Article original

Les vésicules extracellulaires dérivées des cellules souches mésenchymateuses

Thérapie innovante pour limiter le développement du syndrome hématopoïétique radio-induit

S. CAVALLERO[(1)], C. HÉLISSEY[(2)], D. RICCOBONO[(3)], N. GUITARD[(4)], H. THÉRY[(5)], S. FRANÇOIS[(6)]

(1,3,4,5,6) Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Unité de Radiobiologie, Département des Effets Biologiques des Rayonnements, Brétigny-sur-Orge
(2) Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Unité de Radiobiologie, Département des Effets Biologiques des Rayonnements, Brétigny-sur-Orge / Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Unité de Recherche Clinique, Saint-Mandé

Auteur correspondant : sophie.cavallero@def.gouv.fr

Open access DOI
10.17184/eac.8639

Reçu
le 9 janvier 2023

Accepté
le 20 décembre 2023

Publié
le 5 juin 2024

Conflit d'intérêt
Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

Résumé :
Dans le contexte géopolitique actuel, les accidents nucléaires et les actes de terrorisme impliquant des sources radioactives sont à redouter et pourraient entraîner des irradiations massives de victimes civiles ou militaires. Une irradiation corps entier à forte dose engendre un syndrome aigu d'irradiation dont la composante majeure est le syndrome hématopoïétique radio-induit. Celui-ci se caractérise par la destruction de la moelle osseuse, alors incapable d'assurer sa fonction de renouvellement des cellules sanguines, favorisant ainsi la survenue d'infections opportunistes et d'hémorragies.
À ce jour, le traitement de référence après irradiation est l'administration de facteurs de croissance hématopoïétique, et en cas d'atteinte sévère de la moelle osseuse, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Malgré ces traitements, le syndrome hématopoïétique radio-induit reste mortel. Il est donc nécessaire d'identifier de nouveaux agents thérapeutiques. Au cours des vingt dernières années, une approche thérapeutique utilisant les cellules souches mésenchymateuses a été proposée pour traiter les victimes d'accident d'irradiation. Des études précliniques ont montré que leur potentiel thérapeutique était majoritairement dû à leur activité paracrine, en particulier leurs vésicules extracellulaires.
L'utilisation de ces vésicules permettrait de contourner les limites des traitements actuels du syndrome hématopoïétique radio-induit.

Mots-clés : Cellules souches mésenchymateuses.
Syndrome hématopoïétique radio-induit.
Vésicules extracellulaires. Médecine d'armée.

Abstract:
EXTRACELLULAR VESICLES DERIVED FROM MESENCHYMAL STEM CELLS: INNOVATIVE THERAPY TO LIMIT THE DEVELOPMENT OF RADIO-INDUCED HEMATOPOIETIC SYNDROME
The use of nuclear/radiation devices against the civilian or military population is now a very realistic possibility.
Total body irradiation at high doses causes an acute radiation syndrome, the main component of which is radiation-induced hematopoietic syndrome. This is characterized by the destruction of the bone marrow, which is unable to perform its function of blood cell renewal, leading to opportunistic infections and bleeding.
To date, the reference treatment after irradiation is the administration of hematopoietic growth factors, and in case of severe bone marrow damage, hematopoietic stem cell transplantation. The high morbidity and mortality of these overexposed patients is a reminder of the lack of effective treatment of the hematopoietic syndrome. In the last 20 years, a therapeutic approach using mesenchymal stem cells has been proposed to treat victims of radiological accidents. Numerous preclinical studies have shown that their therapeutic potential is mainly due to their paracrine activity, in particular their extracellular vesicles. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells are described as controlling inflammation and promoting tissue regeneration by accelerating angiogenesis and re-epithelialization processes.
Extracellular vesicles appear to be a very promising therapeutic alternative to circumvent the limitations of current treatments for radiation-induced hematopoietic syndrome.

