



Article Original

Profil Lipoprotéique et Risque Athérogène chez les Drépanocytaires Majeurs au CHU de Cocody

Lipid Profile and Atherogenic Risk of Major Sickle Cell Disease Patients in Abidjan

Vanie BFG¹, Kouame BGM¹, Niamke AGG¹, Koudou CC¹, Yapo ACB¹, Lohore KC¹, Allou AAA¹

Affiliations

1. Laboratoire de Biochimie UFR Sciences Médicales, Université Félix Houphouët Boigny Abidjan (Côte d'Ivoire)

2.

Auteur correspondant

Vanie BFG

Email: drvaniebijonas@gmail.com

Tel: +2250748622223

Mots clés : Drépanocytose, lipides, CRP, risque athérogène, Cocody

Key words: sickle cell disease, lipids, CRP, atherogenic risk



RESUME

Introduction. Les formes majeures de drépanocytose sont une source de perturbation des paramètres lipidiques. Cette perturbation est impliquée dans l'apparition de nombreuses maladies cardiovasculaires telles que les accidents vasculaires cérébraux. Cette étude avait pour but d'établir la relation entre les formes majeures de la drépanocytose, le risque athérogène et l'état inflammatoire des sujets. **Méthodologie.** Il s'agit d'une étude transversale à visé analytique qui s'est déroulée dans les services d'hématologie du CHU de Cocody et dans le laboratoire de biochimie de l'UFR des Sciences Médicales d'Abidjan portant sur les sujets drépanocytaires majeurs et de sujets apparemment sains admis au CHU de Cocody pendant la période de l'étude. **Résultats.** Nous avons recruté un total de 57 sujets drépanocytaires (SS, SC, S β^0 , S β^+) et 44 sujets apparemment sains sur la base d'une électrophorèse de l'hémoglobine. L'âge moyen des sujets drépanocytaires était de 17,77 ans avec des extrêmes de 2 et 67 ans. On notait une prédominance féminine avec un sex-ratio de 1,48. Les cholestérolémies totales moyennes des drépanocytaires SS et SC étaient plus faibles comparativement à celles des drépanocytaires S β^0 , S β^+ et de la population témoin avec une différence statistiquement significative (p= 0,0031). Les triglycéridémies moyennes des drépanocytaires (SS et SC) étaient plus basses en comparaison à celles des témoins et des drépanocytaires S β^0 et S β^+ . Les valeurs moyennes de l'indice d'athérogénicité des sujets drépanocytaires étaient élevées que chez les témoins avec une différence statistiquement significative (p = 0,001). les drépanocytaires avaient des concentrations de CRP significativement plus élevée avec p = 0,0015. **Conclusion.** Chez les sujets drépanocytaires, les valeurs augmentées de l'indice d'athérogénicité, des triglycérides, de la CRP et la baisse de la concentration du cholestérol HDL expliqueraient un risque athérogène plus élevé. Il est important d'introduire le bilan lipidique dans le suivi du patient drépanocytair.

ABSTRACT

Introduction. The major forms of sickle cell disease are a source of disruption to lipid parameters. This disruption is implicated in the development of many cardiovascular diseases such as strokes. The aim of this study was to establish the relationship between the major forms of sickle cell disease, atherogenic risk, and the inflammatory state of subjects. **Methodology.** This was a cross-sectional analytical study conducted in the hematology departments of the Cocody University Hospital and the biochemistry laboratory of the Faculty of Medical Sciences in Abidjan, focusing on major sickle cell subjects and apparently healthy subjects admitted to the Cocody University Hospital during the study period. **Results.** A total of 57 sickle cell subjects (SS, SC, S β^0 , S β^+) and 44 apparently healthy subjects were recruited based on hemoglobin electrophoresis. The average age of sickle cell subjects was 17.77 years with a range of 2 to 67 years. There was a female predominance with a sex ratio of 1.48. The mean total cholesterol levels of SS and SC sickle cell subjects were lower compared to those of S β^0 , S β^+ sickle cell subjects and the control population with a statistically significant difference (p=0.0031). The mean triglyceride levels of sickle cell subjects (SS and SC) were lower compared to controls and S β^0 and S β^+ sickle cell subjects. The mean atherogenicity index values of sickle cell subjects were higher than in controls with a statistically significant difference (p=0.001). Sickle cell subjects had significantly higher CRP concentrations with p=0.0015. **Conclusion.** In sickle cell subjects, increased values of the atherogenicity index, triglycerides, CRP, and decreased HDL cholesterol levels would explain a higher atherogenic risk. It is important to include lipid profile assessment in the treatment of sickle cell disease

POUR LES LECTEURS PRESSÉS**Ce qui est connu du sujet**

La drépanocytose est l'hémoglobinopathie la plus répandue au monde. Ses formes majeures sont une source de perturbation des paramètres lipidiques. Cette perturbation est impliquée dans l'apparition de nombreuses maladies cardiovasculaires telles que les accidents vasculaires cérébraux qui constituent une des complications de la maladie drépanocytaire.

