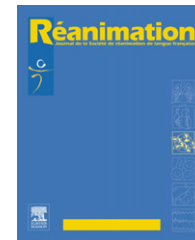




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Les microparticules circulantes : un nouvel acteur dans le sepsis ?

Circulating microparticles: A new actor in sepsis?

F. Meziani^{a,*}, X. Delabranche^b, S. Mortaza^a, P. Asfar^a

^a Département de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex, France

^b Service de réanimation médicale, centre hospitalier général de Mulhouse, 68051 Mulhouse cedex, France

Disponible sur Internet le 31 décembre 2007

MOTS CLÉS

Microparticules ;
Bioeffecteurs ;
Sepsis ;
Inflammation ;
Coagulopathie

Résumé Durant le sepsis, l'inflammation et la thrombose sont à l'origine et en même temps le résultat de l'interaction entre des cellules circulantes, comme les leucocytes et les plaquettes avec les cellules endothéliales et musculaires lisses. Les microparticules (MP) sont des vésicules membranaires pro-inflammatoires et procoagulantes, générées par ce type d'activation cellulaire. Elles sont capables de réguler le tonus vasculaire et pourraient ainsi participer à la pathogénie du sepsis. En effet, les microparticules constituent un véritable pool de bioeffecteurs de diverses origines cellulaires, capables de transmettre différents messages intercellulaires. Leur présence est physiologique, mais elles vont changer de phénotype et de quantité, pour jouer un rôle physiopathologique dans certaines maladies. Les microparticules circulantes entraînent alors une dysfonction vasculaire, elles diminuent la biodisponibilité du monoxyde d'azote et augmentent celui d'espèces réactives d'oxygène pour entraîner un stress oxydant. Par l'intermédiaire de la phosphatidylsérine qu'elles portent, les microparticules peuvent constituer une surface catalytique permettant l'assemblage des facteurs de coagulation, et supporter la génération de thrombine. L'effet procoagulant de ces vésicules passe aussi par le facteur tissulaire et va concourir à la dissémination de la coagulopathie lors d'un sepsis. Les effets proinflammatoire et procoagulant des microparticules pourraient potentiellement participer aux défaillances hémodynamique et multiviscérale qui caractérisent un choc septique.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : FeMeziani@chu-angers.fr (F. Meziani).

KEYWORDS

Microparticules;
Bioeffectors;
Sepsis;
Inflammation;
Coagulopathy

Summary During sepsis, inflammation and thrombosis can be both orchestrated by the interactions between circulating cells, such as leukocytes and platelets with endothelial and smooth muscle cells, which, during activation or apoptosis, can release circulating microparticles (MP). Microparticles are a disseminated storage pool of bioeffectors, circulating ubiquitous, involved in healthy individuals and in several diseases and they take part in vascular function, strengthening the notion that they may play a role in both organ functions and dysfunctions. Indeed, MP have been identified as vectors of the intercellular exchange of biologic information, such induction of vascular dysfunction. Indeed, microparticles are membrane vesicles with procoagulant and pro-inflammatory properties which are present during sepsis, and strengthening the concept that they may play a role in this syndrome. Circulating microparticles display deleterious effects on endothelial and/or vasomotor function. Indeed, they induce NO release dysfunction and increase production of reactive oxygen species. Phosphatidylserine, one of the specificity of microparticles is considered as a starter of coagulation cascade. Furthermore, microparticles can provide tissular factor, the initial activator of the blood coagulation pathway that ultimately lead to the generation of a fibrin clot and disseminated coagulopathy during sepsis. Procoagulant and pro-inflammatory properties of microparticles could participate to hemodynamic and multiorgan failures that feature septic shock.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