Keywords: Mesenchymal stem cell. Radiation-induced hematopoietic syndrome. Extracellular vesicles.
Military medicine.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nuclaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

1 Syndrome hématopoïétique radio-induit et ses traitements

1.1 Le syndrome hématopoïétique radio-induit

Le Syndrome hématopoïétique radio-induit (SH-RI) est un diagnostic clinique attribué aux individus présentant au moins une cytopénie apparue après une exposition aiguë aux radiations du corps entier ou d'une large partie du corps. Durant la phase aiguë de la toxicité hématologique radio-induite, l'apoptose entraîne la perte des progéniteurs hématopoïétiques et des cellules différenciées. En plus de la mort cellulaire, la lésion radio-induite du tissu hématopoïétique induit des altérations des Cellules souches hématopoïétiques (CSH) entraînant une diminution importante de leur capacité d'auto-renouvellement et de leur potentiel de greffe à long terme.
Ainsi, la cause primaire du SH-RI est la suppression de la mitose des cellules souches hématopoïétiques et de leurs progéniteurs, résultant en une hypocellularité et une aplasie de la moelle osseuse puis entraînant l'apoptose des lymphocytes et autres cellules hématopoïétiques (1). La sévérité de la lymphopénie apparaît précocement post-exposition et est directement liée à la sévérité de l'irradiation. La neutropénie et la thrombopénie apparaissent dans les jours qui suivent l'irradiation, leur sévérité est également corrélée à la dose d'irradiation reçue par la victime. La persistance de la baisse des neutrophiles et d'un nombre de plaquettes inférieur à 25 % du taux normal engendre respectivement un état d'immunosuppression sévère avec l'apparition d'infections opportunistes et des hémorragies spontanées, qui en absence de traitement entraînent le décès du patient (2).

1.2 Les traitements actuels du syndrome hématopoïétique radio-induit

À ce jour, que ce soit des civils ou des militaires, dans un contexte accidentel ou terroriste, la gestion médicale des victimes exposées des doses d'irradiation induisant une aplasie sévère de la moelle osseuse est extrêmement lourde et complexe (3). La thérapie multicytokinique peut être utile pour contrer la myelosuppression radio-induite (4). L'administration de facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) pour stimuler les cellules souches résiduelles après une exposition inférieure à 6-8 Gy reste la thérapie standard. Dans le cas d'une éradication médullaire, il est recommandé d'effectuer une Transplantation de cellules souches hématopoiétiques allogéniques (TSCH) (5-7). Le délai d'obtention d'un greffon de cellules souches, les effets secondaires qui y sont liés et le coût financier mettent en avant toute la nécessité de mettre en œuvre de nouvelles stratégies thérapeutiques pour améliorer la survie des patients développant un SH-RI. Ces traitements doivent être ciblés et rapides pour limiter les dommages de l'ADN, le relargage des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la mort cellulaire, tout en favorisant l'homéostasie tissulaire en maintenant le réseau vasculaire de la niche médullaire (8).

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nuclaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

2 Vésicules extracellulaires et leur utilisation en thérapie

2.1 Définition, isolement et caractérisation des vésicules extracellulaires

Durant la dernière décennie, il a été démontré que les vésicules sécrétées par les différents types cellulaires (cellules immunitaires, cellules endothéliales) pouvaient être de potentiels agents thérapeutiques. Ces Vésicules extracellulaires (VE) ont un intérêt particulier pour des applications biologiques et médicales. En effet, les VE jouent un rôle important dans la communication de cellule à cellule et ont un rôle actif dans la différenciation cellulaire, l'homéostasie cellulaire et la régénération tissulaire.
Elles sont capables de restaurer l'intégrité et la fonction des tissus en modulant directement l'activité cellulaire ou par effet indirect sur le système immunitaire.
Elles contiennent une variété de protéines, de lipides, d'ARNm, de microARN et d'ARNt, qui sont transportés vers les cellules cibles. Les VE sont présentes dans tous les fluides corporels. Elles portent les informations de la cellule parentale saine ou altérée (9,10). Cependant, le mécanisme d'action des VE et leur influence sur les cellules cibles restent encore mal compris. Les VE sont définies comme des nanoparticules, recouvertes d'une membrane lipidique, de différentes tailles et morphologies, produites par les cellules procaryotes et eucaryotes dans des conditions physiologiques ou après un stress. La composition des VE en protéines, lipides et acides nucléiques est le reflet de la cellule parentale. Les VE sont classées en trois principaux types, selon leur taille, leur morphologie et leur voie de biogénèse : les exosomes, les microvésicules et les corps apoptotiques (8). La standardisation de l'isolement et de la conservation des VE constitue le principal défi pour leur utilisation en thérapeutique. Les méthodes utilisées pour les isoler des surnageants de culture sont basées sur leurs propriétés physiques. Il existe également de nombreuses techniques permettant de caractériser les VE selon leurs propriétés moléculaires, biochimiques et biophysiques. Leurs tailles, leurs morphologies, leurs compositions et leur cellule d'origine sont les paramètres les plus souvent utilisés pour caractériser les VE. Pour faire face à l'ambiguïté des méthodes utilisées pour l'isolement et la caractérisation des VE, l'*International Society of Extracellular Vesicles* (ISEV) a élaboré un ensemble de critères pour l'étude des VE, afin de favoriser la publication de données précises et reproductibles (11).