La question abordée dans cette étude

Relation entre les formes majeures de la drépanocytose, le risque athérogène et l'état inflammatoire des sujets.

Ce que cette étude apporte de nouveau

1. L'âge moyen des sujets drépanocytaires était de 17,77 ans avec des extrêmes de 2 et 67 ans pour un sex-ratio de 1,48.

2. Les cholestérolémies totales moyennes des drépanocytaires SS et SC étaient plus faibles comparativement à celles des drépanocytaires $S\beta^0$, $S\beta^+$ et de la population témoin avec une différence statistiquement significative ($p=0,0031$).

3. Les triglycéridémies moyennes des drépanocytaires (SS et SC) étaient plus basses en comparaison à celles des témoins et des drépanocytaires $S\beta^0$ et $S\beta^+$.

4. Les valeurs moyennes de l'indice d'athérogénicité des sujets drépanocytaires étaient élevées que chez les témoins avec une différence statistiquement significative ($p=0,001$). Les drépanocytaires avaient des concentrations de CRP significativement plus élevées avec $p=0,0015$.

Les implications pour la pratique, les politiques ou les recherches futures.

Il est important d'introduire le bilan lipidique dans le suivi du patient drépanocytaire.

INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie héréditaire due à la substitution de l'acide glutamique en position 6 de la chaîne β -globine par la valine, entraînant la synthèse de l'hémoglobine S [1,2]. Elle est responsable de l'atteinte de nombreux organes avec un risque élevé de mortalité précoce. Outre les signes et symptômes hémorhéologiques qui caractérisent la forme majeure homozygote Hb SS, la réponse inflammatoire, le stress oxydatif et le risque athérogène élevé aggravent le pronostic des sujets présentant ce phénotype [3,4,5]. Les sujets présentant la forme hétérozygote (Hb AS) semblent développer une tendance à l'insuffisance coronarienne [6]. La prévalence la plus élevée de cette maladie est en Afrique noire où on estime qu'environ 40% à 60% des populations portent le trait drépanocytaire. La maladie est également fréquente au Moyen Orient, en Inde et autour du bassin méditerranéen [7,8]. En Côte d'Ivoire, la drépanocytose est l'anomalie hémoglobinique la plus importante qui touche environ 12% de la population et constitue un problème de santé publique. Les valeurs des paramètres lipidiques chez les sujets atteints de drépanocytose font l'objet d'une controverse. Selon Rahimi et al [9]. Les sujets atteints du trait drépanocytaire présentaient une augmentation du cholestérol HDL alors que les sujets drépanocytaires homozygotes avaient une concentration de cholestérol

total inférieure à celle des sujets normaux et des sujets atteints du trait drépanocytaire (Hb AS). Pour Gueye Tall et al [10], une baisse du cholestérol total et du cholestérol HDL a été observée chez les sujets drépanocytaires homozygotes et hétérozygotes par rapport aux sujets non drépanocytaires. Les modifications quantitatives des paramètres lipidiques et lipoprotéiques observées chez le drépanocytaire sont des indicateurs non négligeables dans l'évaluation du risque athérogène [11]. Aussi, la présente étude a pour but de déterminer les variations biologiques des marqueurs du risque athérogène des drépanocytaires majeurs.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude transversale à visé analytique qui s'est déroulée dans les services d'hématologie du CHU de Cocody et dans le laboratoire de biochimie de l'UFR des Sciences Médicales d'Abidjan. La population d'étude était constituée de sujets drépanocytaires majeurs et de sujets apparemment sains admis au CHU de Cocody pendant la période de l'étude. L'échantillonnage a permis de recruter un total de 57 sujets drépanocytaires (SS, SC, $S\beta^0$, $S\beta^+$) et 44 sujets apparemment sains sur la base d'une électrophorèse de l'hémoglobine. L'étude a porté sur des sujets drépanocytaires de tout âge, en phase stationnaire et ayant donné leur consentement éclairé. Elle n'a pas inclus les sujets en période de crises vaso-occlusives, les sujets ayant un trait drépanocytaire, les femmes enceintes, les sujets ayant reçus une transfusion datant de moins de trois mois ou prenant des médicaments susceptibles de perturber le métabolisme des lipides. Des échantillons de sang ont été prélevés dans des tubes sans anticoagulants au moyen d'une ponction veineuse superficielle dans la région ante cubitale de chaque sujet de l'étude à jeun depuis au moins 8 heures. Ces échantillons ont été centrifugés à 3000 tours par minute pendant 5 minutes. Les sérums obtenus ont été utilisés pour le dosage des paramètres lipidiques et au dosage de la protéine C réactive (CRP). La CRP a été déterminée par immunoturbidimétrie. Les dosages du cholestérol total, des triglycérides et cholestérol HDL ont été réalisés par méthodes colorimétriques grâce à un analyseur multiparamétrique Cobas C111. Le cholestérol LDL a été calculé à partir de la formule de Friedwald et al [12] et l'indice d'athérogénicité grâce à la formule : cholestérol total (g/L) / cholestérol HDL. Les différences au niveau des variables entre les sujets drépanocytaires et ceux du groupe témoin ont été évaluées par le test d'analyse des variances d'Anova. La différence était significative statistiquement pour $p < 0,05$. Les résultats obtenus étaient présentés sous forme de moyenne \pm écart type.

