6 : e22988.
34. Yadav M, Bhayana S, Liu J, et al. Two-miRNA-based finger-stick assay for estimation of absorbed ionizing radiation dose. *Sci Transl Med* 2020 ; 12 : eaaw5831.
35. Acharya SS, Fendler W, Watson J, et al. Serum microRNAs are early indicators of survival after radiation-induced hematopoietic injury. *Sci Transl Med* 2015 ; 7 : 287ra69.
36. Fendler W, Malachowska B, Meghani K, et al. Evolutionarily conserved serum microRNAs predict radiation-induced fatality in nonhuman primates. *Sci Transl Med* 2017 ; 9 : eaal2408.
37. Menon N, Rogers CJ, Lukaszewicz AI, et al. Detection of Acute Radiation Sickness: A Feasibility Study in Non-Human Primates Circulating miRNAs for Triage in Radiological Events. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0167333.
38. Port M, Hérodin F, Valente M, et al. MicroRNA Expression for Early Prediction of Late Occurring Hematologic Acute Radiation Syndrome in Baboons. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0165307.
39. Port M, Hérodin F, Valente M, et al. Gene expression signature for early prediction of late occurring pancytopenia in irradiated baboons. *Ann Hematol* 2017 ; 96 : 859-70.
40. Rogers CJ, Kyubwa EM, Lukaszewicz AI, et al. Observation of Unique Circulating miRNA Signatures in Non-Human Primates Exposed to Total-Body vs. Whole Thorax Lung Irradiation. *Radiat Res* 2021 ; 196 : 547-59.
41. Russ E, Fatanmi OO, Wise SY, et al. Serum microRNA profile of rhesus macaques following ionizing radiation exposure and treatment with a medical countermeasure, Ex-Rad. *Sci Rep* 2024 ; 14 : 4518.
42. Chakraborty N, Holmes-Hampton GP, Gautam A, et al. Early to sustained impacts of lethal radiation on circulating miRNAs in a minipig model. *Sci Rep* 2023 ; 13 : 18496.
43. Nowicka Z, Tomasik B, Kozono D, et al. Serum miRNA-based signature indicates radiation exposure and dose in humans: a multicenter diagnostic biomarker study. *Radiother Oncol* 2023 ; 109731.
44. May JM, Shankavaram U, Bylicky MA, et al. Serum RNA biomarkers for predicting survival in non-human primates following thoracic radiation. *Sci Rep* 2022 ; 12 : 12333.
45. Rogers CJ, Kyubwa EM, Lukaszewicz AI, et al. Identification of miRNA Associated with Reduced Survival after Whole-Thorax Lung Irradiation in Non-Human Primates. *Radiat Res* 2021 ; 196 : 510-22.
46. Ancel L, Gabillot O, Szurewsky C, et al. microRNA blood signature for localized radiation injury. *Sci Rep* 2024 ; 14 : 2681.
47. Martello S, Bylicky MA, Shankavaram U, et al. Comparative Analysis of miRNA Expression after Whole-Body Irradiation Across Three Strains of Mice. *Radiat Res* 2023 ; 200 : 266-80.
48. Malachowska B, Tomasik B, Stawiski K, et al. Circulating microRNAs as Biomarkers of Radiation Exposure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020 ; 106 : 390-402.
49. Port M, Hérodin F, Valente M, et al. Persistent mRNA and miRNA expression changes in irradiated baboons. *Sci Rep* 2018 ; 8 : 15353.

TIRÉS À PART

S. Flamant

# PsyS

Une histoire inédite  
de la santé mentale

Jeffrey A. Lieberman

Avec la collaboration d'Ogi Ogas

Traduction : Aurélie Breitel

edp sciences

Inserm

ISBN : 978-2-7598-2725-1  
440 pages - 24 € TTC

Enfin disponible en français

## L'histoire de la santé mentale par Jeffrey A. Lieberman

Qu'est-ce que la maladie mentale ?

Ce livre captivant apporte une perspective historique et des réponses à cette question. Il nous transporte dans une aventure médicale étonnante, avec des études de cas fascinantes et des portraits des sommités dans ce domaine, de Sigmund Freud à Éric Kandel.

Ce récit passionnant est écrit avec l'autorité d'un expert, mais avec l'humilité d'un médecin qui a appris à traiter les formes les plus profondes et mystérieuses des maladies mentales. Le Dr Jeffrey A. Lieberman a réalisé avec ce livre une histoire magistrale des coulisses de la psychiatrie – et, par extension, de la condition humaine.

En vente sur [aboutique.edpsciences.org](http://aboutique.edpsciences.org)