C'est dans les années 1960 à 1970 que Wolf [1] décrit des dérivés plaquettaires comme des vésicules procoagulantes, de diamètre inférieur à 0,1 µm. Plus tard ces vésicules, dénommées microparticules (MP), seront décrites comme des nanofragments membranaires (0,05 à 1 µm de diamètre) intervenant dans les processus de coagulation et d'inflammation. Les microparticules sont libérées dans l'espace extracellulaire suite à une activation cellulaire ou à une apoptose, du fait d'un remaniement de la membrane plasmique qui conduit au bourgeonnement de la cellule (Fig. 1) [2]. Les microparticules constituent un véritable pool de bioeffecteurs de diverses origines cellulaires, capables de transmettre différents messages intercellulaires. Leur présence est physiologique, mais elles vont changer de phénotype et de quantité, pour jouer un rôle physiopathologique dans certaines maladies [3].

Le sepsis est un syndrome clinique résultant de la réponse systémique de l'organisme à une infection sévère. Il aboutit parfois à un état de choc appelé alors choc septique. La défaillance circulatoire associée, se caractérise par une hypotension artérielle liée à une vasoplégie avec une hyporéactivité vasculaire aux agents constricteurs, une dysfonction myocardique ainsi qu'une dysrégulation des débits sanguins régionaux. L'inflammation joue un rôle prépondérant dans l'activation aiguë de la paroi vasculaire et est associée à une thrombose locale et à une altération de la vasomotricité [4].

L'inflammation ainsi que la coagulation font partie intégrante des mécanismes de défenses lors d'atteintes vasculaires [5]. Le facteur tissulaire ainsi généré, notamment par l'endothélium va activer la coagulation et une cascade de protéinases [6]. L'atteinte endothéliale donne lieu à l'expression de protéines d'adhésion ainsi qu'à d'autres facteurs vasoactifs impliqués dans l'inflammation et la coagulation. Les microparticules pourraient jouer un rôle de médiateur dans ces processus, comme celui décrit dans les complications vasculaires du diabète [7].

Les microparticules, messagers intercellulaires

Les microparticules sont générées après une activation cellulaire ou une apoptose. L'augmentation du calcium intracellulaire active différentes enzymes cytosoliques, dont la calpaïne qui altère le cytosquelette et facilite le rôle de la procaspase-3 pour induire, l'apoptose. En réponse à un stimulus, la cellule va, d'une part, réorganiser son cytosquelette, d'autre part, modifier la répartition asymétrique des phospholipides membranaires en externalisant de la phosphatidylsérine (PhtdSer). Il en résulte un bourgeonnement de la cellule, qui va aboutir à la libération de microparticules. À côté de la surcharge en PhtdSer, on observe un trafic protéolipidique correspondant à la formation de « radeaux » ou rafts conférant à la microparticule ces spécificités et son rôle biologique [8,9].

Les microparticules exhibent à leur surface leur carte d'identité cellulaire, fondée sur les antigènes qu'elles portent. La composition des microparticules n'est pas encore totalement élucidée, elles comporteraient des phospholipides et différentes protéines cellulaires [10]. Elles sont différentes en fonction de leur origine cellulaire et des stimuli ayant conduit à leur génération [11].

Les microparticules constituent un vecteur d'échange d'information entre cellules de différentes origines. Elles peuvent transférer des récepteurs et d'autres organelles entre cellules et délivrer du RNA messager et des protéines dans les cellules cibles [12]; c'est également la voie de sécrétion de certaines cytokines comme l'IL-1β [13]. C'est dans le cadre de leurs diverses interactions, que les microparticules provoquent des modifications structurelles et fonctionnelles, physiologiques ou pathologiques, notamment au niveau de la paroi vasculaire et en particulier de l'endothélium [14]. À la lumière de la description que nous venons d'apporter, les microparticules peuvent potentiellement être impliquées dans les phénomènes qui régissent l'avènement d'un sepsis, ce syndrome étant caractérisé par