RÉSULTATS

L'âge moyen des sujets drépanocytaires de l'étude était de 17,77 ans avec des extrêmes de 2 et 67 ans. On notait une prédominance féminine soit 60 % par rapport aux hommes avec un sex-ratio de 1,48. Les cholestérolémies totales moyennes des drépanocytaires SS et SC étaient plus faibles comparativement à celles des drépanocytaires $S\beta^0$, $S\beta^+$ et de la population témoin avec une différence statistiquement significative ($p=$

0,0031). On observait une diminution significative ($p=0,0001$) de la HDL cholestérolémie des sujets drépanocytaires par rapport sujets témoins. Les concentrations moyennes de cholestérolémie LDL des drépanocytaires étaient significativement plus élevées ($p= 0,0001$) comparativement à celle de la population

témoin. Les triglycédiémies moyennes des drépanocytaires (SS et SC) étaient plus basses en comparaison à celles des témoins et des drépanocytaires $S\beta^0$ et $S\beta^+$ (Figure 1).

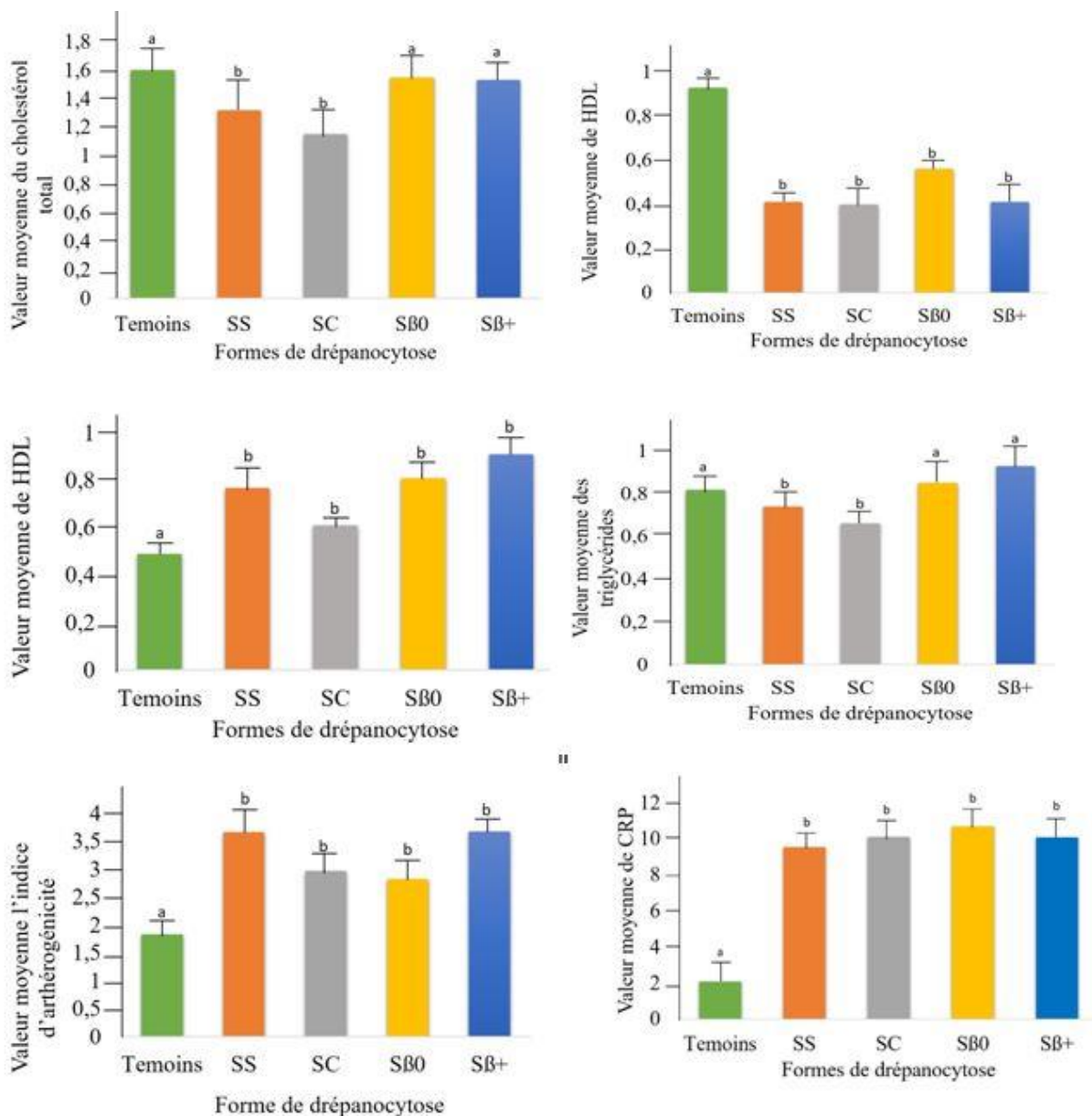


Figure 1. valeurs moyennes des paramètres lipidiques et inflammatoire des sujets de l'étude

Les valeurs moyennes de l'indice d'athérogénicité des sujets drépanocytaires étaient élevées que chez les témoins avec une différence statistiquement significative ($p = 0,001$). L'étude de la distribution des concentrations de la CRP révèle que les drépanocytaires ont des concentrations de CRP significativement plus élevée avec $p = 0,0015$. Comparaison des valeurs moyennes du cholestérol total, HDL-c, LDL-c, Triglycérides, indice d'athérogénicité et CRP du groupe des témoins avec les patients présentant les différentes formes de drépanocytose. L'analyse statistique était basée sur le test d'ANOVA. La limite de signification statistique a

été fixée à $p<0,05$. Les valeurs moyennes des paramètres avec des lettres différentes (a, b) sont significativement différentes.

DISCUSSION

