

## Physiopathologie de la drépanocytose

Elion J, Laurance S, Lapoumériou C

Inserm, UMR 763, Hôpital Robert Debré, Paris, F-75019, France ; Université Paris Diderot, Faculté de Médecine, Paris, F-75018, France ; Université des Antilles et de la Guyane, CHU de Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, F-97159, France

*Med Trop* 2010; **70** : 454-458

**RÉSUMÉ** • Il y a cent ans, Herrick publie la première description médicale de la drépanocytose. En 1949, Pauling découvre l'hémoglobine S (HbS). Dès les années 60-70, émerge un schéma physiopathologique cohérent et très détaillé au niveau moléculaire. Il est basé sur la polymérisation de la dés-oxy-HbS qui forme de grandes fibres à l'intérieur du globule rouge (GR) qui le déforment et le fragilisent. Ce schéma rend compte de l'anémie hémolytique et des aspects mécanistiques des crises vaso-occlusives (CVO), mais, s'il constitue bien le mécanisme de base de la maladie, il n'explique pas les processus déclenchant les CVO. Cette revue relate les données récentes qui impliquent : la déshydratation des GR drépanocytaires, leurs propriétés anormales d'adhérence à l'endothélium vasculaire, la participation de phénomènes inflammatoires et d'activation de toutes les cellules présentes dans le vaisseau et enfin des anomalies du tonus vasculaire et du métabolisme du monoxyde d'azote. L'ensemble des données jette une lumière nouvelle sur la physiopathologie de la première «maladie moléculaire».

**MOTS-CLÉS** • Drépanocytose. Physiopathologie. Canaux ioniques. Adhérence cellulaire. Inflammation. Activation cellulaire. Monoxyde d'azote.

### PATHOPHYSIOLOGY OF SICKLE CELL DISEASE

**ABSTRACT** • It has been 100 years since Herrick published the first medical case report of sickle cell disease. In 1949, Pauling discovered hemoglobin S (HbS). As early as the 1960-70s, emerged a coherent detailed molecular-level description of pathophysiology of sickle disease. It involved polymerization of deoxyhemoglobin S with formation of long fibers inside red blood cells (RBC) causing a distorted sickle shape and shortened lifespan. These changes constitute the basic disease process and account for hemolytic anemia and for obstructive events underlying vasoocclusive crises (VOC). However, they do not explain the mechanisms that trigger VOC. The purpose of this review is to present recent data on dehydration of sickle cell RBC, abnormalities in RBC adhesion to the vascular endothelium, the role of inflammatory events and of activation of all cells in the vessel, and abnormalities of vascular tone and carbon monoxide metabolism. These data provide new insight into the pathophysiology of the first molecular disease.

**KEY WORDS** • Sickle cell disease. Pathophysiology. Ion channels. Cell adhesion. Inflammation. Cell activation. Nitric oxide.

La découverte de l'hémoglobine S (HbS) en 1949 par Linus Pauling a été la première démonstration que la production d'une protéine anormale pouvait être la cause d'une maladie génétique (1). Ainsi naissait la notion de maladie moléculaire et la drépanocytose en était le premier exemple. En 1956, Vernon Ingram identifie l'anomalie dans la séquence en acides aminés de la chaîne  $\beta$ -globine ( $\beta$ 6Glu $\rightarrow$ Val) (2). Un premier schéma physiopathologique centré autour de la polymérisation de l'HbS émerge dès les années 60-70 (3). Il explique la mécanistique des événements de vaso-occlusion caractéristiques de la maladie, au premier rang desquels, la classique crise douloureuse vaso-occlusive (CVO). Il rend compte aussi de la fragilisation des globules rouges et donc de l'anémie hémolytique. Mais ce schéma initial n'explique pas les mécanismes déclenchant les CVO. Les données plus récentes indiquent une participation directe de l'endothélium vasculaire, d'interactions cellulaires multiples et de processus d'activation cellulaire, impliquant des mécanismes inflammatoires, dans l'initiation et la propagation de la vaso-occlusion (4). Ont été notamment mis en évidence l'existence : 1) d'une adhérence accrue des globules rouges drépanocytaires aux cellules endothéliales vasculaires (5), 2) d'un environnement vasculaire pro-inflammatoire (6) dont témoignent des cellules endothéliales circulantes activées (7) et une

activation exacerbée des polynucléaires neutrophiles (8), 3) de voies de signalisation dans le globule rouge susceptibles d'être modulées par le stress, l'hypoxie et la réponse inflammatoire et d'influencer l'état d'activation des récepteurs d'adhérence (9) et des transporteurs ioniques impliqués dans la déshydratation du globule rouge drépanocytair (10, 11) et enfin, 4) d'un syndrome de dysfonctionnement endothélial complexe impliquant des anomalies du métabolisme du monoxyde d'azote (NO) (12).

### Mécanisme de base : polymérisation de l'hémoglobine S et altérations érythrocytaires

Au cours de la dés-oxygénation qui suit le passage dans la microcirculation la molécule d'HbS subit un changement de conformation. Le remplacement de l'acide glutamique  $\beta$ 6 hydrophile par une valine hydrophobe fait que cette dernière établit des liaisons hydrophobes avec d'autres résidus hydrophobes sur la chaîne  $\beta$  d'une autre molécule de dés-oxy-HbS (figure 1). Un polymère se forme et s'allonge en fibres hélicoïdales qui se regroupent, se rigidifient, et provoquent la falciformation, déformation cellulaire caractéristique des globules rouges classiquement en forme de faucille (3, 13). Le processus prend un certain temps à s'amorcer (delay time), qui est inversement proportionnel à la concentration intracellulaire de l'hémoglobine.

• Correspondance : jacques.elion@rdb.aphp.fr

• Article reçu le 13/10/2010, définitivement accepté le 3/11/2010.

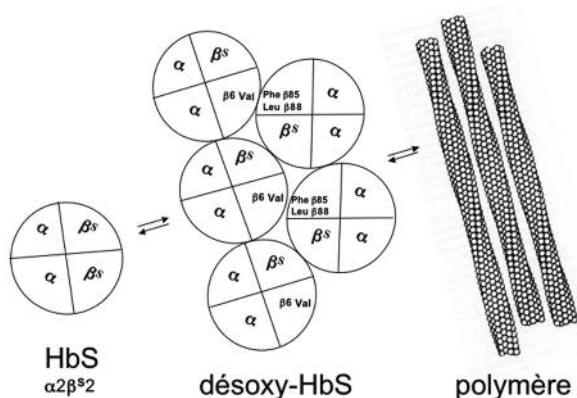


Figure 1. Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose.

La substitution d'un acide glutamique par une valine en position 6 dans la chaîne de  $\beta$ -globine caractérise l'hémoglobine anormale de la drépanocytose : l'HbS. A basse pression en oxygène, la désoxy-HbS polymérise et s'organise en grandes fibres de polymères qui déforment, rigidifient et fragilisent le globule rouge (non montré). Ce processus représente la base mécanistique de l'anémie hémolytique et de la vaso-occlusion.

La formation de ces grandes fibres de polymères entraîne une cascade d'autres anomalies cellulaires qui participent au mécanisme physiopathologique (figure 2). Une dérégulation de l'homéostasie des cations, avec activation des canaux ioniques, cotransport K-Cl et canal potassique dépendant du calcium (canal Gardos), entraîne notamment la perte de potassium et une déshydratation cellulaire qui, en augmentant la concentration intracellulaire en Hb, favorise la polymérisation de la désoxy-HbS. L'Hb se dénature et des hémichromes s'agglomèrent à la face interne de la membrane avec les protéines du cytosquelette, en particulier la protéine bande 3. Ce processus s'accompagne de la perte d'hème et de la libération de  $Fe^{3+}$  qui favorise l'existence d'un microenvironnement oxydant. L'asymétrie normale des phospholipides membranaires est perturbée avec exposition à la surface cellulaire de phosphatidylsérines anioniques. Des IgG anti-bande 3 s'accu-

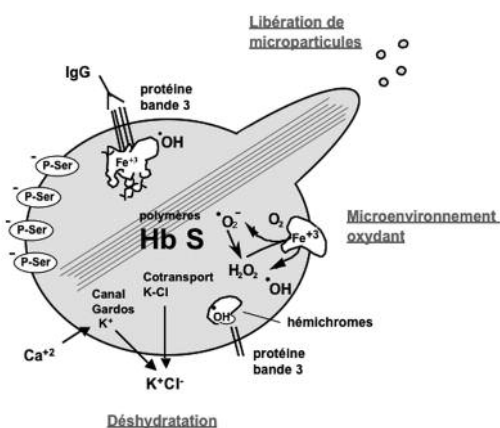


Figure 2. Altérations membranaires du globule rouge drépanocytaire.

La formation de grandes fibres de polymères d'HbS entraîne toute une série d'altérations de la membrane du globule rouge. Les canaux ioniques sont affectés et leur dysfonctionnement est responsable d'une déshydratation cellulaire qui, dans un cercle vicieux, favorise la polymérisation de l'HbS. Des hémichromes sont libérés et induisent en particulier des agglomérats de protéine bande 3 sur lesquels s'accumulent des IgG anti-bande 3. La libération d'hème et de  $Fe^{3+}$  favorise un microenvironnement oxydant. L'exposition de phosphatidylsérines anioniques à la face externe de la membrane crée une surface procoagulante. Enfin, on observe la libération de microparticules.

mulent en surface au niveau des agglomérats de protéine bande 3, exacerbant l'érythrophagocytose par les macrophages (14). Enfin, toutes ces altérations membranaires s'accompagnent de la libération de microparticules.

Rigidification et fragilisation des globules rouges sont à la base de la vaso-occlusion d'une part et de l'anémie hémolytique d'autre part. Cependant, le mécanisme décrit plus haut, s'il constitue bien la base physiopathologique de la drépanocytose, ne rend pas compte du déclenchement des CVO. En effet, en conditions basales, le delay time, nécessaire pour la polymérisation de la désoxy-HbS est supérieur au temps de passage du globule rouge dans la microcirculation. Les données récentes ont fourni des éléments sur divers mécanismes adjuvants, susceptibles, en ralentissant le flux circulatoire, de précipiter les CVO.

### Adhérence accrue des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium

Dès les années 80, les équipes de RP. Hebbel et de N. Mohandas ont montré l'existence d'une adhérence accrue des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium (5, 15). De façon inattendue, plutôt que les globules rouges altérés décrits plus haut, les acteurs principaux sont une population de globules rouges jeunes, dit « réticulocytes de stress », qui, prématurément sortis de la moelle osseuse, expriment à leur surface des protéines d'adhérence dont le rôle normal est précisément de les maintenir dans la moelle. La vaso-occlusion semble donc se faire en deux étapes : la première ferait intervenir l'adhérence de ces globules rouges jeunes à l'endothélium des veinules postcapillaires, ralentissant le flux circulatoire, initiant et propageant la falciformation des globules matures et conduisant dans une deuxième étape à « l'entrapement » des drépanocytes irréversibles et à l'occlusion complète des micro-vaisseaux (4). Les premiers partenaires moléculaires identifiés comme acteurs de ces interactions anormales sur les globules rouges ont été l'intégrine  $\alpha 4\beta 1$  (VLA-4) qui se lie directement à la protéine VCAM-1 de l'endothélium, et CD36 qui interagit avec une autre molécule CD36 exprimée sur l'endothélium par l'intermédiaire d'une molécule de thrombospondine (TSP) (figure 3). Depuis, le tableau s'est considérablement complexifié, avec l'identification de nombreux autres partenaires érythroïdes d'un côté, endothéliaux de l'autre, l'implication d'autres protéines plasmatiques et la description d'un réseau intriqué d'interactions probablement coopératives et parfois redondantes (7, 16). La situation varie selon les territoires vasculaires, par exemple VCAM-1 est spécifique de l'endothélium de la microcirculation, le facteur de von Willebrand interviendrait au niveau des gros vaisseaux. Les structures sous-endothéliales, exposées par des lésions de l'endothélium dont témoignent la mise en évidence de cellules endothéliales circulantes (17), sont également impliquées : l'antigène BCAM/Lu érythrocytaire, par exemple, interagit avec la laminine du sous-endothélium (9).

Ces avancées sont remarquables, au premier rang desquelles la découverte de l'implication majeure des réticulocytes de stress ; elles ne doivent pas faire oublier le mécanisme de base décrit plus haut. D'autres pathologies hémolytiques s'accompagnent de la présence dans la circulation de réticulocytes de stress, on peut citer par exemple les déficits en pyruvate kinase. Aucune ne s'accompagne de crises vaso-occlusives. C'est donc bien l'HbS, et elle seule, qui est à la base de toute la pathologie drépanocytaire et à la vaso-occlusion.

### Toutes les cellules présentes dans le vaisseau sont impliquées

Il devient de plus en plus clair que les globules rouges drépanocytaires et les cellules endothéliales ne sont pas les seuls acteurs du déclenchement de la vaso-occlusion. La TSP plasmatique citée plus haut est sécrétée par les plaquettes activées. Les polynucléaires neutrophiles semblent bien être des acteurs essentiels (8, 18). On sait qu'une hyperleucocytose est presque constante chez le drépanocytaire, et que le nombre de polynucléaires neutrophiles est un élément péjoratif dans la drépanocytose (19). La présence de leucocytes adhérents dans les veinules post-capillaires suggère fortement, du fait de leur volume, leur participation majeure au ralentissement circulatoire initiateur de la vaso-occlusion. Il a été aussi montré que les globules rouges drépanocytaires sont capables d'interagir avec les leucocytes et tout particulièrement les polynucléaires neutrophiles.

L'ensemble de ces interactions se déroule dans un contexte inflammatoire subintraité entretenu par un ensemble de mécanismes surajoutés (20). Les phosphatidylsérines anormalement exposées à la surface des globules rouges et les cellules endothéliales exprimant du facteur tissulaire participent à une activation à bas bruit du système de la coagulation. La production à minima de thrombine qui en résulte, surajoutée à des lésions d'ischémie-reperfusion sont probablement à la base de ces phénomènes inflammatoires (21, 22). Il en résulte une production de cytokines proinflammatoires qui entretiennent un état d'activation cellulaire généralisé. De plus, la libération par hémolyse de fer héminique libre est à l'origine d'un stress oxydatif qui participe via l'activation de facteurs de transcription tels que NF- $\kappa$ B et AP-1 à l'expression endothéliale de VCAM-1, d'ICAM-1 et de E-selectine, protéines impliquées dans l'adhérence des réticulocytes de stress et le recrutement des leucocytes (18).

Il faut noter enfin, que ces phénomènes d'activation cellulaire s'accompagnent de la libération de microparticules. À côté donc des microparticules d'origine érythrocytaire mentionnées plus haut, on observe aussi des microparticules circulantes d'origine endothéliale, plaquettaire et leucocytaire, avec une production exacerbée au moment des CVO. De façon significative, ces microparticules ne sont pas que le reflet passif de l'activation cellulaire, elles en sont aussi probablement des acteurs importants par les propriétés activatrices que leur confèrent leur membrane remaniée (23).

### Les globules rouges drépanocytaires sont activables et activés

Longtemps considérés comme de simples «sacs à hémoglobine», les globules rouges se révèlent posséder à leur surface des récepteurs de nature variée susceptibles d'initier des voies de signalisation modifiant leurs propriétés fonctionnelles. Cet aspect est particulièrement pertinent à la physiopathologie de la drépanocytose. Cytokines et hypoxie modulent des voies de signalisation impliquées dans la régulation des transports ioniques et l'hydratation du globule rouge dont on a vu l'influence sur la polymérisation de l'HbS (10, 11, 24, 25). Certains stimuli extracellulaires sont également capables d'activer les mécanismes d'adhérence. L'adrénaline par exemple, en provoquant l'activation de la voie de signalisation de la protéine kinase A (PKA), induit une phosphorylation de Lu/BCAM qui est nécessaire à l'expression de ses propriétés d'adhérence (9, 26) (figure 3).

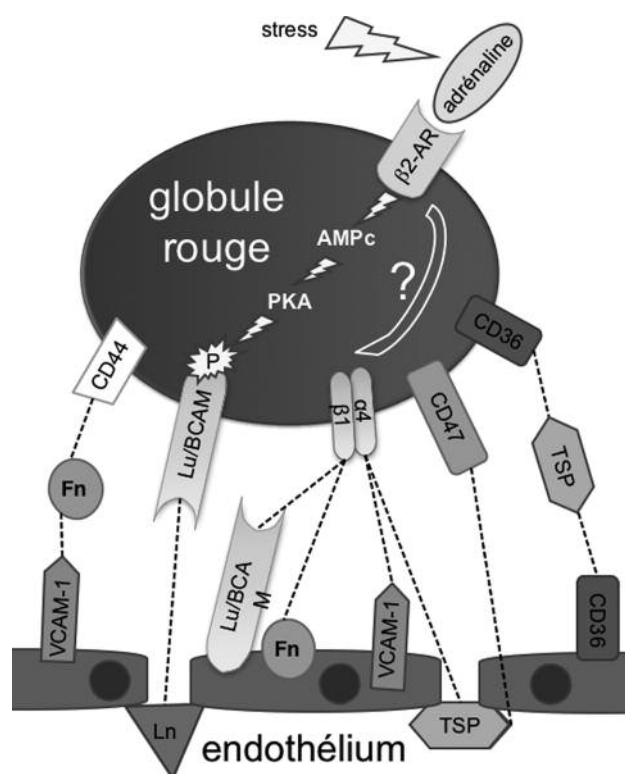


Figure 3. Adhérence des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium et activation cellulaire.

Schéma simplifié des principales interactions impliquées dans l'adhérence anormale des globules rouges drépanocytaires à l'endothélium. Par endroits, les lésions de l'endothélium exposent des surfaces sous-endothéliales qui participent à l'adhérence. Certaines protéines d'adhérence sont activées par des stimuli extra-cellulaires. C'est le cas de Lu/BCAM qui n'exprime ses propriétés d'adhérence qu'après avoir été phosphorylé via la voie de la protéine kinase A (PKA) après stimulation du globule rouge par l'adrénaline.  $\beta$ 2-AR : récepteur  $\beta$ -adrénergique de type 2, Fn : fibronectine, TSP : thrombospondine, Ln : laminine,  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 : intégrine  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 ou VLA-4.

L'ensemble des données énoncées plus haut a apporté une vision nouvelle des facteurs participant à l'initiation des CVO. On appréhende mieux maintenant l'équilibre précaire dans lequel se trouve le patient drépanocytaire à l'état basal et comment celui-ci peut basculer vers le déclenchement d'une CVO lors d'une infection par exemple qui majore l'inflammation, ou lors d'un stress qui active des protéines d'adhérence sur le globule rouge.

### L'hémolyse perturbe le métabolisme du NO et la biologie du vaisseau

La prééminence des CVO a longtemps placé l'hémolyse au second plan dans la recherche des mécanismes intimes de physiopathologie drépanocytaire. Depuis une dizaine d'années pourtant, les travaux du groupe de M.T. Gladwin ont mis en lumière son importance potentielle (12, 27). La régulation du tonus vasculaire dépend d'un équilibre subtil entre des médiateurs produits par l'endothélium tels l'endothéline-1 (ET-1), à action vaso-constrictrice, et le monoxyde d'azote (NO), à action vaso-dilatatrice. Dans la drépanocytose, le NO est abaissé et ET-1 est augmentée, particulièrement lors des CVO. Il en résulte un état vaso-constrictif susceptible de participer aussi au ralentissement du flux circulatoire et au maintien voire à la précipitation de la CVO. Or l'Hb est l'agent des-

Tableau 1. Les deux sous-phénotypes drépanocytaires selon Kato et al. (12)

Sous-phénotypes	
Hyperhémolyse	Hyperviscosité
dysfonctionnement endothélial	vaso-occlusion
Complications associées	
Hypertension artérielle pulmonaire	Crise douloureuse
Ulcère de jambe	Syndrome pulmonaire aigu
Priapisme	Ostéonécrose
Accident vasculaire cérébral ?	

tructeur de NO le plus puissant connu. L'Hb libre détruit le NO mille fois plus rapidement que l'Hb dans le globule rouge en générant des radicaux libres. L'originalité des travaux de Gladwin a été de relier hémolyse, donc libération d'Hb dans le plasma et diminution de la biodisponibilité du NO dans la drépanocytose. Cette déplétion en NO est encore accrue par le fait que l'hémolyse libère aussi l'arginase érythrocytaire dans le plasma où celle-ci dégrade la L-arginine, substrat de l'enzyme produisant le NO : la NO synthase endothéliale. On a donc un double mécanisme à la déplétion en NO : destruction du NO par l'Hb libre et déficit de sa production par déplétion de son précurseur.

Le déficit en NO lié à l'hyperhémolyse entraîne un ensemble d'anomalies au premier rang desquelles bien sûr la perte essentielle du potentiel vasodilatateur, incapable de contrecarrer l'action vasoconstrictrice de l'ET-1, mais également une facilitation de l'activation plaquettaire et un dysfonctionnement endothélial avec anomalie d'expression des molécules d'adhérence.

A partir de ces données, les auteurs ont proposé de distinguer deux sous-phénotypes drépanocytaires, l'un dit «hyperviscosité - vaso-occlusion» et l'autre «hémolyse - dysfonctionnement endothélial» chacun associé à des complications différentes de la drépanocytose (12) (tableau 1). Ces sous-phénotypes sont cependant chevauchants et conjointement présents chez tous les patients, mais certains patients exprimeraient préférentiellement un sous-phénotype par rapport à l'autre et développeraient préférentiellement les complications spécifiquement liées à ce sous-phénotype. Ainsi, les patients présentant préférentiellement le sous phénotype «hémolyse - dysfonctionnement endothélial» présenteraient, entre autres, un risque accru de développer une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), complication au pronostic sévère et relativement méconnue jusqu'alors dans la drépanocytose. Cette hypothèse séduisante a conduit à toute une série de nouvelles pistes thérapeutiques visant à restaurer la biodisponibilité du NO (28). Divers essais visant à tester ces pistes ont été réalisés dont aucun n'a pour l'instant donné de résultats très probants, mais d'autres sont encore en cours.

Il faut noter cependant que la pertinence de l'hypothèse de Gladwin dans le cas de la drépanocytose a récemment été questionnée (29). Certes, la destruction massive du NO par l'Hb libre semble établie dans d'autres pathologies hémolytiques comme par exemple l'hémoglobinurie nocturne paroxytique (HNP). Mais les deux maladies se différencient par plusieurs points importants : un taux d'Hb plasmatique 10 fois plus élevé dans l'HPN que dans la drépanocytose, le caractère aigu de l'hémolyse intravasculaire dans l'HPN et plus volontiers chronique et surtout extravasculaire dans la drépanocytose, les anomalies érectiles (impuissance dans la PNH, priapisme dans la drépanocytose). Les données récentes suggèrent aussi que l'HTAP est une complication, certes sévère, mais rare de la drépanocytose, contredisant les données initiales de Gladwin.

L'importance relative des anomalies du métabolisme du NO dans la pathophysiologie de la drépanocytose reste donc à ce jour à définir avec plus de précision.

## Conclusion

Première maladie moléculaire décrite, la drépanocytose reste un modèle sans équivalent. La précision à l'échelle moléculaire du schéma de polymérisation de l'HbS a, en son temps, représenté un accomplissement absolument remarquable. Elle le reste, mais ce schéma n'explique pas, à lui seul, les facteurs déclenchant la vaso-occlusion. Dans ce domaine, des avancées considérables ont été réalisées ces dernières années qui ont donné de la drépanocytose une vision nouvelle. Elles sont complexes, pour certaines encore discutées, mais clairement très intriquées, parfois redondantes et probablement complémentaires et synergiques. Pourtant la compréhension physiopathologique des maladies est essentielle au développement de nouvelles hypothèses thérapeutiques à tester. C'est bien le cas pour la drépanocytose pour laquelle les progrès remarquables réalisés en terme de morbidité, d'amélioration de la qualité de vie et d'allongement de l'espérance de vie sont essentiellement le fait d'une prise en charge précoce après un dépistage néonatal et d'une prévention des complications graves. Un seul médicament a fait la preuve de son efficacité à améliorer la qualité de vie des patients, c'est l'hydroxycarbamide (ou hydroxyurée) et son mode d'action est encore mal défini. Le développement de nouvelles approches thérapeutiques applicables dans les pays d'endémie est donc une nécessité absolue. Beaucoup donc reste à faire. Les avancées technologiques récentes de la biologie permettent des approches globales sans idée préconçue. C'est maintenant le règne de la «omique» : génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique... Parallèlement, se développent les outils bioinformatiques, biomathématiques et de modélisation nécessaires à l'interprétation de la masse de données générées. La biologie dite de «systèmes» émerge qui appréhende l'analyse, dans leur ensemble, du fonctionnement et du dysfonctionnement des réseaux de signalisation et de leurs interactions. Parce que relativement simple dans sa complexité, la drépanocytose pourrait bien continuer à servir de modèle pour l'application de ces nouvelles approches et concepts à la compréhension globale des maladies (30).

## Références

- Pauling L, Itano H, Singer SJ, Wells IC. Sickle cell anemia: a molecular disease. *Science* 1949; 110 : 543-8.
- Ingram VM. A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anaemia haemoglobin. *Nature* 1956; 178 : 792-4.
- Bunn HF, Forget BG. Hemoglobin: Molecular, Genetic and Clinical Aspects. The WB Saunders Co., Philadelphia, 1986.
- Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1997; 337 : 762-9.
- Hebbel RP. Adhesive interactions of sickle erythrocytes with endothelium. *J Clin Invest* 1997; 100 : S83-6.
- Platt OS. Sickle cell anemia as an inflammatory disease. *J Clin Invest* 2000; 106 : 337-8.
- Hebbel RP. Adhesion of sickle red cells to endothelium: myths and future directions. *Transfus Clin Biol* 2008; 15 : 14-8.
- Chiang EY, Frenette PS. Sickle cell vaso-occlusion. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19 : 771-84.
- El Nemer W, Colin Y, Le Van Kim C. Role of Lu/BCAM glycoproteins in red cell diseases. *Transfus Clin Biol* 2010; 17 : 143-7.



10. Rivera A, Jarolim P, Brugnara C. Modulation of Gardos channel activity by cytokines in sickle erythrocytes. *Blood* 2002; 99 : 357-603.
11. Merciris P, Giraud F. How do sickle cells become dehydrated? *Hematol J* 2001; 2 : 200-5.
12. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev* 2007; 21 : 37-47.
13. Edelstein SJ, Telford JN, Crepeau RH. Structure of fibers of sickle cell hemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70 : 1104-7.
14. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. *Lancet* 2004; 364 : 1343-60.
15. Mohandas N, Evans E. Adherence of sickle erythrocytes to vascular endothelial cells: requirement for both cell membrane changes and plasma factors. *Blood* 1984; 64 : 282-7.
16. Elion JE, Brun M, Odièvre MH, Lapoumèroulie CL, Krishnamoorthy R. Vasoocclusion in sickle cell anemia: role of interactions between blood cells and endothelium. *Hematol J* 2004; 5 : S195-8.
17. Solovey A, Lin Y, Browne P, Choong S, Wayner E, Hebbel RP. Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1997; 337 : 1584-90.
18. Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest* 2007; 117 : 850-8.
19. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330 : 1639-44.
20. Platt OS. Sickle cell anemia as an inflammatory disease. *J Clin Invest* 2000; 106 : 337-8.
21. Kaul DK, Hebbel RP. Hypoxia/reoxygenation causes inflammatory response in transgenic sickle mice but not in normal mice. *J Clin Invest* 2000; 106 : 411-20.
22. Hebbel RP, Osarogiabon R, Kaul D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. *Microcirculation* 2004; 11 : 129-51.
23. Piccin A, Murphy WG, Smith OP. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood Rev* 2007; 21 : 157-71.
24. Merciris P, Claussen WJ, Joiner CH, Giraud F. Regulation of K-Cl cotransport by Syk and Src protein tyrosine kinases in deoxygenated sickle cells. *Pflugers Arch* 2003; 446 : 232-8.
25. Durpès MC, Nebor D, du Mesnil PC, Mougèl D, Decastel M, Elion J, et al. Effect of interleukin-8 and RANTES on the Gardos channel activity in sickle human red blood cells: role of the Duffy antigen receptor for chemokines. *Blood Cells Mol Dis* 2010; 44 : 219-23.
26. Hines PC, Zen Q, Burney SN, Shea DA, Ataga KI, Orringer EP, et al. Novel epinephrine and cyclic AMP-mediated activation of BCAM/Lu-dependent sickle (SS) RBC adhesion. *Blood* 2003; 101 : 3281-7.
27. Reiter CD, Gladwin MT. An emerging role for nitric oxide in sickle cell disease vascular homeostasis and therapy. *Curr Opin Hematol* 2003; 10 : 99-107.
28. Mack AK, Kato GJ. Sickle cell disease and nitric oxide: a paradigm shift? *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38 : 1237-43.
29. Bunn HF, Nathan DG, Dover GJ, Hebbel RP, Platt OS, Rosse WF, et al. Pulmonary hypertension and nitric oxide depletion in sickle cell disease. *Blood* 2010; 116 : 687-92.
30. Hebbel RP, Vercellotti G, Nath KA. A systems biology consideration of the vasculopathy of sickle cell anemia: the need for multi-modality chemo-prophylaxis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2009; 9 : 271-92.



Ile de Phu Quoc, Viêt-Nam © Aurélie Morand