Au sein de notre équipe, la technique choisie pour isoler les VE des surnageants de culture est la filtration tangentielle. Les filtres utilisés ont une taille de 500 KDa, ce qui permet à la plupart des facteurs solubles contenus dans le surnageant de culture d'être éliminés après passage à travers le filtre. Tandis que les VE ne peuvent traverser les filtres et sont ainsi retenues dans le milieu initial. Cette technique de filtration présente l'avantage que le surnageant est appliqué parallèlement au filtre, ce qui empêche l'accumulation de molécules et l'encrassement de celui-ci. La filtration tangentielle est une technique compatible avec une production de grade clinique des VE (figure 1).
Les VE ainsi isolées sont ensuite caractérisées par trois techniques, comme demandées par l'ISEV : l'analyse de suivi individuel de particules (NTA) qui permet de déterminer leur concentration et leur distribution de taille dans un volume d'échantillon ; la cryomicroscopie électronique qui permet de visualiser leur morphologie ; la quantification de l'expression d'un marqueur spécifique, la protéine CD63, qui montre la présence de VE dans l'échantillon.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nuclaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

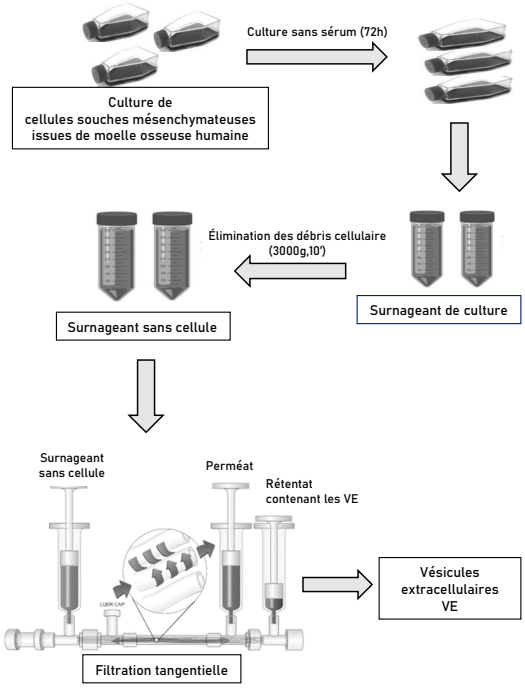


FIG. 1 : Isolement des vésicules extracellulaires sécrétées par les cellules souches mésenchymateuses. L'isolement se fait en trois étapes : amplification des cellules, récupération du surnageant de culture, élimination des débris cellulaires par centrifugation puis filtration tangentielle du surnageant qui permet de récupérer les vésicules extracellulaires dans le rétentat. ©Sophie Cavallero / IRBA

2.2 Rôle thérapeutique des vésicules extracellulaires

Il a été montré que les VE circulent dans le tissu environnant puis dans l'ensemble des fluides biologiques, atteignant ainsi des tissus distants. Elles jouent donc un rôle de vecteurs pour la communication intercellulaire.

