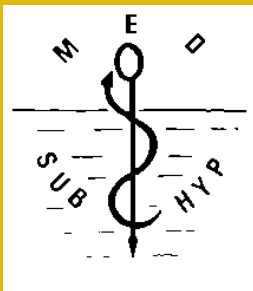


# **BULLETIN de MEDECINE SUBAQUATIQUE et HYPERBARE**



**2022. Tome 32.  
Numéro 2**

**Société de physiologie et de médecine subaquatiques  
et hyperbares de langue française**



REVUE SEMESTRIELLE

Date de publication : décembre 2022

**SOCIETE DE PHYSIOLOGIE ET DE MEDECINE  
SUBAQUATIQUES ET HYPERBARES  
DE LANGUE FRANCAISE**

Déclarée le 24 Décembre 1968

J.O. du 11 Janvier 1969

**PRESIDENTS HONORAIRES**

Pr. J.DOR (1969-1972)  
Pr. A. APPAIX (1972-1976)  
Dr. R. RISPE (1976-1979)  
Dr. B. BROUSSOLLE (1979-1982)  
Pr. J. CORRIOL (1982-1985)  
Pr. Ph. OHRESSER (1985-1988)

Dr. Ph. CAVENEL (1988-1991)  
Dr. J.C. ROSTAIN (1991-1994)  
Pr. F. WATTEL (1994-1997)  
Pr J.M. SAINTY (1997-2000)  
Dr J.L. MELIET (2000-2003)

**PRESIDENTS NON HONORAIRES**

Dr. B. GRANDJEAN (2003-2006)  
Dr. A. BARTHELEMY (2006-2009)  
Pr. D. MATHIEU (2009-2013)

Dr. J.E. BLATTEAU (2013-2016)  
Pr. J. REGNARD (2016-2019)

**BUREAU DE LA SOCIETE EN 2022**

Président: COULANGE, M  
Vice Présidents : GEMPP, E.  
                          LOUGE, P.  
Secrétaire général : RIU POULENC, B  
Secrétaire adjoint : JOFFRE, T  
Trésorier : COURAUD, F.  
Trésorier adjoint : PARMENTIER, E.

Administrateurs : ALBERTNI J-J.  
                          BLATTEAU, J-E.  
                          CARRARO, J-C.  
                          D'ANDREA, C.  
                          LACHAIZE, A.  
                          LUIS, D.  
                          PIGNEL, R.  
                          POUSSARD, J.

**.CONSEIL SCIENTIFIQUE**

Coordinateur : MELIET, J.L.  
Conseillers : BOET, S.  
                  CASTAGNA, O.  
                  DUCASSE, J-L.  
                  LETELLIER, P.  
                  ROSTAIN, J.C.  
                  WILLEM, C.  
Membres de droit COULANGE, M.  
                          Président

BLATTEAU, J-E.  
DEMAISTRE, S.  
GUERERO, F.  
LUCIANI, M.  
WENDLING, J.

REGNARD J.  
Président sortant

Secrétariat : Dr. RIU POULENC, B.  
secretaire@medsubhyp.fr

**BULLETIN de MEDECINE SUBAQUATIQUE et HYPERBARE**  
**2022. Tome 32 Numéro 2.**

Dépôt légal : 28 avril 2022  
3448 6781®

ISSN 1248 - 2846

Responsable de la rédaction  
B. Riu

Directeur de la publication  
J.C. Rostain

Imprimeur

Pronto Offset/Sud Graphic, 22 Chem. St Jean du Désert, 13005 Marseille

Editeur

Société de physiologie et de médecine subaquatiques et hyperbares  
de langue française

Centre Hyperbare, CHU de Sainte Marguerite  
270 Bd de Ste Marguerite  
13274 Marseille cedex 09

Date de publication : décembre 2022

## TABLE DE CONVERSION DES UNITES DE PRESSION

L'unité de mesure de la pression définie par le système international des unités de mesure est le Pascal (Pa). Cependant si le sujet de l'article rend l'utilisation du Pascal inappropriée, les unités telles que ATA, atm, bar, mmHg, mètres d'eau de mer sont acceptées à condition de mettre entre parenthèses la conversion en Pa, hPa, kPa ou MPa lors de la première apparition dans le texte.

$$1 \text{ atm} = 1,013250 \text{ bar}$$

$$1 \text{ bar} = 100\,000 \text{ Pa}$$

$$1 \text{ atm} = 10,13 \text{ m}$$

$$1 \text{ bar} = 100,000 \text{ kPa}$$

$$1 \text{ atm} = 101,3250 \text{ kPa}$$

$$1 \text{ MPa} = 10,000 \text{ bar}$$

$$1 \text{ bar} = 10 \text{ m}$$

$$1 \text{ m} = 75,01 \text{ torr}$$

$$1 \text{ atm} = 14,6959 \text{ psi}$$

$$1 \text{ bar} = 750,064 \text{ torr}$$

$$1 \text{ m} = 10,00 \text{ kPa}$$

$$1 \text{ psi} = 6\,894,76 \text{ Pa}$$

$$1 \text{ atm} = 760,00 \text{ torr}$$

$$1 \text{ torr} = 133,322 \text{ Pa}$$

$$1 \text{ m} = 1,450 \text{ psi}$$

$$1 \text{ bar} = 760 \text{ mmHG}$$

Extrait de : Standard Practice for Use of the International System of Units (SI). Doc. E380-89a. Phila., PA: Am. Soc. for Testing and Materials, 1989.

# PLONGEE DANS LES REGULATIONS EPIGENETIQUES DE L'EXPRESSION DES GENES DE RATS RESISTANTS A L'ACCIDENT DE DECOMPRESSION : UNE ETUDE DES MICROS ARN (MIRS) CIRCULANTS.

E. DUGRENOT<sup>1,2</sup>, A. GUERNEC<sup>1</sup>, J. ORSAT<sup>1</sup>, F. GUERRERO<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Laboratory ORPHY, European University of Bretagne, University of Brest, 6 Avenue Le Gorgeu, 29238 Brest, France. <sup>2</sup>Tek Diving SAS, Brest, (France).  
\*manudugrenot@tek-diving.fr

## ABSTRACT

**Diving into epigenetic regulations of gene expression in decompression sickness resistant rats: a study of circulating micrnas (miRs).** E Dugrenot, A Guerneec, J. Orsat, F Guerrero· *Bull. MEDSUBHYP* 2022, 22 (2) : 37 – 50.

**Introduction / Background:** We conducted a selective breeding process of Wistar rats, which after 6 generations led to animals displaying a resistance to decompression sickness (DCS) at least 3 times higher than standard Wistar rats. In order to better understand the mechanisms of resistance to DCS, we set out to study differences in gene expression in the resistant rats.

**Materials and Methods:** In this study we characterized the circulating miRnome of animals of the 10th generation (G10) of our strain (4 males, 4 females) and of standard Wistar G0 rats (4 males, 4 females).

**Results:** We identified 44 microRNAs (miRs) whose expression is modified in G10 females and 47 miRs in G10 males.

**Discussion / Conclusions:** These results demonstrate changes in the expression of miRs, some of which are known to act on targets involved in inflammatory responses, cell signaling and motricity, phagocytosis or apoptosis.

## Définition des acronymes et abréviations :

**Carte de fréquentation (*heat map*) :** il s'agit d'une représentation graphique qui fait correspondre l'intensité des modifications d'expression de gènes (ou ici de miRs) à des nuances de couleurs sur une matrice à 2 dimensions.

**DESeq2** est une méthode d'analyse différentielle des données, qui vise à améliorer la stabilité et l'interprétabilité des estimations. Cette analyse quantifie la différence des niveaux d'expression plutôt que de décrire simplement une sur- ou sous-expression génique.

**Diagramme en grappes :** il s'agit d'un diagramme qui met en relation des données en utilisant ici un regroupement hiérarchique de sous-groupes de plus en plus détaillés (cf figure 2, avec les miRs sous-exprimés en vert et surexprimés en rouge).

**geNorm** est un algorithme utilisé pour déterminer les gènes de référence (gènes de ménage) les plus stables à partir d'un ensemble de gènes de référence testés dans un panel d'échantillons donné. L'expression de chaque gène est ainsi normalisée en fonction de la moyenne géométrique de 6 des gènes présents sur les plaques de PCR utilisées ici.

**Gene Globe** est la plateforme de recherche et d'analyse de Qiagen, qui permet d'analyser en ligne les résultats obtenus à partir des produits de cette société, comme les plaques de PCR présentées dans le présent article.

**MicroARN (ou miR et miRs au pluriel) :** ils font partie des biomarqueurs sensibles très étudiés en particulier dans le cadre de régulations épigénétiques post-transcriptionnelles, en agissant sur les transcrits (ARNm).

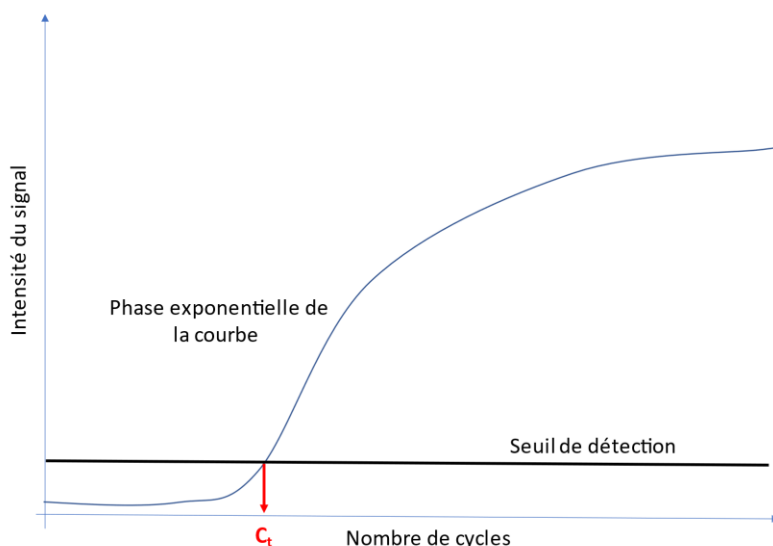
Il s'agit de séquences nucléotidiques courtes, non codantes, d'une vingtaine de paires de bases, synthétisées à partir d'un précurseur porté par une séquence codante (voie canonique) ou localisé dans un intron. Une fois dans le cytoplasme, le pre-miR subit de nouvelles maturations avant de s'associer à un complexe RISC (en anglais RNA Induced Silencing Complex) afin de pouvoir affecter un ARNm cible et induire sa répression, sa dégradation, ou influencer sa stabilité.

La régulation de la transcription des gènes codant pour les miRs peut se faire soit par des effecteurs directs (activateurs ou inhibiteurs), soit par des boucles de rétrocontrôle. Les miRs agissent souvent en réseau avec des facteurs de transcription et leur niveau d'expression peut être modulé très rapidement par l'environnement et/ou l'activité.

**miRnome :** il s'agit de l'ensemble des miRs exprimés par un tissu, ou de l'ensemble des miRs circulant, c,-à-d. présents dans le sang ou le plasma.

**Plaque PCR :** une plaque PCR est une plaque contenant un certain nombre de puits qui contiennent les réactifs et amorces utiles à une "Polymerase Chain Reaction" ou PCR. Les amorces contenues dans ces puits ont chacune pour cible une séquence spécifique (souvent un gène ou son produit), et l'ensemble de ces amorces permet d'étudier l'expression d'ensembles de gènes impliqués dans certaines fonctions ou dans certains phénomènes pathologiques comme l'inflammation, des maladies auto-immunes ou des cancers.

Dans cette étude, nous avons réalisé une PCR quantitative couplée à une rétrotranscription (RT-qPCR), qui permet de doser la quantité de séquence cible dans chaque puits. Cette technique combine l'amplification génique (qui est exponentielle) et l'analyse des produits amplifiés. Pour cela, l'appareil détecte et quantifie un signal fluorescent dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de produit amplifié. Cette concentration de la cible n'est obtenue que de façon relative désignée par le cycle de seuil  $C_t$  (*threshold cycle*), qui correspond à l'intersection entre la phase exponentielle de la courbe et le seuil de détection de la fluorescence. Cette valeur dépend de nombreux facteurs et en particulier des réactifs ou des instruments utilisés, ce qui ne permet donc pas de comparer les résultats de PCR réalisées dans des conditions différentes. Plus le  $C_t$  est élevé, moins le produit est présent dans l'échantillon, car plus il faut de cycles pour détecter l'amplification. Le Delta  $C_t$  est égal au  $C_t$  du gène d'intérêt diminué de celui du ou des gène(s) témoin(s) endogène(s) utilisé(s) (les témoins endogènes ont souvent un  $C_t$  plus petit que les autres gènes).



**Logiciel R et ses paquets :** R est un logiciel libre ainsi qu'un langage de programmation, destiné aux statistiques et aux sciences. Il s'agit d'un logiciel socle auquel peuvent s'ajouter des procédures et des fichiers (appelés paquets) qui permettent d'ajouter des couches et des fonctions supplémentaires. Des paquets sont développés pour des usages bien précis, comme pour calculer l'expression de gènes...

**Total Molecular Tag Count** est une autre méthode de normalisation utilisée dans la plateforme Gene Globe.

**Trimmed Mean of M** est une méthode de normalisation utilisée dans le paquet edgeR qui est utilisé pour calculer des expressions différentielles de gènes.

## INTRODUCTION

**Contexte :** La plongée subaquatique est une activité de loisir pratiquée régulièrement par environ 7 millions de personnes dans le monde, ainsi que par quelques professionnels comme les scaphandriers ou les plongeurs militaires. Bien que cette pratique reste globalement sûre, elle comporte des risques, en particulier celui d'un accident de décompression (ADD), dont les manifestations peuvent aller de simples paresthésies, jusqu'à des paralysies voire au décès. L'ADD est aussi un risque pour tous les travailleurs hyperbares (ouvriers tunneliers, personnels

des caissons hyperbares) ou hypobares (comme les spationautes lors des sorties extravéhiculaires).

Parmi les ADD recensés, un nombre non négligeable est survenu chez des plongeurs qui avaient respecté les procédures de plongée (Cialoni et coll. 2017), ce qui conduit à envisager les limites des modèles de décompression en usage. Ceux-ci sont essentiellement fondés sur une évaluation de la saturation tissulaire en gaz neutre et la formation de bulles pendant la phase de décompression (Blasselle et coll. 2019), alors que certains auteurs estiment que les bulles circulantes n'expliquent qu'environ 10 % du risque d'ADD... (Mahon et Regis 2014).

## Micros ARN circulant et accidents de décompression

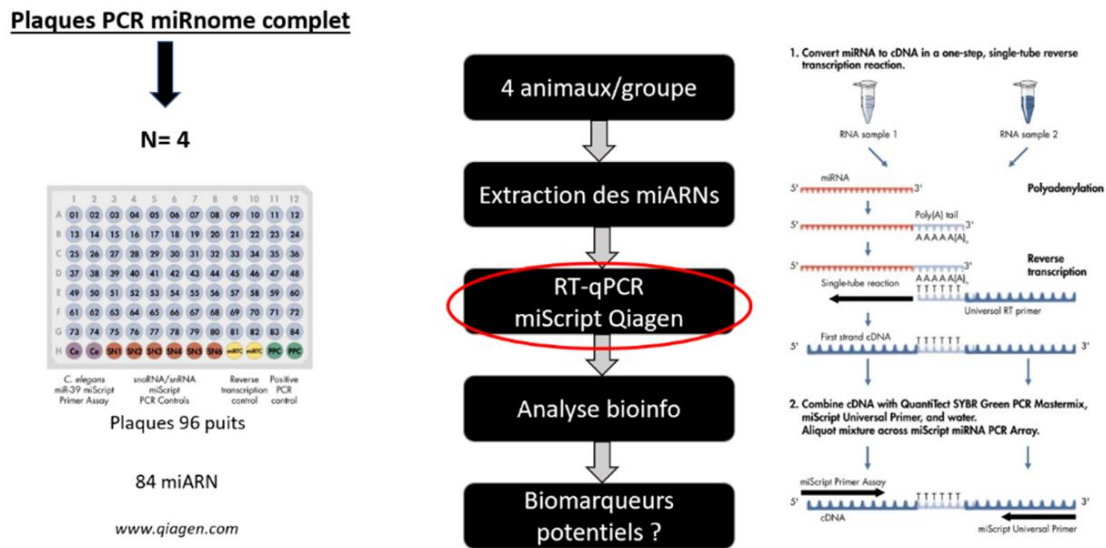


Figure 1 : Schéma récapitulatif de l'étude du miRnome plasmatique

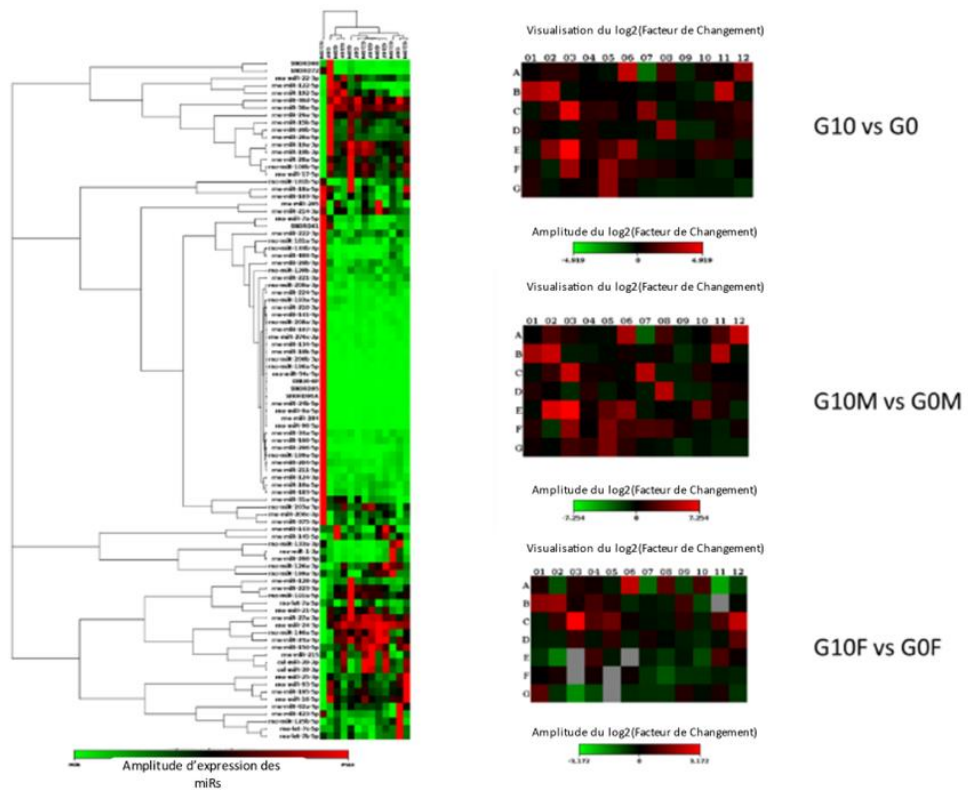


Figure 2 : Modifications d'expression des miRs circulants entre G10 et G0.

Pour tenter de mieux comprendre les mécanismes de ces ADD nous avons isolé une lignée de rats résistants à l'accident de décompression, pour les comparer aux animaux de la souche Wistar dont elle est issue (Lautridou et coll. 2017). Ainsi, en six générations, le nombre d'accidents de décompression a été divisé par trois (Lautridou et coll. 2020) et ce degré de résistance semble stabilisé depuis la 8<sup>e</sup> génération.

Les travaux précédents nous ont permis de montrer que cette résistance est transmissible (Lautridou et coll. 2017), et qu'elle s'accompagne de différences : -  
 - hématologique avec une augmentation du rapport neutrophiles / lymphocytes ( $p = 0,035$ ),

- mitochondriale avec une diminution de la consommation d'oxygène basale des animaux résistants de 6<sup>e</sup> génération (G6) ( $p = 0,003$ ) associée chez les mâles à une diminution d'activité citrate synthase qui traduit une moindre densité mitochondriale ( $p = 0,009$ ).

C'est pourquoi nous avons à présent étudié un aspect de la régulation épigénétique de l'expression des gènes de la 10<sup>e</sup> génération de cette souche résistante, en analysant le miRnome circulant (c'est-à-dire l'ensemble des miRs présents dans le plasma des rats), pour rechercher si certains miRs, sur- ou sous-exprimés chez les animaux résistants, peuvent concerner de grandes voies métaboliques suspectées de participer au développement de l'ADD.

## MATERIELS ET METHODES :

**Comité d'éthique.** Ce protocole est conforme à la directive 2010/63/EU du parlement Européen, du conseil sur la protection des animaux utilisés pour la recherche scientifique, et aux articles des lois françaises R214-87 à R214-137 du Code Rural et à leurs modifications ultérieures. Il suit la règle des 3Rs et a été approuvé par le comité d'éthique de l'UBO pour l'expérimentation animale (autorisation APAFIS #10395-2017061909495511).

**Les animaux.** Les rats utilisés sont issus d'un protocole de sélection débuté avec un lot de 52 mâles et 52 femelles de souche Wistar en provenance de Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, France) (Lautridou et coll. 2017). Reçus dans notre laboratoire

à l'âge de 6 semaines, ils ont été mis en stabulation à l'animalerie centrale de l'université jusqu'au protocole de sélection, dans des conditions de température ( $21 \pm 1$  °C) et de luminosité contrôlées (12 h de lumière de 6 h à 18 h). Les animaux ont été nourris *ad libitum*. Ils ont été équipés de puces électroniques pour les identifier. Le protocole de sélection est celui décrit dans l'article de Lautridou et coll. (2017). Les animaux témoins sont issus de la même souche et du même éleveur agréé et ils ont été hébergés dans la même animalerie (dans exactement les mêmes conditions) durant les 2 semaines précédant les prélèvements. Afin d'éviter tout biais lié à un effet persistant de la plongée sur l'expression des transcrits ou des miRs (Eftedal et coll. 2016), les animaux inclus dans l'étude n'ont jamais été exposés à aucune hyperbarie auparavant.

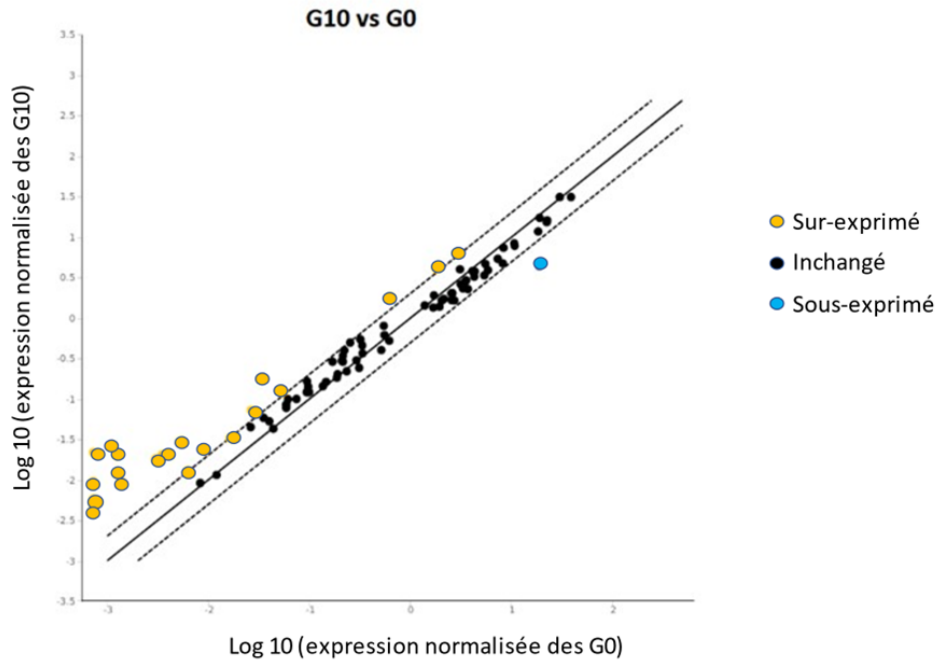
**Prélèvements.** Quatre groupes de 4 animaux ( $n = 4$ ) âgés de 11 semaines ont été étudiés : 4 mâles et 4 femelles de la 10<sup>e</sup> génération (G10) de rats sélectionnés ainsi que 4 mâles et 4 femelles de la souche-témoin Wistar (désignés G0 dans la suite de cet article). Avant prélèvement les animaux ont été anesthésiés et analgésiés, à l'aide d'un cocktail de Kétamine 1000 (80 mg/kg) et Xylazine 2 % (12 mg/kg) administré par voie intrapéritonéale. Nous avons prélevé au moins 1 ml de sang par animal par ponction intracardiaque, puis nous avons centrifugé une première fois les échantillons 10 min à 1 900 g et 4 °C, puis une deuxième fois 10 min à 16 000 g et 4 °C. Le plasma obtenu a ensuite été placé dans des cryotubes puis dans l'azote liquide avant de le stocker à  $-80$  °C.

**Préparation des bibliothèques.** Les extractions des miRs ont été réalisées sur un kit dédié *miRNeasy serum and plasma* (Qiagen, Hilden, Allemagne). Les miRs ont ensuite été rétro-transcrits avec le kit *miScript Qiagen* et analysés sur plaques PCR miRnome plasmatique de rat (96 puits) *Qiagen MIRN-106ZC-12 – miScript miRNA PCR Array Rat Serum & Plasma* (fig. 1). Les plaques ont ensuite été lues sur un lecteur de plaque ABI Prism 7500 fast d'*Applied Biosystems* (États-Unis).

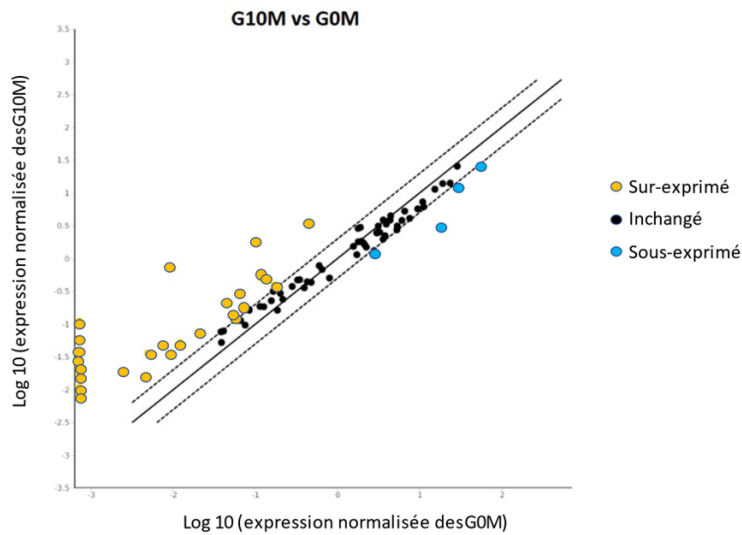
**Statistiques et Analyse.** L'analyse a été menée sur le *GeneGlobe Data Analysis Center* prévu à cet effet par *Qiagen* avec des tests statistiques adaptés (cf. le calcul de la *p-value* ci-dessous pour plus de détails). Le seuil de significativité a été fixé à  $p < 0,05$ .

**Facteur de changement et facteur de régulation :** Le facteur de changement désigne le rapport de





**Figure 3 :** Nuage de points des modifications d'expression des miRs circulants entre G10 et G0. Les principaux gènes surexprimés sont en jaune au-dessus de la ligne pointillée et les gènes sous-exprimés en bleu sous la ligne pointillée.



**Figure 4 :** Nuage de points des modifications d'expression des miRs circulants entre les mâles G10 (G10M) et les mâles G0 (G0M). Les principaux gènes surexprimés sont en jaune au-dessus de la ligne pointillée et les gènes sous-exprimés en bleu sous la ligne pointillée.

l'expression normalisée d'un miR dans le groupe d'intérêt à celle du même miR dans le groupe témoin. Il s'agit d'un seuil au-delà duquel le gène est considéré comme exprimé de façon véritablement distincte (et non pas différente statistiquement) ; il s'agit d'un seuil variable, sorte de fenêtre dans laquelle on considère l'écart type. Le facteur de régulation exprime ce résultat d'une manière biologiquement pertinente, qui gomme la difficulté d'analyse mathématique due à la discontinuité du facteur de changement entre -1 et +1. Un facteur de changement supérieur à 1 indique une surexpression, et le facteur de régulation est alors égal au facteur de changement. Les valeurs de facteur de changement inférieures à 1 indiquent une sous-expression et le facteur de régulation est alors l'inverse négatif du facteur de changement ( $-1/\text{facteur de changement}$ ).

***P-value*** : Pour les méthodes de normalisation *geNorm* et *Total Molecular Tag Count* utilisées dans *GeneGlobe*, les valeurs *p* sont calculées par des tests *t* de Student qui comparent pour chaque miR les valeurs normalisées du groupe témoin et celles du groupe d'intérêt. Pour les méthodes de normalisation *DESeq2* et *Trimmed Mean of M (edgeR)*, les valeurs de *p* sont calculées par des paquets *Bioconductor* dédiés. Dans les tableaux de résultats I à III, toute valeur de *p* inférieure à 0,05 apparaît en rouge. Chaque groupe (*y* compris celui des témoins) doit contenir au moins 3 échantillons pour que le logiciel calcule les valeurs *p*. Le *p* est calculé en comparant pour chaque gène les valeurs de quantification relative  $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$  du groupe témoin à celles des groupes d'intérêt (cf. définition des acronymes et abréviations).

## RESULTATS

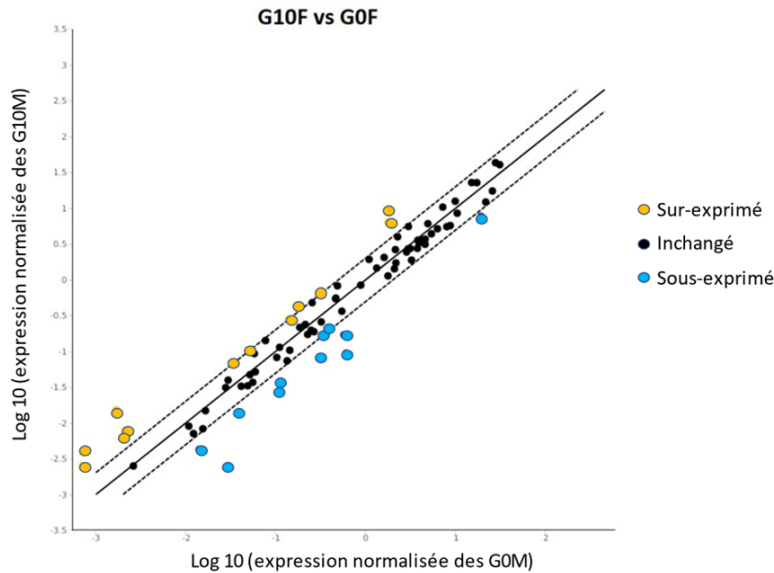
**Caractérisation épigénétique (miRnome).** Les modifications d'expression du miRnome observées entre les animaux standard et les animaux sélectionnés pour leur résistance aux ADD sont indiquées dans la fig. 2. Nous avons ainsi observé 44 miRs dont l'expression est modifiée chez les femelles G10 par rapport aux femelles G0 (tab. III, fig. 5). Chez les mâles G10 l'expression de 47 miRs est modifiée par rapport à celle des mâles G0 (tableau II, fig. 4). Il faut considérer que chacun des miRs peut avoir plusieurs centaines de cibles (parfois plus de 600) ; cibles qui sont des ARNm impliqués dans différentes fonctions et voies physiologiques. Le tableau I reprend les 24

miRs dont les niveaux d'expression sont différents en G10 de ceux de G0 (fig. 3).

La fig.2 représente à gauche un diagramme en grappe (hiérarchique) des miRs et à droite des cartes de fréquentation « *Heat Maps* » entre les différents groupes. Les gènes sous-exprimés sont représentés en vert alors que les gènes surexprimés sont en rouge et que les gènes dont l'expression n'est pas modifiée entre G10 et G0 apparaissent en noir.

Les résultats présentés dans les tableaux I à III, obtenus à partir de plaques PCR pour du miRnome circulant, font apparaître un grand nombre de modifications d'expression de miRs, après 10 générations d'animaux sélectionnés pour leur résistance aux ADD à partir de rats issus de la souche Wistar (G0). On observe en particulier que, sur la plaque PCR utilisée pour l'étude, plus de la moitié des 84 miRs circulants paraissent modifiés, même si un petit nombre de résultats ne peuvent pas être considérés comme absolument certains, compte tenu soit du faible nombre de copies dans les échantillons (non présentés dans les tableaux I à III), soit du très large intervalle de confiance à 95 % (commentaire B). Cependant, certaines modifications d'expression sont avérées comme en témoigne la forte significativité statistique et l'absence de commentaire ou le commentaire A dans l'outil d'analyse. C'est notamment le cas des miRs 122-5p, 223-3p, 128-3p, 145-5p et 191a-5p tous sous exprimés à la 10<sup>e</sup> génération de mâles sélectionnés par rapport à G0. Chez les femelles, les niveaux d'expression des miRs 215, 122-5p, 375-3p, 195-5p, 30d-5p et 199a-3p sont différents à la 10<sup>e</sup> génération de ceux des femelles G0. D'ailleurs, tous ces miRs sont surexprimés chez les animaux de la G10, sauf le miR-122-5p qui est lui sous-exprimé avec un facteur de changement à 0,4 et un facteur de régulation à -2,5. A côté des modifications de ces miRs, dont la validité semble acquise puisqu'ils ne sont accompagnés d'aucun commentaire du logiciel d'analyse, de nombreux autres résultats apparaissent un peu moins robustes mais sont présentés dans les tableaux I à III.

Si l'on ne prend en compte que les résultats les plus robustes (absence de commentaire ou A), l'expression de 19 miRs est modifiée chez les animaux mâles de la 10<sup>e</sup> génération (G10), qu'elle soit augmentée ou diminuée, par rapport à la souche Wistar (G0) dont ils sont issus. Parallèlement, chez les animaux femelles, nous avons observés 13 miRs dont l'expression a évolué chez les animaux résistants.



**Figure 5** : Nuage de points des modifications d’expression des miRs circulants entre les femelles G10 (G10F) et les femelles G0 (G0F). Les principaux gènes surexprimés sont en jaune au-dessus de la ligne pointillée et les gènes sous-exprimés en bleu sous la ligne pointillée

## DISCUSSION

Les microparticules (MPs) sont des structures vésiculaires d’un diamètre de 0,1 à 1  $\mu\text{m}$  qui bourgeonnent et sont excrétées en plus grande quantité en particulier lors d’une activation plaquettaire ou de lésions vasculaires (Piccin et coll. 2007). Les travaux de S.R. Thom et son équipe, entre autres, ont montré un lien entre la libération de MPs et l’ADD (Thom et coll. 2015). Ils ont aussi conduit à l’hypothèse que les MPs excrétées lors d’un ADD étaient responsable de l’activation de neutrophiles et des dommages vasculaires observés suite à l’accident (Thom et coll. 2011) ou que les MPs pouvaient contenir du gaz (Thom et coll. 2013).

Or ces MPs sont également connues pour contenir de nombreux miRs circulants (Diehl et coll. 2012), qu’elles pourraient protéger des RNases circulantes. Ces miRs portés par les MPs contribueraient ainsi à l’activation des neutrophiles et aux dommages vasculaires attribués aux MPs.

Parmi les miRs que nous avons identifiés, se trouvent notamment rno-miR-215 qui inhibe la migration de cellules cancéreuse dans le cancer colorectal (Xu et coll. 2020) ; rno-miR-122-5p qui participe à la prolifération des ostéoblastes par l’intermédiaire de la voie CDK4 (kinase cycline dépendante 4, Li et coll.

2021) et qui joue un rôle dans le développement de certaines lésions hépatiques (Yang et coll. 2021) ; rno-miR-29a-3p qui est impliqué dans la polarisation des macrophages M2 (Cai et coll. 2019) ; rno-miR-30d-5p qui est impliqué dans divers cancers et cible notamment le gène ATG5 lié à l’autophagie (Liang et coll. 2021) ; le rno-miR-203a-3p qui cible Smad1 et est impliqué dans la différenciation de cellules souches folliculaires et la réparation de lésions épidermiques (Luo et coll. 2021), ou la progression des ostéosarcomes (Wu et coll. 2019) ; rno-miR-223-3p qui inhibe l’activation d’inflammasome et la pyroptose (Long et coll. 2020) ; ou le rno-mir-214-3p qui joue sur la prolifération cellulaire et l’apoptose (Shi et coll. 2020 ; Yang et coll. 2020).

4 miRs dont l’expression est modifiée sont observés à la fois chez les femelles et les mâles, et l’expression du rno-miR-29a-3p (dont l’expression n’est pas significativement modifiée chez les mâles ou chez les femelles) semble diminuée de façon significative lorsqu’on considère l’ensemble des animaux des deux sexes.

## CONCLUSIONS

D’une manière générale, tous ces miRs ont de nombreux ARNm cibles ( $330,58 \pm 169,16$  en

moyenne), ce qui rend l'analyse délicate et incertaine, mais les résultats les plus robustes semblent néanmoins mener à de la prolifération et de la migration cellulaire, l'apoptose, la régulation du cycle cellulaire ainsi que l'inflammation et l'immunité innée.

C'est donc pour consolider ces résultats que nous avons entrepris une étude du transcriptome hépatique des mêmes animaux. Les résultats seront croisés avec ceux des miRs circulants étudiés ici, pour vérifier lesquelles parmi les nombreuses cibles de ces miRs voient effectivement leur expression modifiée en G10.

## RÉFÉRENCES

- Blasselle A, Theron M, Gardette B, Dugrenot E. A new form of admissible pressure for Haldanian decompression models. *Computers in Biology and Medicine* 2019, 115: 103518. doi: [10.1016/j.combiomed.2019.103518](https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2019.103518). Epub 2019 Oct 22. PMID: 31699677
- Cai J, Qiao B, Gao N, Lin N, He W. Oral squamous cell carcinoma-derived exosomes promote M2 subtype macrophage polarization mediated by exosome-enclosed miR-29a-3p. *American Journal of Physiology*. 2019, 316 n° 5: C731-40. doi: [10.1152/ajpcell.00366.2018](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00366.2018). Epub 2019 may 1. PMID: 30811223
- Cialoni D, Pieri M, Balestra C, Marroni A. Dive risk factors, gas bubble formation, and decompression illness in recreational SCUBA diving: analysis of DAN Europe DSL data base. *Frontiers in Psychology*. 2017, 8: 1587. doi: [10.3389/fpsyg.2017.01587](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01587). PMID: 28974936
- Diehl P, Fricke A, Sander L, Stamm J, Bassler N, Htun N, Ziemann M, Helbing T, El-Osta A, Jowett JBM, Peter K. Microparticles: major transport vehicles for distinct microRNAs in circulation. *Cardiovascular Research*. 2012, 93 n° 4: 633-44. doi: [10.1093/cvr/cvs007](https://doi.org/10.1093/cvr/cvs007). Epub 2012 Jan 18. PMID: 22258631
- Eftedal I, Ljubkovic M, Flatberg A, Jørgensen A, Brubakk AO, Dujic Z. Acute and potentially persistent effects of scuba diving on the blood transcriptome of experienced divers. *Physiological Genomics*. 2013, 45: 965-72. doi: [10.1152/physiolgenomics.00164.2012](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00164.2012). Epub 2013 Aug 20. PMID: 23964024
- Lautridou J, Buzzacott P, Belhomme M, Dugrenot E, Lafère P, Balestra C, Guerrero F. Evidence of heritable determinants of decompression sickness in rats. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2017, 49 n° 12: 2433-38. doi: [10.1249/MSS.0000000000001385](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001385). PMID: 28731987
- Lautridou J, Dugrenot E, Amérand A, Guernenc A, Pichavant-Rafini K, Goanvec C, Inizan M, Albacete G, Belhomme M, Galinat H, Lafère P, Balestra C, Moisan C, Buzzacott P, Guerrero F. Physiological characteristics associated with increased resistance to decompression sickness in male and female rats. *Journal of Applied Physiology*. 2020, 129 n° 3: 612-25. doi: [10.1152/jappphysiol.00324.2020](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00324.2020). Epub 2020 Jul 23. PMID: 32702269
- Li C, Qin Y, Ouyang T, Yao M, Zhang A, Luo P, Pan X. MiR-122-5p mediates fluoride-induced osteoblast activation by targeting CDK4. *Biological Trace Element Research*. 2021, 199 n° 4: 1215-27. doi: [10.1007/s12011-020-02239-z](https://doi.org/10.1007/s12011-020-02239-z). Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572801
- Liang L, Yang Z, Deng Q, Jiang T, Cheng Y, Sun Y, Li L. MiR-30d-5p suppresses proliferation and autophagy by targeting ATG5 in renal cell carcinoma. *FEBS Open Bio*. 2021, 11 n° 2: 529-40. doi: [10.1002/2211-5463.13025](https://doi.org/10.1002/2211-5463.13025). Epub 2020 Dec 19. PMID: 33145996
- Long Fq, Kou Cx, Li K, Wu J, Wang Qq. MiR-223-3p inhibits RTp17-induced inflammasome activation and pyroptosis by targeting NLRP3. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020, 24 n° 24: 14405-14. doi: [10.1111/jcmm.16061](https://doi.org/10.1111/jcmm.16061). Epub 2020 Nov 3. PMID: 33145937
- Luo Z, Dou J, Xie F, Lu J, Han Q, Zhou X, Kong J, Chen D, Liu A. MiR-203a-3p promotes loureirin A-induced hair follicle stem cells differentiation by targeting Smad1. *Anatomical Record*. 2021, 304, n° 3: 531-40. <https://doi.org/10.1002/ar.24480>. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33145937
- Mahon R, Regis DP. Decompression and decompression sickness. *Comprehensive Physiology*. 2014, 4 n° 3: 1157-75. doi: [10.1002/cphy.c130039](https://doi.org/10.1002/cphy.c130039). PMID: 24944033
- Piccin A, Murphy WG, Smith OP. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood Reviews*. 2007, 21 n° 3: 157-71. doi: [10.1016/j.blre.2006.09.001](https://doi.org/10.1016/j.blre.2006.09.001). Epub 2006 Nov 22. PMID: 17118501
- Shi S, Zhou X, Li J, Zhang L, Hu Y, Li Y, Yang G, Chu G. MiR-214-3p promotes proliferation and inhibits estradiol synthesis in porcine granulosa cells. *Journal of Animal Science and Biotechnology*. 2020, 11: 94. doi: [10.1186/s40104-020-00500-y](https://doi.org/10.1186/s40104-020-00500-y). PMID: 32944234
- Thom SR, Bennett M, Banham ND, Chin W, Blake DF, Rosen A, Pollock NW, Madden D, Barak O, Marroni A, Balestra C, Germonpre P, Pieri M, Cialoni D, Le PN, Logue C, Lambert D, Hardy KR, Sward D, Yang M, Bhopale VB, Dujic Z. Association of microparticles and neutrophil activation with decompression sickness. *Journal of Applied Physiology*. 2015, 119 n° 5: 427-34. doi: [10.1152/jappphysiol.00324.2020](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00324.2020)

- [10.1152/jappphysiol.00380.2015](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00380.2015). Epub 2015 Jul 2. PMID: 26139218
- Thom SR, Milovanova TN, Bogush M, Yang M, Bhopale VM, Pollock NW, Ljubkovic M, Denoble P, Madden D, Lozo M, Dujic Z. Bubbles, microparticles, and neutrophil activation: changes with exercise level and breathing gas during open-water SCUBA diving. *Journal of Applied Physiology*. 2013, 114 n° 10: 1396-1405. doi: [10.1152/jappphysiol.00106.2013](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00106.2013). Epub 2013 Mar 14. PMID: 23493363
- Thom SR, Yang M, Bhopale VM, Huang S, Milovanova TN. Microparticles initiate decompression-induced neutrophil activation and subsequent vascular injuries. *Journal of Applied Physiology*. 2011, 110 n° 2: 340-51. doi: [10.1152/jappphysiol.00811.2010](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00811.2010). Epub 2010 Oct 21. PMID: 20966192
- Wu Y, Xie Z, Chen J, Chen J, Ni W, Ma Y, Huang K, Wang G, Wang J, Ma J, Shen S, Fan S. Circular RNA CircTADA2A promotes osteosarcoma progression and metastasis by sponging MiR-203a-3p and regulating CREB3 expression. *Molecular Cancer*. 2019, 18 n° 1: 73. doi: [10.1186/s12943-019-1007-1](https://doi.org/10.1186/s12943-019-1007-1). PMID: 30940151
- Xu X, Ding Y, Yao J, Wei Z, Jin H, Chen C, Feng J, Ying R. MiR-215 inhibits colorectal cancer cell migration and invasion via targeting stearoyl-CoA desaturase. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2020: 5807836. doi: [10.1155/2020/5807836](https://doi.org/10.1155/2020/5807836). PMID: 32670392
- Yang L, Zhang L, Lu L, Wang Y. MiR-214-3p regulates multi-drug resistance and apoptosis in retinoblastoma cells by targeting ABCB1 and XIAP. *OncoTargets and Therapy*. 2020, 13: 803-11. doi: [10.2147/OTT.S235862](https://doi.org/10.2147/OTT.S235862). PMID: 32095078
- Yang Z, Wu W, Ou P, Wu M, Zeng F, Zhou B, Wu S. MiR-122-5p knockdown protects against APAP-mediated liver injury through up-regulating NDRG3. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2021, 476 n° 2: 1257-67. doi: [10.1007/s11010-020-03988-0](https://doi.org/10.1007/s11010-020-03988-0). Epub 2020 Nov 28. PMID: 33247804

## RESUME

**Plongée dans les régulations épigénétiques de l'expression des gènes de rats résistants à l'accident de décompression : une étude des micros ARN (miRs) circulants.** E Dugrenot, A Guernec, J. Orsat, F Guerrero Bull. MEDSUBHYP 2022, 22 (2) : 37 – 50.

**Introduction / Contexte :** Un processus d'élevage sélectif de rats Wistar a permis d'obtenir des animaux qui, après six générations ont une résistance au moins trois fois plus grande à l'accident de décompression (ADD) que les rats Wistar standard. Afin de mieux comprendre les mécanismes de la résistance à l'ADD, nous avons étudié l'expression des gènes de ces rats résistants.

**Matériels et Méthodes :** Dans cette étude nous avons comparé le miRnome circulant des animaux de la dixième génération (G10) de notre souche résistante (4 mâles, 4 femelles) à celui des rats Wistar standards G0 (4 mâles, 4 femelles).

**Résultats :** Nous avons identifié 44 micros ARN (miRs) dont l'expression est modifiée chez les femelles G10 et 47 miRs chez les mâles G10.

**Discussion / Conclusions :** Ces résultats mettent en évidence des modifications d'expression des miRs dont certains sont connus pour agir sur des cibles impliquées dans les réponses inflammatoires, la signalisation et la motricité cellulaire, la phagocytose ou l'apoptose.

**TABLEAUX****Tableau I :** miRs dont l'expression est modifiée entre G10 et G0.

<b>G10 vs G0</b>						
miR	Valeurs <i>p</i>	Facteur de changement	IC à 95 %	Facteur de régulation	Commentaires	Nombre de cibles
rno-miR-215	0,025992	2,1813	(0,72 ; 3,64)	2,1813		78
rno-miR-122-5p	0,098586	0,2343	(0,00001 ; 0,55)	-4,2676		167
rno-miR-29a-3p	0,037598	0,626	(0,33 ; 0,92)	-1,5975		368
rno-miR-30d-5p	0,004987	0,6141	(0,38 ; 0,84)	-1,6284		683
rno-miR-203a-3p	0,020566	1,8063	(0,92 ; 2,69)	1,8063	A	479
rno-miR-34c-5p	0,377366	30,2522	(0,00001 ; 145,50)	30,2522	B	383
rno-miR-200b-3p	0,353041	23,6455	(0,00001 ; 61,70)	23,6455	B	497
rno-miR-141-3p	0,322825	15,9727	(0,00001 ; 42,57)	15,9727	B	482
rno-miR-10b-5p	0,351982	13,2203	(0,00001 ; 33,06)	13,2203	B	115
rno-miR-196a-5p	0,358118	12,3106	(0,00001 ; 31,11)	12,3106	B	117
rno-miR-134-5p	0,350152	9,6842	(0,00001 ; 26,26)	9,6842	B	215
rno-miR-34b-5p	0,367961	8,0499	(0,00001 ; 21,38)	8,0499	B	385
rno-miR-9a-5p	0,367228	7,7988	(0,00001 ; 19,97)	7,7988	B	519
rno-miR-296-5p	0,387328	6,8738	(0,00001 ; 20,50)	6,8738	B	157
rno-miR-184	0,368791	6,7758	(0,00001 ; 17,70)	6,7758	B	42
rno-miR-96-5p	0,367033	6,5971	(0,00001 ; 16,90)	6,5971	B	419
rno-miR-133b-3p	0,374825	6,1279	(0,00001 ; 20,46)	6,1279	B	316
rno-miR-208a-3p	0,346438	5,9123	(0,00001 ; 17,41)	5,9123	B	76
rno-miR-499-5p	0,283899	5,6519	(0,00001 ; 18,66)	5,6519	B	240
rno-miR-124-3p	0,268206	2,776	(0,00001 ; 5,59)	2,776	B	683
rno-miR-199a-5p	0,404471	2,5418	(0,00001 ; 7,55)	2,5418	B	276
rno-miR-200a-3p	0,235232	2,1431	(0,66 ; 3,63)	2,1431	B	482
rno-miR-107-3p	0,387713	2,0924	(0,00001 ; 5,74)	2,0924	B	315
rno-miR-193a-5p	0,402008	2,0181	(0,00001 ; 5,13)	2,0181	B	175

**Tableau II : miRs dont l'expression est modifiée chez les mâles entre G10 et G0.**

G10M vs G0M									
miR	Valeurs (G10M G0M)	<i>p</i> vs	Facteur changement de	IC à 95 %	Facteur régulation de	Commentaires	Nombre cibles	de	
rno-miR-122-5p	0,141227		0,1583	(0,00001 ; 0,41)	-6,3172		167		
rno-miR-223-3p	0,11765		0,4563	(0,08 ; 0,83)	-2,1913		237		
rno-miR-128-3p	0,180892		0,4738	(0,06 ; 0,89)	-2,1106		582		
rno-miR-145-5p	0,094317		0,3891	(0,02 ; 0,76)	-2,57		363		
rno-miR-191a-5p	0,184832		0,426	(0,00001 ; 0,93)	-2,3472		53		
rno-miR-1-3p	0,318686		4,4507	(0,00001 ; 11,64)	4,4507	A	402		
rno-miR-133a-3p	0,220176		4,3516	(0,00001 ; 12,46)	4,3516	A	316		
rno-miR-206-3p	0,244019		3,6403	(0,00001 ; 8,69)	3,6403	A	403		
rno-miR-7a-5p	0,287152		2,4156	(0,00001 ; 4,98)	2,4156	A	398		
rno-miR-103-3p	0,110425		2,3279	(0,42 ; 4,23)	2,3279	A	315		
rno-miR-10b-5p	0,419323		25,7061	(0,00001 ; 90,78)	25,7061	B	115		
rno-miR-133b-3p	0,321603		50,9687	(0,00001 ; 177,53)	50,9687	B	316		
rno-miR-134-5p	0,416773		24,5736	(0,00001 ; 81,63)	24,5736	B	215		
rno-miR-141-3p	0,388128		54,2495	(0,00001 ; 157,42)	54,2495	B	482		
rno-miR-196a-5p	0,420236		31,6479	(0,00001 ; 106,45)	31,6479	B	117		
rno-miR-200b-3p	0,425488		54,1556	(0,00001 ; 192,51)	54,1556	B	497		
rno-miR-208a-3p	0,399774		36,1028	(0,00001 ; 126,39)	36,1028	B	76		
rno-miR-296-5p	0,408634		35,4826	(0,00001 ; 112,16)	35,4826	B	157		
rno-miR-499-5p	0,273858		74,8816	(0,00001 ; 244,52)	74,8816	B	240		
rno-miR-34c-5p	0,436581		152,6452	(0,00001 ; 1153,88)	152,6452	B	383		
rno-miR-9a-5p	0,430978		14,2367	(0,00001 ; 53,34)	14,2367	B	519		
rno-miR-34b-5p	0,430718		15,0484	(0,00001 ; 59,00)	15,0484	B	385		
rno-miR-184	0,432773		11,1312	(0,00001 ; 43,50)	11,1312	B	42		
rno-miR-96-5p	0,431988		10,6224	(0,00001 ; 40,59)	10,6224	B	419		
rno-miR-200a-3p	0,352758		2,7051	(0,00001 ; 6,03)	2,7051	B	482		
rno-miR-224-5p	0,404172		2,1322	(0,00001 ; 5,27)	2,1322	B	275		
rno-miR-199a-5p	0,415003		6,147	(0,00001 ; 22,90)	6,147	B	276		

Dugrenot et coll

rno-miR-107-3p	0,433188	7,3354	(0,00001 ; 28,27)	7,3354	B	315
rno-miR-193a-5p	0,475	3,6005	(0,00001 ; 14,40)	3,6005	B	175
rno-miR-204-5p	0,443815	4,2326	(0,00001 ; 16,80)	4,2326	B	447
rno-miR-376c-3p	0,444163	3,3497	(0,00001 ; 12,96)	3,3497	B	240
rno-miR-124-3p	0,390843	3,6592	(0,00001 ; 9,84)	3,6592	B	683
rno-miR-181a-5p	0,438431	1,4396	(0,24 ; 2,64)	1,4396	A	489
rno-miR-18a-5p	0,431193	1,3628	(0,50 ; 2,23)	1,3628	A	166
rno-miR-200c-3p	0,327435	1,448	(0,63 ; 2,27)	1,448	A	497
rno-miR-203a-3p	0,316632	1,3255	(0,70 ; 1,95)	1,3255	A	479
rno-miR-205	0,758689	0,8996	(0,00001 ; 1,81)	-1,1116	A	292
rno-miR-210-3p	0,44068	1,9769	(0,00001 ; 4,74)	1,9769	B	44
rno-miR-221-3p	0,322353	1,9117	(0,39 ; 3,44)	1,9117	B	224
rno-miR-222-3p	0,66712	1,091	(0,28 ; 1,90)	1,091	A	223
rno-miR-34a-5p	0,43672	1,7002	(0,00001 ; 3,53)	1,7002	B	421
rno-miR-375-3p	0,506959	1,4256	(0,00001 ; 3,02)	1,4256	A	111
rno-miR-130b-3p	0,363867	1,9564	(0,07 ; 3,84)	1,9564	B	340
rno-miR-10a-5p	0,450452	1,6178	(0,00001 ; 3,28)	1,6178	A	165
rno-miR-211-5p	0,483513	1,3409	(0,00001 ; 3,78)	1,3409	B	448
rno-miR-29b-3p	0,448602	1,4413	(0,27 ; 2,61)	1,4413	A	?
rno-miR-183-5p	0,520999	1,2708	(0,00001 ; 2,96)	1,2708	B	228



**Tableau III : miRs dont l'expression est modifiée chez les femelles entre G10 et G0.**

G10F vs G0F						
miR	Valeurs <i>p</i> (G10F vs G0F)	Facteur de changement	IC à 95 %	Facteur de régulation	Commentaires	Nombre de cibles
rno-miR-215	0,001633	5,31	(1,41 ; 9,21)	5,31		78
rno-miR-203a-3p	0,048328	2,5118	(0,45 ; 4,57)	2,5118	A	479
rno-miR-214-3p	0,034161	1,8774	(0,94 ; 2,81)	1,8774	A	498
rno-miR-122-5p	0,497986	0,3993	(0,00001 ; 1,41)	-2,5047		167
rno-miR-375-3p	0,077836	2,1565	(0,51 ; 3,80)	2,1565		111
rno-miR-195-5p	0,048784	0,5607	(0,35 ; 0,77)	-1,7834		606
rno-miR-30d-5p	0,035901	0,7263	(0,58 ; 0,87)	-1,3768		683
rno-miR-199a-3p	0,016866	1,692	(1,21 ; 2,17)	1,692		184
rno-miR-133a-3p	0,337933	0,2379	(0,00001 ; 0,70)	-4,2026	A	316
rno-miR-200c-3p	0,157337	2,0075	(0,52 ; 3,49)	2,0075	A	497
rno-miR-206-3p	0,329914	0,4726	(0,00001 ; 1,06)	-2,1159	A	403
rno-miR-10b-5p	0,10633	5,4341	(1,27 ; 9,60)	5,4341	B	115
rno-miR-124-3p	0,172576	2,0831	(0,00001 ; 4,33)	2,0831	B	683
rno-miR-134-5p	0,727457	3,322	(0,00001 ; 11,32)	3,322	B	215
rno-miR-141-3p	0,682123	3,7374	(0,00001 ; 13,06)	3,7374	B	482
rno-miR-200b-3p	0,072901	9,0133	(0,00001 ; 23,73)	9,0133	B	497
rno-miR-499-5p	0,336527	0,35	(0,00001 ; 1,00)	-2,8572	B	240
rno-miR-183-5p	0,126029	2,0831	(0,57 ; 3,60)	2,0831	B	228
rno-miR-376c-3p	0,206265	0,3012	(0,00001 ; 0,76)	-3,3202	B	240
rno-miR-1-3p	0,42555	0,5042	(0,00001 ; 1,44)	-1,9834	A	402
rno-miR-100-5p	0,94871	1,3337	(0,00001 ; 2,85)	1,3337	B	20
rno-miR-31a-5p	0,929728	1,1637	(0,00001 ; 2,34)	1,1637	B	230
rno-miR-133b-3p	0,364101	0,5818	(0,00001 ; 2,36)	-1,7187	B	316
rno-miR-181a-5p	0,156811	0,7197	(0,45 ; 0,99)	-1,3895	B	489
rno-miR-18a-5p	0,431517	0,8022	(0,41 ; 1,20)	-1,2466	A	166
rno-miR-200a-3p	0,074757	1,597	(0,85 ; 2,35)	1,597	B	482
rno-miR-205	0,607894	1,1086	(0,58 ; 1,64)	1,1086	B	292
rno-miR-208a-3p	0,842932	0,8922	(0,14 ; 1,64)	-1,1209	B	76
rno-miR-210-3p	0,471052	0,7839	(0,35 ; 1,22)	-1,2757	B	44

Dugrenot et coll

rno-miR-221-3p	0,205695	0,7985	(0,56 ; 1,04)	-1,2523	B	224
rno-miR-222-3p	0,197072	0,7912	(0,55 ; 1,03)	-1,264	B	223
rno-miR-224-5p	0,543286	0,8698	(0,33 ; 1,41)	-1,1497	B	275
rno-miR-296-5p	0,436004	0,954	(0,00001 ; 3,55 )	-1,0482	B	157
rno-miR-34a-5p	0,57028	0,9088	(0,51 ; 1,30)	-1,1003	B	421
rno-miR-199a-5p	0,460345	0,8324	(0,00001 ; 3,30)	-1,2013	B	276
rno-miR-107-3p	0,361749	0,5342	(0,00001 ; 1,15)	-1,872	B	315
rno-miR-10a-5p	0,139126	1,8303	(0,66 ; 3,00)	1,8303	B	165
rno-miR-130b-3p	0,811351	1,0248	(0,66 ; 1,39)	1,0248	B	340
rno-miR-193a-5p	0,639285	1,1163	(0,54 ; 1,69)	1,1163	B	175
rno-miR-204-5p	0,148693	0,6638	(0,35 ; 0,97)	-1,5066	B	447
rno-miR-211-5p	0,47458	0,673	(0,14 ; 1,20)	-1,4858	B	448
rno-miR-29b-3p	0,203171	0,7572	(0,50 ; 1,01)	-1,3207	B	?
rno-miR-7a-5p	0,240517	0,5505	(0,10 ; 1,00)	-1,8167	B	398
rno-miR-103-3p	0,199553	0,7048	(0,42 ; 0,99)	-1,4187	B	315

**Légendes des Tableaux I à III :**

**Commentaire A** : la valeur réelle est supérieure ou égale à la valeur calculée. Ce résultat peut notamment être plus important que calculé si la valeur  $p > 0,05$ .

**Commentaire B** : ce résultat peut être éloigné de la valeur réelle à cause d'une grande dispersion, qui se traduit par un intervalle de confiance à 95 % très large.

Les valeurs du facteur de changement et du facteur de régulation supérieures à 2 sont indiquées en rouge ; les valeurs du facteur de changement inférieures à 0,5 et les valeurs du facteur de régulation inférieures à -2 sont indiquées en bleu.

Les valeurs  $p < 0,05$  sont indiquées en rouge.

# ACCIDENT DE DESATURATION COMPLEXE ET MULTIPLE EN CORREATION AVEC UNE EMBOLISATION GENERALISEE

L. DAUBRESSE<sup>1</sup>, A. DRUELLE<sup>1</sup>, J. MORIN<sup>1</sup>, R. ROFFI<sup>1</sup>, JE BLATTEAU<sup>1</sup>, P. LOUGE<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Service de médecine hyperbare et d'expertise plongée de l'HIA Sainte-Anne, BP 600- 83800 Toulon Cedex 9 (France). <sup>2</sup>Unité de médecine hyperbare et subaquatique, hôpitaux Universitaires de Genève, rue Gabrielle Perret Gentil 4 1205 Genève.(Suisse).

## ABSTRACT

**Complex and multiple desaturation accident correlated with generalized embolization. L Daubresse, A Druelle, J Morin, R Roffi, JE Blatteau, P Louge. Bull. MEDSUBHYP. 2022, 32 (2) : 51 - 56.**

In scuba diving, some pathological situations of desaturation are the origin of multiple tissue damage. Massive embolization causes widespread activation of the vascular endothelium. We report the case of a diver, received at the hyperbaric center of Toulon, having presented an initial accident of neurological desaturation. A massive embolization is noted facing the clinical and biological degradation, in spite of the optimal treatment. This case incites to be vigilant on the discordant clinical signs or the abnormal biological factors. Close clinical and biological monitoring of desaturation accidents is essential. The observation of the change of state makes it possible to quickly adapt the treatment and to optimize recovery. It is important to seek, in secondary prevention, a right to left communication to adapt the practice of scuba diving. Transcranial Doppler seems to be the most suitable examination for this screening.

## KEYWORDS

capillary leak syndrome, cutis marmorata, left right shunt, syncope, coronary embolization.

## INTRODUCTION

La plongée sous-marine expose le plongeur en scaphandre à un risque d'accident de désaturation lors de la décompression par dégazage bullaire excessif dans le sang et les tissus de l'organisme saturés en gaz diluants. Les bulles d'azote, non éliminées, vont entraîner des phénomènes ischémiques par compressions intra-tissulaires, stases d'amont veineuses, mais surtout par embolisation artérielle et artériolaire, réalisant une agression micro-bullaire. Les manifestations cliniques sont variables en symptomatologie et en gravité, selon le type et l'organe atteints (Francis et Mitchell, 2003 ; Vann et coll, 2011).

Certaines situations de désaturation sont à l'origine d'atteintes tissulaires multiples, avec une embolisation artérielle et artériolaire généralisée à tout le secteur vasculaire. Cette embolisation entraîne une activation, par *shear stress* de tout l'endothélium vasculaire. La fuite capillaire aigue en est une des principales complications.

Nous présentons le cas d'une embolisation généralisée au décours d'une plongée sous-marine de loisir. Nous aborderons ensuite une réflexion sur la

physiopathologie de ces accidents de plongée complexes aux manifestations cliniques multiples.

## CAS CLINIQUE

Une femme de 39 ans est adressée dans le service de médecine hyperbare et d'expertise plongée (SMHEP) de l'hôpital d'instruction des armées Saine-Anne de Toulon pour une suspicion d'accident de désaturation neurologique. La patiente est une plongeuse régulière, niveau III. Dans ses antécédents, on note un accident de décompression cutané de type *cutis marmorata*, survenue 3 ans auparavant, pour lequel une recherche de foramen ovale perméable (FOP) par échographie trans-oesophagienne (ETO) est revenue négative.

Le même jour, la plongeuse réalise deux plongées profondes (51 m puis 39 m) avec un intervalle en surface de 3 h 30.

A la remontée, la patiente a des difficultés pour réaliser les paliers. En surface, elle est confuse. Cette confusion régresse rapidement sous oxygène. Il est constaté une hémiparésie droite. Elle est transférée par voie hélicoptérée vers le SMHEP.

A l'arrivée, la patiente décrit une fatigue intense. L'asthénie marquée est disproportionnée en regard du reste de l'examen clinique. Le score de Glasgow à 15.

L'auscultation cardio-pulmonaire est normale. Il persiste un déficit moteur modéré de l'hémicorps droit. L'examen cutané objective une *cutis marmorata* sur l'hémicorps droit s'étendant du bras à la cuisse, homolatéral au déficit neurologique, avec prurit (fig 1 et 2).



Figure 1 : *Cutis marmorata* du bras droit



Figure 2 : *Cutis marmorata* du bras droit et du torse

Devant ce tableau déficitaire neurologique, la patiente bénéficie d'une recompression thérapeutique en urgence après réhydratation par sérum salé isotonique et corticothérapie.

Le bilan sanguin initial montre une hémococoncentration, une polynucléose et une élévation des D-Dimères et de la troponine T s'aggravant fortement à la 2<sup>e</sup> analyse effectuée le lendemain (tableau I).

L'électrocardiogramme inscrit un rythme sinusal régulier avec une tachycardie à 130 b./min à QRS fins et un trouble de la repolarisation inférieure. L'échographie cardiaque est normale sans trouble de la cinétique segmentaire mais note un aspect hypovolémique des cavités cardiaques droites.

Le scanner thoracique effectué avant la recompression confirme l'absence de lésions pouvant faire évoquer un barotraumatisme pulmonaire. Il est trouvé une aéroportie (fig. 3).

L'IRM cérébrale est dans les limites de la normale, non évocatrice d'une atteinte cérébrale ischémique récente.

Le lendemain, la patiente présente de volumineux œdèmes au niveau des quatre membres et des lombres. L'examen neurologique est strictement normal. Les lésions cutanées ont totalement régressé. Ces perturbations cliniques (œdèmes importants *de novo*) et biologiques (hémodilution et hypoalbuminémie) évoquent un syndrome de fuite capillaire sévère avec un risque de choc

	<b>Bilan d'entrée</b>	<b>J1</b>	<b>J2</b>	<b>J3</b>	<b>J4</b>	<b>J5</b>
<b>Leucocytes (G/L)</b>	31 210	50 250	42 110	20 670	13 460	10 870
<b>Hématocrite (%)</b>	53,9	61,3	45,8	34,2	30,6	31,0
<b>D-Dimères (µg/ml)</b>	4,79	7,51	3,82	/	/	/
<b>Protidémie (g/l)</b>	72	54,4	50,4	/	/	/
<b>Albumine (g/l)</b>	36	24	25	28	31	35
<b>Troponine T (0-14 ng/l)</b>	253	541	240	193	131	110

Tableau I : Evolution des paramètres biologiques durant l'hospitalisation

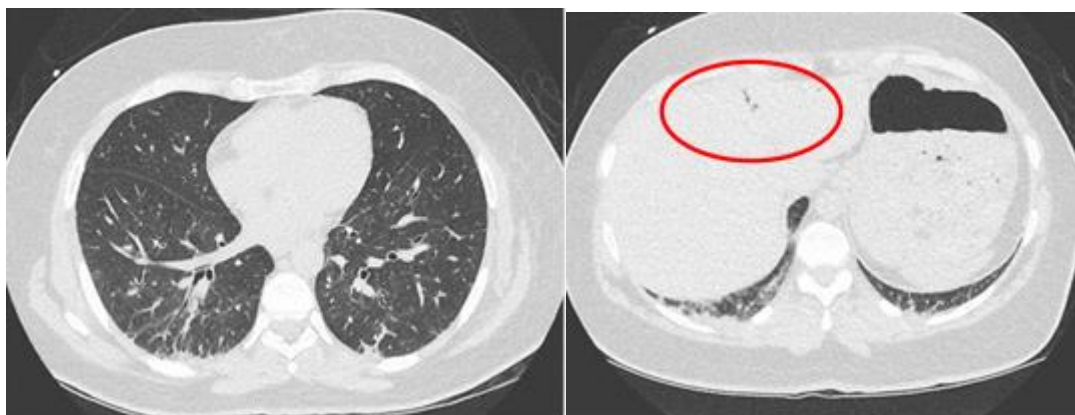


Figure 3. Scanner thoracique : coupes axiales avec aéroportie hépatique.

hypovolémique ; la patiente est hospitalisée aux soins continus pour une prise en charge spécifique.

Le jour suivant, les œdèmes régressent, l'hémoconcentration se corrige et l'oligoanurie est levée. Sur le plan cardiologique, l'échographie trans-thoracique montre des cavités cardiaques de taille normale. L'ECG ne montre plus de trouble de repolarisation et la troponinémie se normalise.

La recherche d'un shunt droite-gauche (SDG), réalisée par échodoppler trans-crânien (EDTC), montre un passage très important en ventilation spontanée (effet rideau), de stade II, fortement évocateur d'un FOP (fig. 4).

Une nouvelle ETO est réalisée. Elle ne retrouve pas de FOP.

Devant une évolution clinico-biologique favorable, la

patiente quitte l'hôpital avec une contre-indication à la plongée. Revue à 6 mois en consultation post-accident, son état psychologique dégradé et la présence du SDG font prononcer une contre-indication définitive à la plongée sous-marine.

## DISCUSSION

Dans ce cas, la précocité des manifestations cliniques et leur multiplicité laissent pressentir une embolisation artérielle généralisée et massive :

- La symptomatologie neurologique est très évocatrice d'une atteinte cérébrale (confusion, déficit de l'hémicorps droit) (Cantais, 2003).

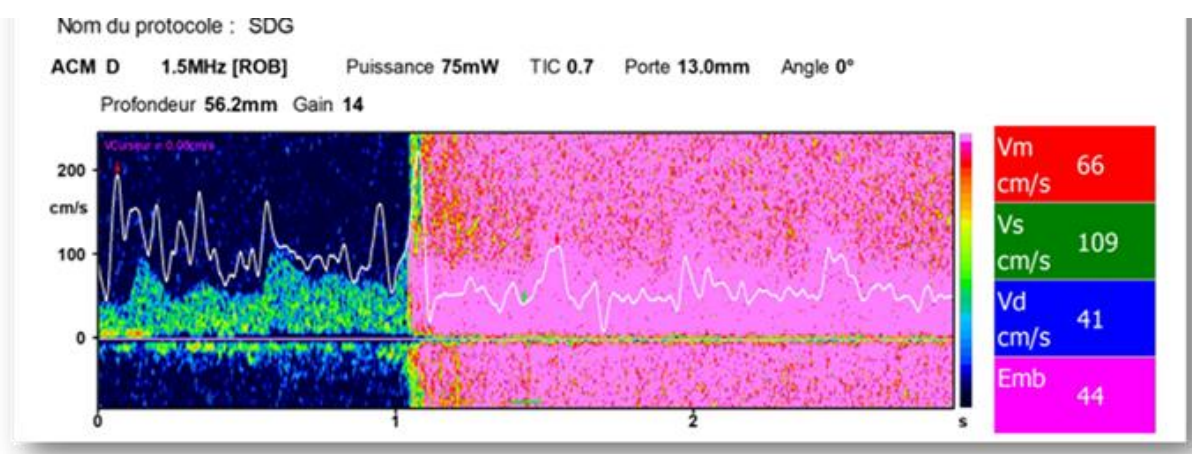


Figure 4 : Résultat de la recherche d'un shunt droite - gauche à l'échodoppler transcrânien. La partie en rose est appelée « effet rideau ». Elle correspond à un passage important de bulles en ventilation spontanée, qui confirme la présence d'une communication droite - gauche.

- Les signes cutanés décrits semblent plus en faveur d'un accident de décompression cutané de type *livedo racemosa* ou *reticularis*. Dans notre cas, les lésions intéressent tout l'hémicorps droit et pourraient confirmer l'hypothèse d'une embolisation neurologique, plus particulièrement du tronc cérébral, à expression cutanée, (Germonpré et coll. 2015 ; Kemper et coll. 2015 ; Hartig et coll. 2020). Lorsqu'il existe des lésions cutanées plus marquées avec placards indurés de type *cutis marmorata*, l'hypothèse d'un dégazage *in situ* d'azote dans les tissus graisseux ou sous-cutanés doit également être évoquée (Garcia et Mitchell, 2020). Dans les deux hypothèses physiopathologiques, il existe une corrélation forte entre accident cutané et shunt droite - gauche (Hartig, 2020). Un SDG est retrouvée dans plus de 80 % des ADD cutanés dont 95 % sont d'origine intracardiaque (FOP).
- Les anomalies ECG diffuses et l'élévation des enzymes cardiaques rapidement régressives sous traitement ONB puis OHB, suggèrent également une embolisation coronaire. Pour ce cas, l'échographie trans-thoracique s'est révélée normale sans trouble de la cinétique du ventricule gauche. Il n'a pas été jugé utile de réaliser une coronarographie au vu de l'évolution paraclinique et de l'absence de facteurs de risque cardiologique.

Les patients admis pour accident de désaturation avec embolisation généralisée doivent être particulièrement surveillés, comme ceux qui présentent une clinique discordante avec une asthénie disproportionnée. Ces signes font craindre une gravité potentielle de l'accident avec activation d'un *shear stress*. Le syndrome de fuite capillaire secondaire en est une des principales complications.

De rares cas de syndrome de fuite capillaires ont été décrits suite à un accident de désaturation (Hibi et coll. 2017 ; Morin et coll. 2019). Cette complication apparaît généralement dans les 12 à 24 h suivant l'accident avec un œdème généralisé pouvant réaliser un tableau d'anasarque et une hypovolémie.

La physiopathologie du syndrome de fuite capillaire au décours d'un accident de désaturation est attribuée à la présence de bulles circulantes qui endommagent l'endothélium de manière diffuse par des contraintes de cisaillement. Cela entraîne un stress aigu avec augmentation de la perméabilité vasculaire et déplacement du liquide du compartiment intravasculaire vers l'espace interstitiel, à l'origine des œdèmes. Les médiateurs spécifiques contribuant à la fuite plasmatique sont inconnus mais l'activation de la

voie du complément et la libération de cytokines inflammatoires jouent un rôle dans l'augmentation de la perméabilité capillaire après une lésion endothéliale (Bigley et coll. 2008 ; Gempp et coll. 2013).

Le tableau clinique riche et multiple d'embolisation artérielle massive fait soupçonner une communication droite - gauche. Or, chez cette patiente, une ETO avait été réalisée suite à son premier épisode d'ADD cutané et n'avait pas retrouvé de FOP.

Par EDTC, la recherche d'un shunt droite-gauche est positive : l'examen retrouve un passage de bulles très important en ventilation spontanée. L'ETO est renouvelée et ne retrouve pas de FOP. La recherche de shunt intra-pulmonaire par angioscanner thoracique est alors effectuée et est négative.

L'EDTC avec test aux bulles en ventilation spontanée et après manœuvre de sensibilisation (test de Flack) semble être l'examen de choix dans la détection des SDG chez les victimes d'ADD. Il permet, par un examen facilement réalisable, peu invasif et peu douloureux, de mettre en évidence un éventuel passage artério-veineux. Pour les plongeurs de loisir, cette information est pleinement suffisante. L'EDTC est un examen avec une grande sensibilité, critère important pour le dépistage. Il permet d'éviter de faux négatifs. En développant cet examen en prévention secondaire, le message médical de reprise de la plongée sera plus adapté. En cas de positivité, l'ETO permet d'affirmer ou non le FOP et d'en déterminer les caractéristiques anatomiques en vue d'une éventuelle fermeture. Celle-ci peut présenter, dans certaines conditions, un intérêt pour certaines catégories de plongeurs.

## CONCLUSION

Une embolisation artérielle et artériolaire généralisée à tout le secteur vasculaire peut survenir à l'issue de plongées en scaphandre dites saturantes. Ce phénomène peut être à l'origine d'atteintes tissulaires multiples. Ces accidents de désaturation avec embolisation généralisée sont à évoquer devant une clinique discordante avec une asthénie disproportionnée. Les signes cliniques avec superposition de l'expression neurologique initiale et cutanée dans les minutes qui suivent doivent évoquer un mécanisme d'ADD cutané d'origine neurologique. Devant toute suspicion d'agression bullaire massive au décours d'une plongée, la surveillance médicale

doit traquer la survenue d'une fuite capillaire aiguë qui peut être gravissime et qui nécessite un traitement spécifique.