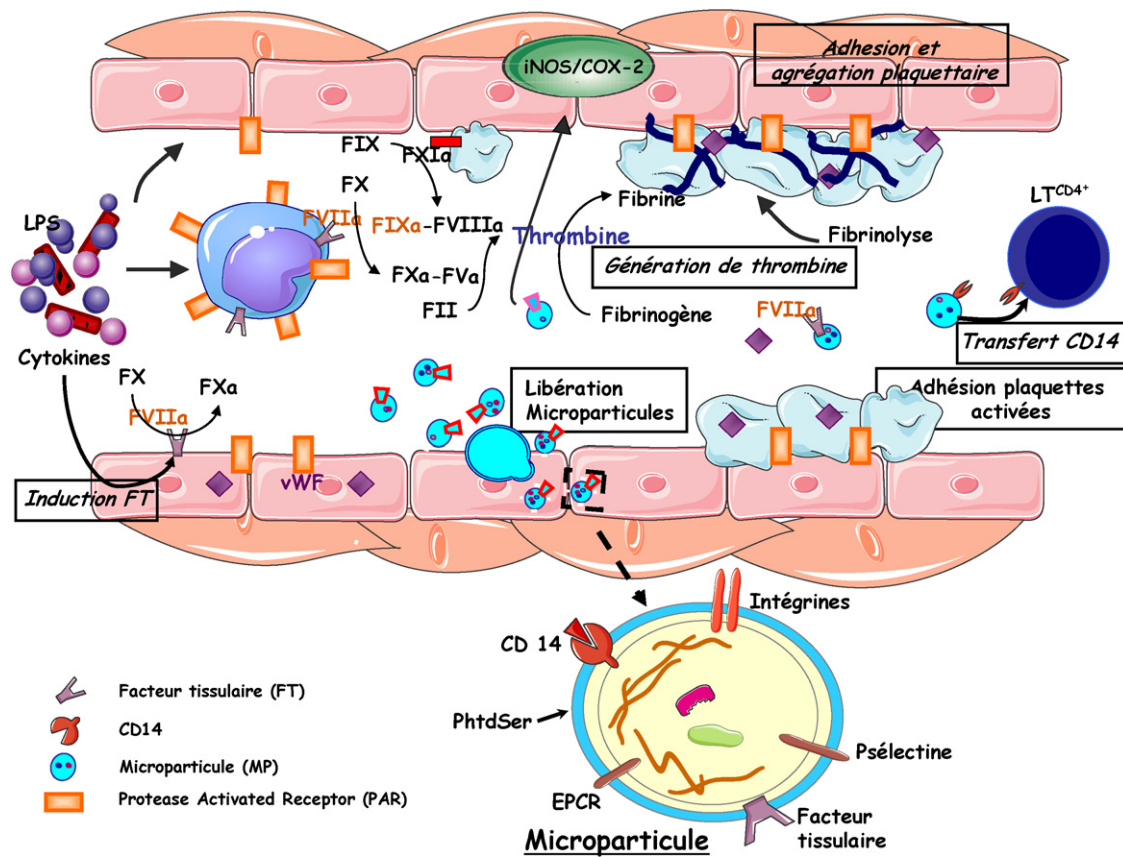


Figure 1 Les microparticules proviennent de diverses cellules activées ou en apoptose. Elles se retrouvent en circulation pour constituer grâce à leur phénotype un pool de bioeffecteurs. Durant le sepsis les microparticules stimulent la coagulation dans son ensemble et vont agir sur la paroi vasculaire pour altérer le tonus vasculaire pour promouvoir la vasoplégie caractéristique via un effet proinflammatoire.

une inflammation intense, ainsi que par des désordres de la coagulation à l'origine d'une importante activation cellulaire. Nous rapportons dans la suite de ce travail l'état de nos connaissances sur l'effet des microparticules sur la coagulation, l'inflammation et le sepsis ou le choc septique.

Détection et mesure des MP

La détection et la mesure des MP ne fait l'objet actuellement d'aucune standardisation par l'International Society for Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Plusieurs techniques de dosage et de phénotypage coexistent, sans que les résultats ne soient superposables ce qui pose des problèmes d'interprétation des résultats. Les microparticules peuvent être « dosées » après capture sur plaque (par l'annexine V qui fixe la PhtdSer – quantification globale, ou par tout anticorps spécifique – phénotypage) et réalisation d'un test quantitatif de type « prothrombinase », la PhtdSer étant alors le catalyseur de la réaction de génération de thrombine et le facteur limitant ; les résultats sont exprimés en nanomoles (nM) équivalent PhtdSer par rapport à une gamme d'étalonnage. La cytométrie de flux constitue également une méthode de choix pour l'étude des microparticules. Cette méthode permet non seulement une analyse de leur origine cellulaire grâce à l'utilisation d'anticorps fluorescents spécifiques mais aussi leur quantification à l'aide de

billes fluorescentes de calibration. Il est également possible de doser le contenu protéique des microparticules et d'exprimer le résultat en unité de poids [15].

Implication des microparticules dans la coagulation

La réponse hémostatique et sa régulation repose sur une succession d'activation de protéases dont le seul initiateur physiologique est le facteur tissulaire (FT). Elle fait intervenir des protéases vitamine K-dépendantes (FVII, FIX, FX, FII mais aussi PS et PC), des cofacteurs (FVIII et FV), des récepteurs spécifiques (GPIIb α , fibrinogène, TM, récepteur endothélial de la protéine C [EPCR]) orientant la nature de la réaction pro- ou anticoagulante, et une surface catalytique permettant l'assemblage de ces composants. Cette surface doit être chargée négativement (PhtdSer) et permet le couplage avec les résidus γ -carboxylés des facteurs vitamine K-dépendants par l'intermédiaire du calcium ionisé [16].

Les microparticules, de par la PhtdSer qu'elles portent, peuvent donc constituer une surface catalytique permettant l'assemblage des facteurs de coagulation, et supporter la génération de thrombine. L'expression de FT à la surface des microparticules d'origine monocyttaire est démontrée [17], et il a été prouvé cliniquement l'implication de ces microparticules dans la dissémination d'un potentiel procoa-

gulant, tant chez l'homme au cours de la méningococcémie [18] que dans un modèle simiesque de fièvre Ebola [19]; ces données sont discutées dans une revue par Morel N. et al. [20]. La notion de FT circulant (*blood-borne* TF) reste très débattue, mais il semble que cette activité FT soit entièrement liée aux microparticules. Des données récentes confirment ces résultats, l'acquisition d'une activité de type « facteur tissulaire » dans le sang, en particulier par les neutrophiles, serait sous la dépendance d'un transfert direct de FT depuis les monocytes, probablement de manière « paracrine » par l'intermédiaire de microparticules [21–23].

En dehors du modèle du sepsis, le rôle prothrombotique des microparticules a été prouvé dans la maladie coronaire, le syndrome des antiphospholipides, la thrombopénie induite par l'héparine de type immunoallergique [24,25]. Dans cet ordre d'idées, le syndrome de Scott est une maladie hémorragique très rare liée à un défaut de vésiculation membranaire par défaut d'externalisation de la PhtdSer montrant combien ce phénomène est fondamental [26].

Récemment, ont été décrites des microparticules porteuses de récepteur endothélial de la protéine C (mpEPCR) [27]. Ces microparticules d'EPCR, émises en réponse à la protéine C activée (PCa), seraient alors capables de disséminer non plus un facteur prothrombotique mais au contraire antithrombotique et anti-apoptotique. Sa pertinence est difficile à évaluer en clinique. Au cours du sepsis, une forme circulante d'EPCR (sEPCR) a été décrite et sa concentration serait corrélée à la sévérité du sepsis; cette forme soluble serait capable de capter la protéine C, empêchant alors son activation, mais aussi la PCa, bloquant son action. De l'équilibre entre ces deux formes circulantes d'EPCR (sEPCR/mpEPCR) dépendrait l'action de la protéine C activée utilisée en thérapeutique (drotrécogine alfa [activée]).

La libération par les plaquettes activées de MP porteuses de GPIIb α pourrait également être à l'origine d'une génération accrue de thrombine après activation du FXI plaquettaire par la thrombine, FXIa devenant alors capable de cliver et d'activer FIX indépendamment du complexe initiateur FT–FVIIa [27].

Les microparticules partie intégrante dans l'inflammation

L'endothélium est une des premières cibles des microparticules circulantes. En effet Barry et al. [28] montrent que le fait de transporter de l'acide arachidonique confère aux microparticules la possibilité d'induire une cyclooxygénase-2 (COX-2) et des protéines d'adhésion intercellulaire. Les microparticules sont une source de phospholipides, un substrat pour la phospholipase A2 qui facilite l'agrégation plaquettaire, et peuvent aussi être à l'origine d'une inflammation vasculaire par l'intermédiaire de l'acide lysophosphatidique [29]. Les microparticules peuvent faciliter le chimiotactisme leucocytaire ou plaquettaire au niveau de l'endothélium, constituant un véritable trigger pour la production de cytokines d'origine monocyttaire (IL-1 β , IL-8 et TNF- α). La fonction vasculaire s'en trouve altérée par un processus inflammatoire extensif. À leur tour, les cytokines proinflammatoires sont potentiellement liées à une production de microparticules [30]. L'effet proinflammatoire des

microparticules implique aussi l'activation du *platelet activating factor* (PAF) présent sur les cellules endothéliales et sur les leucocytes [31].

L'incubation in-vitro, dans un milieu de culture, de microparticules avec des cellules endothéliales a permis à Mesri et Altieri [32], de montrer une induction de la synthèse de cytokines ainsi que de protéines d'adhésion impliquées dans l'interaction des leucocytes avec l'endothélium. Les microparticules peuvent intervenir à différents niveaux de la réaction inflammatoire et de la coagulopathie associée. Elles peuvent être considérées à l'origine et en même temps la conséquence des maladies inflammatoires à composante vasculaire. Le rôle joué par l'interaction plaquettes, leucocytes et endothélium participe clairement à la dysfonction vasculaire du choc septique [7]. Les microparticules qui dérivent de tous ces types de cellules vont avoir un effet direct et indirect sur la paroi artérielle dans son ensemble [33]. Elles peuvent agir sur le tissu musculaire lisse et activer la transcription du facteur NF- κ B et favoriser l'expression de la NO-synthase inductible (iNOS) et de COX-2 avec une augmentation de NO et de prostanoïdes vasodilatateurs, qui conduit à une hyporéactivité artérielle [34].

La réponse endothéliale peut être immédiate ou différée. Ainsi, une augmentation des microparticules d'origine endothéliale est observée dans différentes pathologies inflammatoires [35]. Les microparticules participent donc à la régulation du tonus vasculaire, comme le montrent Martinez et al. [36] dans une mise au point exhaustive sur la question. Cette propriété des microparticules est décrite dans divers contextes pathologiques, comme l'insuffisance coronaire aiguë [37] ou la prééclampsie [38]. La biodisponibilité du NO y est altérée et un stress oxydant peut y être généré [39].

Les microparticules peuvent avoir un rôle dans la propagation de la réaction inflammatoire du sepsis, entraînant une défaillance multiviscérale [40,41]. Des microparticules d'origine endothéliale participent à la potentialisation de l'état procoagulant du sepsis par un renouvellement de la surface lipidique pour la génération de thrombine et en induisant une augmentation de la synthèse et de l'expression du facteur tissulaire par les monocytes [42]. Durant le sepsis, l'inhibition de la voie du facteur tissulaire par le *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) est rapidement dépassée, laissant place à un état procoagulant délétère [18]. Cet état procoagulant est encore aggravé par la consommation et le défaut d'activation des deux autres systèmes régulateurs que sont l'antithrombine et la protéine C activée. Ainsi, chez l'homme, l'administration d'une dose unique d'endotoxine bactérienne entraîne une production importante de microparticules d'origine endothéliale ou monocyttaire portant le facteur tissulaire et potentialise ainsi l'activité de ce dernier [43].

Le sepsis induit une modification phénotypique de l'endothélium. Cette surface devient elle-même proinflammatoire exprimant des cytoadhésines (ICAM-1, VCAM-1) [44] et prothrombotique, par une expression accrue de facteur tissulaire membranaire et par l'inhibition de la synthèse de thrombomoduline ainsi que celle du récepteur de la protéine C.

Parallèlement, les cellules endothéliales deviennent capables de recruter et d'activer les plaquettes [45]. Plusieurs modèles expérimentaux développés ces dernières

années ont permis de détailler la cascade d'événements liant l'activation cellulaire, l'exposition de FT, la génération de MP porteuses de FT et le déclenchement d'une coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD) [18,19]. Concernant le tonus vasculaire, certaines microparticules pourraient promouvoir l'importante vasoplégie observée au cours du choc septique. Le transfert d'acide arachidonique pourrait ainsi induire l'expression de la cyclooxygénase-2 et la production de prostacycline impliquée dans la vasodilatation et l'inhibition de l'activité plaquettaire [28].

Au cours du sepsis, les microparticules générées participent à la modulation du statut oxydatif, elles forment des microagrégats avec les polynucléaires neutrophiles circulants et augmentent considérablement l'activité oxydante. Des sous-unités de la NADPH oxydase ont pu être identifiées sur des microparticules plaquettaires associées à une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène [40,46].

Conclusion

La réponse systémique inflammatoire qui caractérise le sepsis est à la base d'une dysfonction cellulaire pouvant générer des microparticules. Ces nanovésicules représentent un marqueur de pathologie vasculaire à composante inflammatoire. Elles disséminent leur potentiel prothrombogène de façon systémique et pourraient potentiellement être impliquées dans la défaillance multiviscérale du sepsis et du choc septique.

Références

- [1] Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol* 1967;13:269–88.
- [2] Morel O, Toti F, Hugel B, Freyssinet JM. Cellular microparticles, a disseminated storage pool of bioactive vascular effectors. *Curr Opin Hematol* 2004;11:156–64.
- [3] Zwaal RF, Schroit AJ. Pathophysiologic implications of membrane phospholipid asymmetry in blood cells. *Blood* 1997;89:1121–32.
- [4] Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699–713.
- [5] Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005;115:3378–84.
- [6] Gando S, Kameue T, Matsuda N, Hayakawa M, Morimoto Y, Ishitani T, et al. Imbalances between the levels of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in ARDS patients. *Thromb Res* 2003;109:119–24.
- [7] Morel O, Hugel B, Jesel L, Lanza F, Douchet MP, Zupan M, et al. Sustained generation of procoagulant microparticles after acute myocardial infarction in diabetes mellitus, role of endothelial damage and platelet activation. *Thromb Haemost* 2004;91:345–53.
- [8] Hugel B, Martinez MC, Kunzelmann C, Freyssinet JM. Membrane microparticles: two sides on the coin. *Physiology* 2005;20:22–7.
- [9] Cohen Z, Gonzales RF, Davis-Gorman GF, Copeland JG, McDonagh PF. Thrombin activity and platelet microparticle formation are increased in type 2 diabetic platelets: a potential correlation with caspase activation. *Thromb Res* 2002;107:217–21.
- [10] Jin M, Drwal G, Bourgeois T, Saltz J, Wu HM. Distinct proteome features of plasma microparticles. *Proteomics* 2005;5:1940–52.
- [11] Distler JH, Huber LC, Gay S, Distler O, Pisetsky DS. Microparticles as mediators of cellular cross-talk in inflammatory disease. *Autoimmunity* 2006;39:683–90.
- [12] Ratajczak J, Wysoczynski M, Hayek F, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak MZ. Membrane-derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell to-cell communication. *Leukemia* 2006;20:1487–95.
- [13] MacKenzie A, Wilson HL, Kiss-Toth E, Dower SK, North RA, Surprenant A. Rapid secretion of interleukin-1beta by microvesicle shedding. *Immunity* 2001;15:825–35.
- [14] Martin S, Tesse A, Hugel B, Martinez MC, Morel O, Freyssinet JM, et al. Shed membrane particles from T lymphocytes impair endothelial function and regulate endothelial protein expression. *Circulation* 2004;109:1653–9.
- [15] Jy W, Horstman LL, Jimenez JJ, Ahn YS, Biró E, Nieuwland R, et al. Measuring circulating cell-derived microparticles. *J Thromb Haemost* 2004;2:1842–51.
- [16] Lane DA, Philippou H, Huntington JA. Directing thrombin. *Blood* 2005;106:2605–12.
- [17] Satta N, Toti F, Feugeas O, Bohbot A, Dachary-Prigent J, Eschwege V, et al. Monocyte vesiculation is a possible mechanism for dissemination of membrane-associated procoagulant activities and adhesion molecules after stimulation by lipopolysaccharide. *J Immunol* 1994;153:3245–55.
- [18] Nieuwland R, Berckmans RJ, McGregor S, Boing AN, Romijn FP, Westendorp RG, et al. Cellular origin and procoagulant properties of microparticles in meningococcal sepsis. *Blood* 2000;95:930–5.
- [19] Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB, Davis KJ, Kagan E, Hensley LE. Mechanisms underlying coagulation abnormalities in Ebola hemorrhagic fever, overexpression of tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. *J Infect Dis* 2003;188:1618–29.
- [20] Morel N, Morel O, Delabranche X, Jesel L, Sztark F, Dabadie P, et al. Microparticules circulantes au cours des traumatismes graves et des sepsis: un élément de couplage inflammation-thrombose. *Ann Fr Anesth Reanim* 2006;25:955–66.
- [21] Liu ML, Rely MP, Casasanto P, McKenzi SE, Williams KJ. Cholesterol enrichment of human monocyte/macrophages induces surface exposure of phosphatidylserine and the release of biologically-active tissue factor-positive microvesicles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:430–5.
- [22] Egorina EM, Sovershaev MA, Sterud B. Granulocytes do not express but acquire monocyte-derived tissue factor in whole blood: evidence for a direct transfer. *Blood* 2007.
- [23] Chou J, Mackman N, Merrill-Skoloff G, Pedersen B, Furie BC, Furie B. Hematopoietic cell-derived microparticle tissue factor contributes to fibrin formation during thrombus propagation. *Blood* 2004;104:3190–7.
- [24] Dignat-George F, Camoin-Jau L, Sabatier F, Arnoux D, Anfosso F, Bardin N, et al. Endothelial microparticles, a potential contribution to the thrombotic complications of the antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2004;91:667–73.
- [25] Morel O, Morel N, Hugel B, Jesel B, Vinzio S, Goichot B, et al. Les microparticules circulantes: rôles physiologiques dans les maladies inflammatoires et thrombotiques. *Rev Med Interne* 2005;2:791–801.
- [26] Toti F, Satta N, Fressinaud E, Meyer D, Freyssinet JM. Scott syndrome, characterized by impaired transmembrane migration of procoagulant phosphatidylserine and hemorrhagic complications, is an inherited disorder. *Blood* 1996;87:1409–15.
- [27] Pérez-Casal M, Downey C, Fukudome K, Marx G, Toh CH. Activated protein C induces the release of microparticle-associated endothelial protein C receptor. *Blood* 2005;105:1515–22.
- [28] Barry OP, Kazanietz MG, Pratico D, FitzGerald GA. Arachidonic acid in platelet microparticles up-regulates cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin formation via a protein kinase

- C/mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. *J Biol Chem* 1999;274:7545–56.
- [29] Lynch SF, Ludlam CA. Plasma microparticles and vascular disorders. *Br J Haematol* 2007;137:36–48.
- [30] Nomura S, Tandon NN, Nakamura T. High-shear-stress-induced activation of platelets and microparticles enhances expression of cell adhesion molecules in THP-1 and endothelial cells. *Atherosclerosis* 2001;158:277–87.
- [31] Wolf P, Nghiem DX, Walterscheid JP, Byrne S, Matsumura Y, Matsumura Y, et al. Platelet-activating factor is crucial in psoralen and ultraviolet A-induced immune suppression, inflammation, and apoptosis. *Am J Pathol* 2006;169:795–805.
- [32] Mesri M, Altieri DC. Endothelial cell activation by leukocyte microparticles. *J Immunol* 1998;161:4382–7.
- [33] Pfister SL. Role of platelet microparticles in the production of thromboxane by rabbit pulmonary artery. *Hypertension* 2004;43:428–33.
- [34] Tesse A, Martinez MC, Hugel B, Chalupsky K, Muller CD, Meziani F, et al. Up-regulation of proinflammatory proteins through NF- κ B pathway by shed membrane microparticles results in vascular hyporeactivity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2522–7.
- [35] VanWijk MJ, VanBavelb A, Sturkc A, Nieuwland R. Microparticles in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Res* 2003;59:277–87.
- [36] Martinez MC, Tesse A, Zobairi F, Andriantsitohaina R. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:1004–9.
- [37] Boulanger CM, Scoazec A, Ebrahimian T, Henry P, Mathieu E, Tedgui A, et al. Circulating microparticles from patients with myocardial infarction cause endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;104:2649–52.
- [38] Meziani F, Tesse A, David E, Martinez MC, Wangensten R, Schneider F, et al. Shed membrane particles from pre-eclamptic women generate vascular wall inflammation and blunt vascular contractility. *Am J Pathol* 2006;169:1473–83.
- [39] Brodsky SV, Zhang F, Nasjletti A, Goligorsky MS. Endothelium derived microparticles impair endothelial function in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:1910–5.
- [40] Ogura H, Tanaka H, Koh T, Fujita K, Fujimi S, Nakamori Y, et al. Enhanced production of endothelial microparticles with increased binding to leucocytes in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. *J Trauma* 2004;56:823–30.
- [41] Densmore JC, Signorino PR, Ou J, Hatoum OA, Rowe JJ, Shi Y, et al. Endothelium-derived microparticles induce endothelial dysfunction and acute lung injury. *Shock* 2006;26:464–71.
- [42] Brodsky SV, Malinowski K, Golightly M, Jesty J, Goligorsky MS. Plasminogen activator inhibitor-1 promotes formation of endothelial microparticles with procoagulant potential. *Circulation* 2002;106:2372–8.
- [43] Aras O, Shet A, Bach RR, Hysjulien JL, Slungaard A, Heibel RP, et al. Induction of microparticle- and cell-associated intravascular tissue factor in human endotoxemia. *Blood* 2004;103:4545–53.
- [44] Lopes-Bezerra LM, Filler SG. Interactions of *Aspergillus fumigatus* with endothelial cells, internalization, injury, and stimulation of tissue factor activity. *Blood* 2004;103:2143–9.
- [45] Bombeli T, Schwartz BR, Harlan JM. Endothelial cells undergoing apoptosis become proadhesive for nonactivated platelets. *Blood* 1999;93:3831–8.
- [46] Janiszewski M, Do Carmo AO, Pedro MA, Silva E, Knobel E, Laurindo FR. Platelet-derived exosomes of septic individuals possess proapoptotic NAD(P)H oxidase activity, a novel vascular redox pathway. *Crit Care Med* 2004;32:818–25.