Les VE sont naturellement équipées pour être reconnues par des récepteurs membranaires puis internalisées par les cellules qu'elles ciblent. Les mécanismes de transfert du contenu intravésiculaire dans le cytoplasme de la cellule restent mal connus, mais ils reposeraient sur la fusion des VE internalisées avec la membrane des endosomes. L'internalisation des VE peut modifier le phénotype des cellules receveuses, leur métabolisme et leurs fonctions, moduler leur croissance et leur sécrétion, ou orienter la différenciation cellulaire et la réponse immunitaire (12). Elles sont ainsi des médiateurs clés de la régénération tissulaire, de la régulation inflammatoire et de la réponse immunitaire. Toutes ces propriétés font des VE de puissants agents thérapeutiques. Ainsi, actuellement, de nombreuses études précliniques et quelques essais cliniques portent sur l'application thérapeutique de l'injection de VE à la place des cellules dont elles sont issues.

Dans la grande majorité des cas, ces essais se sont traduits par un effet thérapeutique de même ampleur que celui produit par une injection des cellules parentales.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

Les maladies ciblées sont assez diverses, comme la maladie du greffon contre l'hôte après une transplantation de moelle osseuse chez les patients atteints de leucémie, la préservation d'organes avant leur transplantation, des maladies auto-immunes ou inflammatoires, l'accident vasculaire cérébral ou les traumatismes crâniens, l'arthrose et la régénération des disques intervertébraux, le syndrome de détresse respiratoire, les brûlures ou les myopathies cardiaques (13).

Les avantages de cette thérapie acellulaire, par rapport aux thérapies cellulaires, sont non seulement logistiques (conservation et disponibilité immédiate de lots de VE allogéniques), mais aussi mécanistiques *in vivo*. En effet, la capacité de pénétration tissulaire des VE est supérieure à celle de leurs cellules parentales. Elles ne possèdent pas la possibilité de réplication ou de différenciation, ont un très faible risque d'engendrer des occlusions vasculaires au vu de leur taille et leur membrane a peu de possibilité d'induire une réponse immunitaire. Ces critères donnent aux VE un fort potentiel d'utilisation clinique. Cependant, à ce jour il y a encore des verrous associés à leurs applications cliniques notamment : la standardisation de leurs caractérisations, leurs productions à grande échelle, l'ingénierie, ainsi que les aspects biopharmaceutiques et règlementaires du développement et de la production des médicaments (14).

3 Potentiel thérapeutique des vésicules extracellulaires pour le syndrome hématopoïétique radio-induit

3.1 Utilisation des cellules souches mésenchymateuses et les vésicules extracellulaires pour traitement du syndrome hématopoiétiques radio-induit

Comme explicité précédemment, la Transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (TSCH) est le traitement recommandé en cas du SH-RI grade 4. Cependant, la réaction du Greffon contre l'hôte (GVH) est l'une des complications graves après une greffe de cellules souches allogènes. Les cellules souches mésenchymateuses ont été employées dans des essais cliniques dans le contexte de co-greffe avec des cellules souches hématopoïétiques afin de faciliter leur prise de greffe et de prévenir l'effet de rejet. En effet, ces cellules progénitrices multipotentes sont faiblement immunogènes, dotées de diverses fonctions biologiques dont la différenciation multi-linéaire, l'immunosuppression et la promotion de la réparation tissulaire (15). En raison de leur potentiel immunorégulateur et de leur capacité à sécréter des facteurs de croissance, les CSM jouent un rôle crucial dans la régulation de l'hématopoïèse et dans la modulation des réponses immunitaires contre les allo- et autoantigènes. Des études ont montré que les CSM jouent un rôle actif dans la facilitation de la prise de greffe de Cellules souches hématopoïétiques (CSH) après la transplantation, car elles font partie intégrante de la niche médullaire avec les CSH, où toutes deux soutiennent l'hématopoïèse (16). Mais, la suppression excessive et prolongée du système immunitaire par les CSM augmente la susceptibilité des receveurs aux infections opportunistes.
De plus, l'utilisation de CSM est soumise à plusieurs contraintes : elles 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.
Ainsi, il est essentiel de trouver une thérapie alternative à la thérapie cellulaire pour traitement du SH-RI.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