Le rôle des lipides dans la réponse inflammatoire a été suggéré en raison des propriétés anti inflammatoires du cholestérol HDL [13] et des propriétés pro-inflammatoires du cholestérol LDL [14]. Chez les drépanocytaires présentant un état inflammatoire chronique, l'étude des différents types de dyslipidémies chez ces patients peut permettre d'améliorer les

connaissances sur les manifestations cliniques hétérogènes. Dans la présente étude, les patients drépanocytaires SS et SC avaient une baisse significative du taux de cholestérol total en comparaison avec la cholestérolémie totale des drépanocytaires $S\beta^0$, $S\beta^+$.

Ces données confirment les résultats rapportés par certains auteurs [15,16] pour qui, la diminution du cholestérol total serait une perturbation habituelle chez les drépanocytaires homozygotes. La gravité de l'hypocholestérolémie dépend du degré d'anémie chez les sujets atteints de drépanocytose homozygote SS [1]. De nombreuses explications possibles de cette hypocholestérolémie ont été proposées. L'hémolyse chronique entraîne une érythropoïèse accrue qui consomme le pool de cholestérol responsable de l'hypocholestérolémie. De même, la diminution de la production endogène du cholestérol pourrait être à l'origine de cette hypocholestérolémie [17,18], tout comme la possibilité d'une lipoperoxydation membranaire du cholestérol avec pour corollaire une mobilisation secondaire du cholestérol plasmatique vers les membranes, notamment la membrane érythrocytaire avec pour conséquence une diminution du cholestérol plasmatique [19]. La baisse du taux de HDL cholestérol a été retrouvée chez les patients drépanocytaires. Nos résultats sont superposables à ceux trouvés par Diatta *et al.* [20], qui ont étudié les dyslipidémies dans une population de drépanocytaires homozygotes âgés de 15 à 36 ans. L'intervention de la lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) serait un des mécanismes impliqués dans la réduction du cholestérol-HDL. En effet, la lipoprotéine préférée comme substrat pour la LCAT humaine est le HDL. Ceci pourrait expliquer la réduction du cholestérol HDL [20]. