

Avancées concernant l'étude des microparticules

Unité Mixte de Recherche Inserm 1134 / UA, en Guadeloupe



La science pour la santé
From science to health

Intérêt de l'étude des MP

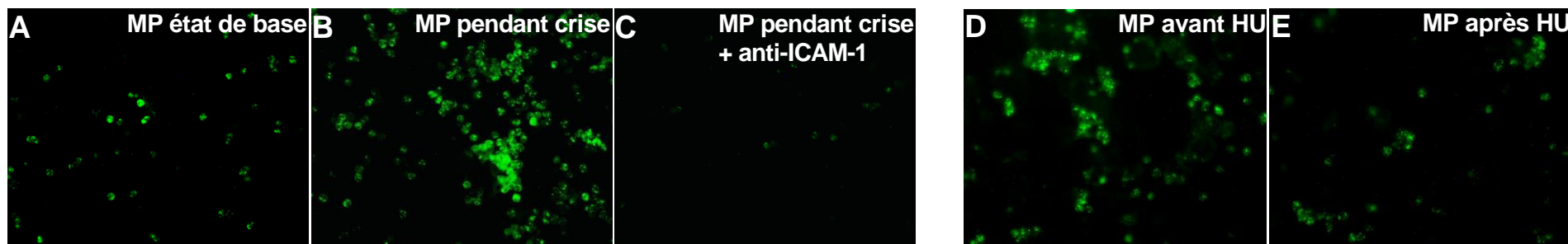
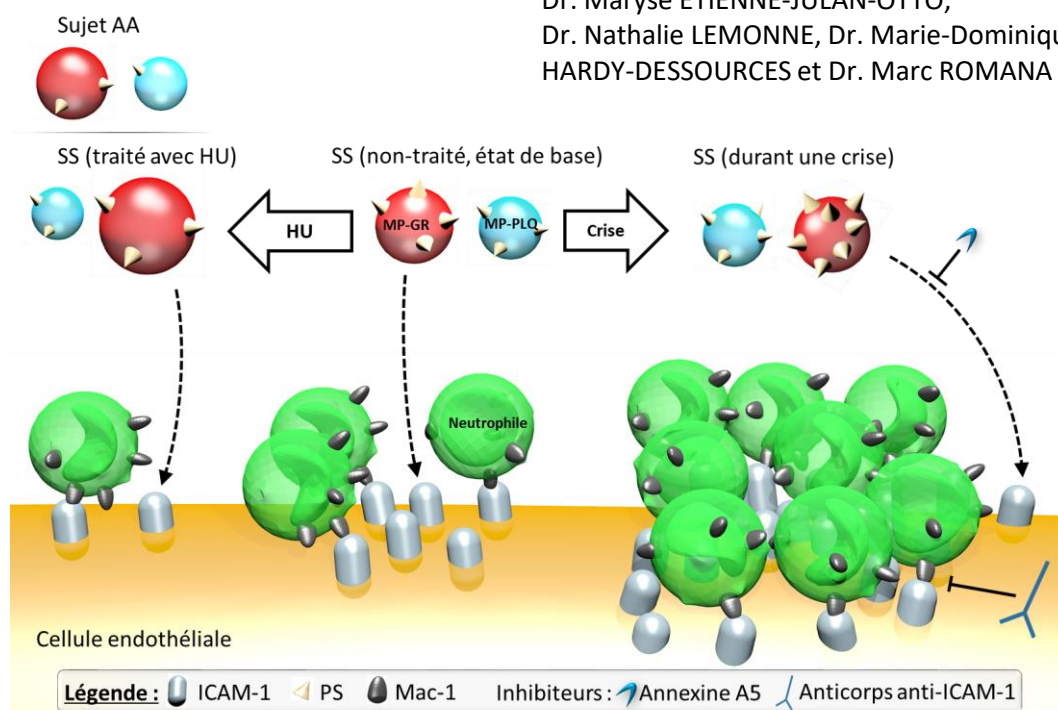
Les microparticules (ou **MP**) sont des particules produites dans le sang, surtout par les plaquettes et les globules rouges. Elles sont donc respectivement appelées MP-PLQ et MP-GR. On peut les isoler facilement, à partir d'une prise de sang. Inconnues il y a 40 ans, les MP sont de plus en plus étudiées car on suppose qu'elles pourraient permettre d'améliorer le diagnostic et peut-être même de prévoir, voire empêcher la survenue des crises. Pour cela il nous faut mieux comprendre leurs effets sur les cellules tapissant les vaisseaux sanguins (les **cellules endothéliales**).

Dr. Yohann GARNIER, Dr Régine HIERSO,
Dr. Maryse ETIENNE-JULAN-OTTO,
Dr. Nathalie LEMONNE, Dr. Marie-Dominique
HARDY-DESSOURCES et Dr. Marc ROMANA

Caractéristiques et effets des MP

L'image ci-contre récapitule les principales découvertes récentes de notre laboratoire, sur les MP des patients drépanocytaires. Ces dernières sont basées sur divers protocoles : HU (article de GARNIER *et al.*, 2017 BJH), Stress (article de HIERSO *et al.*, 2017 BJH) et Sapotille (article de GARNIER *et al.*, Plos One 2017).

Durant les crises, les MP sont plus nombreuses qu'à l'état de base, et ont à leur surface un taux plus important d'une molécule appelée PS (ou **phosphatidylsérine**). Depuis une dizaine d'années, il a été démontré que les crises vaso-occlusives sont en majorité causées par l'adhérence de certains globules blancs appelés **neutrophiles**, à la paroi de petits vaisseaux sanguins. Ces neutrophiles étant gros et peu déformables, vont ensuite piéger les globules rouges (GR), menant donc à l'obstruction du vaisseau, point de départ de la crise. C'est pourquoi nous avons mis des cellules endothéliales, en présence de MP, et ensuite de neutrophiles. Afin de les visualiser, les neutrophiles adhérents sont marqués en vert (Cf figure ci-dessous). Les MP de patients en crise, causent plus d'adhérence, que les MP des mêmes patients mais à l'état de base (panels A et B). De plus, le traitement de patients pendant 2 années avec de l'**hydroxyurée** (HU, ou Sicklos), diminue l'exposition de la PS par leurs MP, lesquelles causent une adhérence diminuée (panels D et E).



MP et potentiels médicaments

D'autres résultats montrent que c'est grâce à leur PS en surface, que les MP peuvent se fixer, et donc rendre les cellules endothéliales plus adhérentes. En effet les MP les font mettre en place des sortes de crochets appelé ICAM-1 et permettant de retenir les neutrophiles à cause d'un élément à leur surface qui s'appelle Mac-1 (voir 1^{ère} figure).

Nous avons donc masqué la PS des MP de patients en crise avec de l'annexine A5. Ceci a diminué la quantité d'ICAM-1 mise en place par les cellules endothéliales. Nous avons aussi utilisé un élément qui empêche Mac-1 de se lier à ICAM-1 : un anticorps anti-ICAM-1. En conséquence, la quantité de neutrophiles adhérents a considérablement diminué (panels B et C).

Conclusions

- Les MP facilitent la survenue des crises en augmentant le nombre de neutrophiles adhérents
- Le Sicklos améliore l'état de santé des patients entre autres en diminuant la quantité de PS exposée par les MP et en empêchant qu'elles ne rendent les cellules de la paroi des vaisseaux sanguins plus adhérentes
- L'annexine A5 et un anticorps anti-ICAM-1 pourraient être de futurs médicaments pour le traitement de la drépanocytose

L'importance de tous ces résultats a été saluée par leur publication dans un journal de l'American Society of Hematology, le plus prestigieux journal international concernant les maladies du sang : Blood.

Nous remercions chaleureusement tous ceux qui ont rendu ces études possibles : Karubiotec, le CIRAD, Olivier GROS à l'UA, les médecins et les infirmières du Centre de drépanocytose, et surtout les patients pour leur participation aux études Sapotille, Stress et HU. Nous remercions très cordialement les associations GED et Soroptimist, ainsi que la Région Guadeloupe, pour avoir financé les thèses de doctorat de Régine HIERSO et Yohann GARNIER.



THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

Plasma microparticles of sickle patients during crisis or taking hydroxyurea modify endothelium inflammatory properties

Yohann Garnier,^{1,4} Séverine Ferdinand,^{1,4} Marie Garnier,^{1,4} Kizzy-Clara Cita,^{1,4} Régine Hierso,^{1,4} Aurélie Claes,^{5,7} Philippe Connes,^{2,8,9} Marie-Dominique Hardy-Dessources,^{1,4} Claudine Lapoumériou,^{2,4,10} Nathalie Lemonne,¹¹ Maryse Etienne-Julan,¹¹ Wassim El Nemer,^{2,4,10} and Marc Romana^{1,4}