Durant les dernières années, il a été démontré que les vésicules extracellulaires sécrétées par les CSM (VE-CSM), sont majoritairement responsables des effets thérapeutiques de ces cellules. En effet, les VE-CSM ont des fonctions similaires aux CSM. Ainsi, le potentiel thérapeutique des VE-CSM est une stratégie particulièrement attrayante pour exploiter les avantages cliniques de la thérapie des CSM, en utilisant la production de base des cellules, limitant les réponses immunitaires contre les CSM et le développement de tissu ectopique. En effet, les cellules productrices de VE peuvent provenir du patient traité (autologue) ou d'un ou plusieurs donneurs (allogénique). Dans ce dernier cas, il est possible de constituer une banque de cellules permettant de générer des lots de vésicules homogènes. Grâce à la source allogénique de VE, il serait possible de traiter plusieurs patients même itérativement avec le même lot de vésicules. Les VE-CSM pourraient donc devenir une biothérapie accessible et disponible à la demande. Cette accessibilité est indispensable en cas d'irradiation de masse.
Les VE-CSM peuvent être produites en grande quantité et devenir un traitement d'urgence acellulaire pour la prise en charge des patients développant une RI-HS.

Il a déjà été montré que les VE-CSM limitent ou préviennent le développement de la GVH en modulant la réponse immunitaire. En outre, lorsqu'elles sont associées à des CSH, elles peuvent également contribuer à la reconstitution du microenvironnement hématopoïétique (17). L'administration de VE-CSM réduit l'apoptose induite par les radiations, tout en favorisant la prolifération et la différenciation (18).
Les VE-CSM ont quatre propriétés essentielles qui leur permettent d'être un traitement d'urgence potentiel de la RI-HS : augmentation de la migration des CD34+ humains du sang périphérique vers la moelle osseuse (19), promotion de l'inhibition de l'apoptose des CSH (20), diminution des cytokines pro-inflammatoires (IL1-Beta, TNF-alpha, IFN-gamma) et atténuation des symptômes cliniques de la GVH (21).

3.2 Le préconditionnement des cellules souches mésenchymateuses et des vésicules extracellulaires

Récemment, il a été rapporté que la fonction des CSM et de leurs VE sécrétées peuvent être modifiées en modulant leurs conditions de culture, un processus connu sous le nom de préconditionnement ou *priming*. Il représente ainsi une stratégie adaptative permettant d'améliorer et cibler l'efficacité thérapeutique des CSM et des VE-CSM (22). En effet, plusieurs études ont montré que le sécrétome des CSM peut exercer différents effets dans le contexte de l'angiogenèse, ceux-ci dépendant en grande partie des diverses conditions de culture. Il existe de nombreux préconditionnements possibles pour la culture de CSM, mais les plus utilisés sont l'hypoxie et la stimulation cytokinique (23). Un nombre croissant d'études ont révélé que la culture des CSM dans des conditions d'hypoxie renforce le potentiel thérapeutique des VE-CSM pour diverses maladies, notamment la croissance insuffisante des vaisseaux, l'infarctus du myocarde, les lésions de la moelle épinière, les fractures et la faiblesse de cicatrisation des plaies chez les patients diabétiques (24).
De plus, par rapport aux VE-CSM normoxiques, les VE-CSM hypoxiques sont plus facilement absorbés par les cellules (25). Il a été prouvé que les cytokines et la stimulation inflammatoire améliorent l'efficacité paracrine des CSM et ainsi l'excrétion de VE-CSM avec une efficacité thérapeutique augmentée (26). L'une des cytokines les plus étudiées est le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α).

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

L'exposition au TNF-α augmente l'efficacité thérapeutique des CSM-VE pour plusieurs maladies, dont la parodontite, l'insuffisance hépatique aiguë, le rétrécissement urétral et la rétrogradation de l'hypertension artérielle et les lésions ganglionnaires de la rétine (24). Un autre médiateur inflammatoire connu pour induire la capacité de régénération des VE-CSM est l'interleukine-1β (IL1β). Une étude récente a montré qu'un traitement à l'IL-1β augmentait les effets anti-inflammatoires des VE-CSM, notamment dans les modèles de sepsis et d'ostéoarthrite (24). Collectivement, ces données suggèrent que les stimuli inflammatoires renforcent le potentiel régénérateur et la réponse anti-inflammatoire des VE-CSM.

Récemment, la culture des CSM en condition 3D a permis de mettre en évidence que les VE sécrétées et isolées avaient des effets thérapeutiques accrus, tels que des effets anti-inflammatoires et pro-angiogéniques plus prononcés (27). En plus de l'environnement 3D, de la condition hypoxique et des stimulations cytokiniques, les CSM peuvent être stimulées par une variété de signaux chimiques et physiques différents qui peuvent affecter la quantité et le contenu des VE-CSM sécrétées (28).
Tous ces préconditionnements sont réalisables et permettent d'obtenir facilement des VE ayant un potentiel thérapeutique plus renforcé et plus ciblé (figure 2).

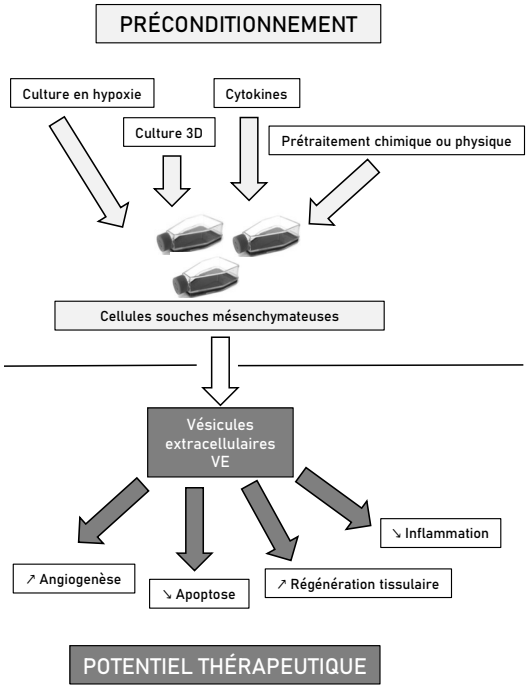


Fig. 2 : Préconditionnements des cellules souches mésenchymateuses utilisés pour augmenter l'efficacité thérapeutique des vésicules extracellulaires. La culture des cellules souches mésenchymateuses en condition 3D ou d'hypoxie, sous stimulation cytokinique ou après un traitement physique ou chimique entraînent la sécrétion de vésicules extracellulaires pro-angiogéniques, anti-apoptotiques, anti-inflammatoires ou stimulant la régénération tissulaire. ©Sophie Cavallero / IRBA

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

Dans le contexte d'irradiation, l'un des principaux défis des thérapies utilisant des VE-CSM est de développer des préconditionnements des CSM qui permettront de stimuler le potentiel pro-angiogénique, anti-apoptotique, anti-inflammatoire et anti-oxydant des VE, indispensable pour le traitement du SH-RI. Actuellement, au sein de notre laboratoire, nous sommes en cours d'évaluation de différents préconditionnements des CSM afin d'obtenir et de sélectionner des VE-CSM ayant le plus fort potentiel thérapeutique pour le traitement du SH-RI.

Conclusion

Le traitement acellulaire *via* les VE-CSM est moins coûteux et plus accessible que les greffes de cellules souches. La production de VE-CSM selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF) est moins complexe que celles des cellules vivantes. De plus, l'optimisation de leur potentiel thérapeutique grâce au préconditionnement des CSM, fait des VE-CSM un traitement de première ligne efficace pour lutter contre l'insuffisance hématopoïétique précoce induite par les rayonnements.

Cependant, dans le cadre d'un traitement d'urgence suite à un accident de masse d'irradiation, il reste encore un certain nombre d'étapes à consolider avant l'utilisation en clinique de ces VE-CSM. La réglementation, le choix de mode d'administration et la quantité à injecter reste à déterminer. Malgré tout, l'utilisation de VE-CSM représente une alternative thérapeutique très prometteuse pour le traitement du SH-RI, mais également d'autres pathologies radio-induites.

Remerciements

Les auteurs remercient le plateau technique « isolement Vésicules Extracellulaires et sécrétome » (iVEs) de l'UMR1197 et le MSC Sébastien Banzet du département Soutien médico-chirurgical des Forces pour leur aide scientifique et technique pour la mise en point de la technique de filtration tangentielle.

Remerciements à la linguiste relectrice : France Lepez.

Financements

Le projet sur les vésicules extracellulaires qui se fait actuellement au sein du département des Effets biologiques des rayonnements dans l'Unité de radiobiologie à l'Institut de recherche biomédicale des armées (IRBA) de Brétigny-sur-Orge est financé par le Biomedef N° PDH-2-NRBC-4-NR-4305, 2018-2023.