La recherche d'un SDG doit être systématiquement réalisée après un ADD. Sa présence représente un risque de récurrence important (Gempp et coll. 2012). Le meilleur examen de détection semble être le doppler trans-crânien avec épreuve aux bulles du fait de sa très forte sensibilité. C'est un examen peu invasif, fiable et facile de réalisation. L'ETO n'est nécessaire, dans un second temps, que pour déterminer l'origine exacte du SDG. La caractérisation, le cas échéant du FOP, permet de proposer une alternative chirurgicale dans certains cas.

## REFERENCES

Bigley NJ, Perymon H, Bowman GC, Humm BE, Stills HF, Henderson RA. Inflammatory cytokines and cell adhesion molecules in a rat of decompression sickness. *J Interferon Cytokines Res* 2008, 28: 55-63.

Blatteau JE, Gempp E, Simon O, Coulage M, Delafosse B, Souday V, Cochard G, Arvieux J, Henckes A, Lafere P, Germonpré P, Lapoussière JM, Hugon M, Constantin P, Barthelemy A. Prognostic factors of spinal cord decompression sickness in recreational diving retrospective and multicentric analysis of 279 cases. *Neurocrit Care*. 2011a Aug 15(1):120-127.

Cantais E, Louge P, Suppini A, Foster P, Palmier B. Right-to-left shunt and risk of decompression illness with cochleovestibular and cerebral symptoms in divers: Case control study in 101 consecutive dive accidents. *Crit Care Med* 2003, 31: 84-88.

Francis TJR, Mitchell SJ. Pathophysiology of decompression sickness. Brubak AO and Neuman TS (eds) *The Bennett and Elliot's Physiology and Medicine of Diving*, 5<sup>th</sup> edn. WB Saunders: London, 2003, pp 530–556.

Garcia E, Mitchell SJ. Bubbles in the skin microcirculation underlying cutis marmorata in decompression sickness: Preliminary observations. *Diving and Hyperbaric Medicine* 2020, 50: 173-176.

Gempp E, Blatteau JE, Stephan E, Louge P. Relation between right-to-left shunts and spinal cord decompression sickness in divers. *Int Sports med* 2009; 30(2): 153.

Gempp E, Morin J, Louge P, Blatteau JE. Reliability of plasma D-dimers for predicting severe neurological decompression sickness in scuba divers. *Aviat Space Environ Med* 2012, 83: 771-775.

Gempp E, Lacroix G, Cournac JM, Louge P. Severe capillary leak syndrome after inner ear decompression sickness in a recreational scuba diver. *The Journal of Emergency Medicine*. Vol.45. 2013, 1, 70-73.

Germonpre P, Balestra C, Obeid G, Caers D. Cutis Marmorata skin decompression sickness is a manifestation of brainstem bubble embolization, not of local skin bubbles. *Medical Hypotheses* 2015, 85: 863–869.

Gousseff M, Amoura Z. Syndrome de fuite capillaire idiopathique. *La revue de médecine interne* 2009, 30: 754-768.

Hartig F, Reider N, Sojer M, Hammer A, Ploner T, Muth CM, Tilg H and Köhler A. Livedo Racemosa – The Pathophysiology of Decompression-Associated Cutis Marmorata and Right/Left Shunt. *Frontiers in physiology* 2020, 11: 1-8.

Hibi A, Kamiya K, Kasugai T, Kamiya K, Kominato S, Ito C, Miura T, Koyama K. Acute kidney injury caused by decompression illness successfully treated with hyperbaric oxygen therapy and temporary dialysis. *CEN Case Rep*. 2017, 6: 200-205.

Kemper TCPM, Rienks R, van Ooij PJAM, van Hulst RA. Cutis marmorata in decompression illness may be cerebrally mediated: a novel hypothesis on the aetiology of cutis marmorata. *Diving and Hyperbaric Medicine* 2015, 45: 84-87.

Klingmann C, Gonnermann A, Dreyhaupt J, Vent J, Praetorius M, Plinkert P. Decompression Illness reported in a survey of 429 recreational divers. *Aviat Space Environ Med* 2008, 79: 123-128.

Morin J, Simon K, Chadeloud F, Delarbre D, Druelle A, Blatteau JE. Syndrome de fuite capillaire secondaire à un accident de décompression : à propos d'un cas. *La revue de médecine interne* 2019, 40: 38-42.

Newton HB, Burkart J, Pearl D, Padilla W. Neurological decompression illness and hematocrit: analysis of a consecutive series of 200 recreational divers. *Undersea Hyperb Med* 2008, 35: 99-106.

Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE. Decompression illness. *Lancet* 2011, 377: 153–164.

## RESUME

**Accident de désaturation complexe et multiple en corrélation avec une embolisation généralisée. L Daubresse, A Druelle, J Morin, R Roffi, JE Blatteau, P Louge. Bull. MEDSUBHYP/ 2022, 32 (2) : 51 - 56.**

En plongée sous-marine, certaines situations pathologiques de désaturation sont à l'origine d'atteinte tissulaires multiples. L'embolisation massive provoque une activation généralisée de l'endothélium vasculaire. C'est le cas d'une plongeuse, reçue au centre hyperbare de Toulon

présentant un accident de désaturation neurologique initial. Une embolisation massive est constatée devant la dégradation clinique et biologique, malgré le traitement optimal. Cette embolisation concerne de multiples localisations comme les coronaires et le tronc cérébral. La surveillance clinique et biologique rapprochée des accidents de désaturation est importante. La constatation du changement d'état permet d'adapter rapidement le traitement et d'optimiser la récupération. En prévention secondaire, une communication droite gauche doit être recherchée pour adapter la reprise de la plongée. Cette recherche doit se faire avec un examen ayant une forte sensibilité. Le doppler trans-crânien semble être l'examen de dépistage le plus adapté.

**MOTS CLES**

syndrome de fuite capillaire, cutis marmorata, shunt droite gauche, syncope, embolisation coronaire.

*La patiente a donné l'autorisation écrite de publier son cas.*

[luciledaubresse@hotmail.fr](mailto:luciledaubresse@hotmail.fr)



## RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

### MANUSCRIT:

Le manuscrit soumis pour publication sera adressé, à l'Editeur du Bulletin (Dr JC ROSTAIN – C2VN Section 5, Faculté de Pharmacie, Campus Timone, 27 Bd J. Moulin - Marseille 13005 Marseille), avec les tableaux, figures, annexes et résumés (total de 10 pages maximum, sauf accord préalable) de préférence par courriel à [jean-claude.rostain@univ-amu.fr](mailto:jean-claude.rostain@univ-amu.fr)

Le texte sera écrit en français, en Times New Roman 12, simple interligne, texte justifié, début de paragraphe sans retrait, saut d'une ligne entre chaque paragraphe. Les pages seront numérotées dès la page de titre (pagination automatique Word). Les titres seront précédés et suivis d'un saut de ligne. Pas de ponctuation en fin de titre.

Eviter les caractères italiques, les soulignements et les notes de bas de page. Seules les abréviations internationales connues peuvent être utilisées. En ce qui concerne les signes peu courants, il faudra signaler leur justification, entre parenthèses, la première fois qu'ils apparaîtront dans le texte.

Un bref résumé de l'article en français et en anglais avec un titre en anglais, sera joint au manuscrit (150 mots ou 1000 caractères espaces compris pour chacun des résumés).

Chaque manuscrit devra comporter :

- les noms exacts et les prénoms des auteurs, ainsi que leurs adresses complètes avec l'e-mail du premier auteur,
- le nom et l'adresse de l'hôpital, du centre ou de l'institut où a été réalisé le travail,
- le titre et le résumé en anglais, l'introduction, les matériels et méthode, les résultats, la discussion, les références, le résumé en français et un titre courant.

### REFERENCES:

Les citations dans le texte se feront entre parenthèses de la façon suivante :

- 1 auteur : (Bennett 1975)
- 2 auteurs : (Rostain et Naquet 1974)
- 3 auteurs et plus : (Brauer et coll. 1974)

### Les références bibliographiques seront présentées par ordre alphabétique :

- pour un mémoire dans une revue scientifique : 1/ le nom de tous les auteurs et les initiales de leurs prénoms ; 2/ le titre intégral du mémoire dans la langue originale ; 3/ le nom du journal (abrégé selon les normes internationales) ; 4/ l'année de parution ; 5/ le tome ; 6/ la première et la dernière page, le doi, Epub et le PMID s'ils existent.
- pour un livre : 1/ le nom de tous les auteurs et les initiales de leurs prénoms ; 2/ le titre de l'ouvrage ; 3/ le numéro d'édition à partir de la seconde édition ; 4/ le nom de la maison d'édition ; 5/ la ville ; 6/ l'année de parution ; 7 / le nombre de pages
- pour un article dans un livre : 1/ le nom de tous les auteurs et les initiales de leurs prénoms ; 2/ le titre intégral de l'article ; 3/ le nom de l'éditeur ; 4/ le titre de l'ouvrage ; 5/ le numéro d'édition à partir de la seconde édition ; 6/ le nom de la maison d'édition ; 7/ la ville ; 8/ l'année de parution ; 9/ le nombre de pages

### Exemples

#### REVUE :

Rostain JC, Gardette B, Naquet R. Effects of exponential compression curves with nitrogen injection in man. *J Appl Physiol* 1987, 63 : 421-425. doi: 10.1152/jappl.1987.63.1.421.PMID: 3624144

Blatteau JE, David HN, Vallée N, Meckler C, Demaistre S, Risso JJ, Abraini JH. Cost-efficient method and device for the study of stationary tissular gas bubble formation in the mechanisms of decompression sickness. *J Neurosci Methods*. 2014, 236: 40-43. doi: 10.1016/j.jneumeth.2014.07.010. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25064190

#### LIVRE :

Jannasch HW, Marquis RE, Zimmerman AM, (eds). *Current perspectives in High Pressure Biology*. Academic Press, London. 1987, 341 p.

#### ARTICLE DANS UN LIVRE :

Rostain JC, Lemaire C, Naquet R. Deep diving, neurological problems. *In* : P. Dejours, (ed). *Comparative physiology of environmental adaptations*. Karger, Basel. 1987, p 38-47.

### ILLUSTRATIONS:

Ne fournir que des photographies, des figures et schémas aux dimensions prévues pour la publication ou des reproductions de bonne qualité sur ordinateur. Envoyer les figures au format JPEG.

Tenir compte du degré de réduction avant de fixer la dimension des lettres figurant sur le dessin.

Les schémas et illustrations seront numérotés en chiffres arabes. Les tableaux seront notés en chiffres romains. En ce qui concerne la radiologie, ne fournir que d'excellents tirages.

Dactylographier sur une feuille à part les légendes des figures. Légendes et figures sont a envoyés séparées du texte. séparées du texte.

## **SOMMAIRE**

- Plongée dans les régulations épigénétiques de l'expression des gènes de rats résistants à l'accident de décompression : une étude des micros ARN (miRs) circulants.  
E Dugrenot, A Guernec, J. Orsat, F Guerrero 37 – 50.
- Accident de désaturation complexe et multiple en corrélation avec une embolisation généralisée.  
L Daubresse, A Druelle, J Morin, R Roffi, JE Blatteau, P Louge. 51 - 56.