Contributions des auteurs

Sophie Cavallero a rédigé l'article avec l'aide des co-auteurs Carole Hélissey et Sabine François. Nathalie Guitard et Hélène Théry ont participé à la recherche bibliographique qui a permis de rédiger cet article. Diane Riccobono et Sabine François ont contribué aux relectures et corrections de ce manuscrit.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucléaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

Références bibliographiques

1. Shao L, Luo Y, Zhou D. Hematopoietic stem cell injury induced by ionizing radiation. Antioxid Redox Signal. 2014 ;20 :1447-62.

2. Bertho JM. Le syndrome hématopoïétique induit par une irradiation accidentelle : évaluation et traitements possibles. Radioprotection. 2006 ;41(2) :215-27.

3. Dainiak N, Gent RN, Carr Z, Schneider R, Bader J, Buglova E, Chao N, Coleman CN, Ganser A, Gorin C, Hauer-Jensen M, Huff LA, Lillis-Hearne P, Maekawa K, Nemhauser J, Powles R, Schünemann H, Shapiro A, Stenke L, Valverde N, Weinstock D, White D, Albanese J, Meineke V. First global consensus for evidence-based management of the hematopoietic syndrome resulting from exposure to ionizing radiation. Disaster Med Public Health Prep. 2011 ;5 :202-12.

4. Drouet M, Delaunay C, Grenier N, Garrigou P, Mayol JF,Herodin F. Cytokines in combination to treat radiationinduced myelosuppresssion : evaluation of SCF + glycosylated EPO + pegylated G-CSF as an emergency treatment in highly irradiated monkeys. Haematologica. 2008 ;93 :465-6.

5. Gourmelon P, Benderitter M, Bertho JM, Huet C, Gorin NC, De Revel P. European consensus on the medical management of acute radiation syndrome and analysis of the radiation accidents in Belgium and Senegal. Health Phys. 2010 ;98 :825-32.

6. Drouet M, Herodin F. Radiation victim management and the hematologist in the future : time to revisit therapeutic guidelines ? Int J Radiat Biol. 2010 ;86 :636-48.

7. Fliedner TM, Friesecke I, Beyrer K, Gourmelon P, LebaronJacobs L, Wagemaker G, Gottlober P, Hopewell JW, Peter RU, Rezvani M, Griffiths NM. Medical management of radiation accidents—manual on the acute radiation syndrome. 2009. [En ligne]. http://dx.doi. org/10.18725/OPARU-1623. Consulté le 24 février 2023.

8. Cavallero S, Riccobono D, Drouet M, François S. MSC-Derived Extracellular Vesicles : New Emergency Treatment to Limit the Development of Radiation-Induced Hematopoietic Syndrome ? Health Phys. 2020 ;119(1) :21-36.

9. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles : exosomes, microvesicles, and friends. J Cell Biol. 2013 ;200 :373-83.

10. Konoshenko MY, Lekchnov EA, Vlassov AV, Laktionov PP. Isolation of extracellular vesicles : general methodologies and latest trends. Biomed Res Int. 2018 :1-19.

11. Lötvall J, Hill AF, Hochberg F, Buzás EI, Di Vizio D, Gardiner C, Gho YS, Kurochkin IV, Mathivanan S, Quesenberry P, Sahoo S, Tahara H, Wauben MH, Witwer KW, Théry C. Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions : a position statement from the International Society for Extracellular Vesicles. J Extracell Vesicles. 2014 ;3 :26913.

12. Verma M, Lam TK, Hebert E, *et al.* Extracellular vesicles : potential applications in cancer diagnosis, prognosis, and epidemiology. BMC Clin Pathol. 2015 ;15.

13. Aubertin K, Piffoux M, Sebbagh A, Gauthier J, Silva AKA, Gazeau F. Applications thérapeutiques des vésicules extracellulaires. Med Sci. 2021 ;37(12) :1146-57.

14. Lener T, Gimona M, Aigner L, *et al.* Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials – an ISEV position paper. J Extracell Vesicles. 2015 ;4.

15. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. Nat Rev Immunol. 2008 ; 9 :726-36.

16. Devine SM, Hoffman R. Role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation. Curr Opin Hematol. 2000 ;7 :358-63.

17. De Luca L, Trino S, Laurenzana I, Lamorte D, Caivano A, Del Vecchio L, Musto P. Mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles : a role in hematopoietic transplantation ? Int J Mol Sci. 2017 ;18 :E1022.

18. Wen S, Dooner M, Cheng Y, Papa E, Del Tatto M, Pereira M, Deng Y, Goldberg L, Aliotta J, Chatterjee D, Stewart C, Carpanetto A, Collino F, Bruno S, Camussi G, Quesenberry P. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles rescue radiation damage to murine marrow hematopoietic cells. Leukemia. 2016 ;30 :2221-31.

19. Xie H, Sun L, Zhang L, Liu T, Chen L, Zhao A, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived microvesicles support ex vivo expansion of cord blood derived CD34 (+) cells. Stem Cells Int. 2016 ;2016 :6493241.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427

20. De Luca L, Trino S, Laurenzana I, Simeon V, Calice G, Raimondo S, *et al.* MiRNAs and piRNAs from bone marrow mesenchymal stem cell extracellular vesicles induce cell survival and inhibit cell diferentiation of cord blood hematopoietic stem cells : a new insight in transplantation. Oncotarget. 2016 ;7(6) :6676-92.

21. Li KL, Li JY, Xie GL, Ma XY. Exosomes released from human bone marrow-derived mesenchymal stem cell attenuate acute graft-versushost disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in mice. Front Cell Dev Biol. 2021 ;9(367) :617589.

22. Ferreira JR, Teixeira GQ, Santos SG, Barbosa MA, Almeida-Porada G, Goncalves RM. Mesenchymal Stromal Cell Secretome : Influencing Therapeutic Potential by Cellular Pre-conditioning. Front. Immunol. 2018 ;9, 2837.

23. Gorgun C, Ceresa D, Lesage R, Villa F, Reverberi D, Balbi C, Santamaria S, Cortese K, Malatesta P, Geris L, Quarto R, Tasso R. Dissecting the effects of preconditioning with inflammatory cytokines and hypoxia on the angiogenic potential of mesenchymal stromal cell (MSC)-derived soluble proteins and extracellular vesicles (EVs). Biomaterials. 2021 ;269 :120633.

24. Chen S, Sun F, Qian H, Xu W, Jiang J. Preconditioning and Engineering Strategies for Improving the Efficacy of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Cell-Free Therapy. Stem Cells Int. 2022 ;2022 :1779346.

25. Liu W, Rong Y, Wang J, Zhou Z, Ge X, Ji C, Jiang D, Gong F, Li L, Chen J, Zhao S, Kong F, Gu C, Fan J, Cai W. Exosome-shuttled miR-216a-5p from hypoxic preconditioned mesenchymal stem cells repair traumatic spinal cord injury by shifting microglial M1/M2 polarization. J Neuroinflammation. 2020 ;17(1) :47.

26. Gorgun C, Ceresa D, Lesage R, Villa F, Reverberi D, Balbi C, Santamaria S, Cortese K, Malatesta P, Geris L, Quarto R, Tasso R. Dissecting the effects of preconditioning with inflammatory cytokines and hypoxia on the angiogenic potential of mesenchymal stromal cell (MSC)-derived soluble proteins and extracellular vesicles (EVs). Biomaterials. 2021 ;269 :120633.

27. Yu W, Li S, Guan, X, Zhang N, Xie X, Zhang, K, Bai Y. Higher yield and enhanced therapeutic effects of exosomes derived from MSCs in hydrogel-assisted 3D culture system for bone regeneration. Biomater. Adv. 2022 ;133 :112646.

28. Mirabel C, Puente-Massaguer E, Del Mazo-Barbara A, Reyes B, Morton P, Godia F, Vives J. Stability enhancement of clinical grade multipotent mesenchymal stromal cell-based products. J Transl Med. 2018 ; 16 :291.

Published in : SERVICE DE SANTÉ DES ARMÉES, - (dir.), *Médecine et Armées Vol.50 No.2. Menace nucleaire et radiologique*, Editions des archives contemporaines, ISBN : 9782813005427, doi : 10.17184/eac.9782813005427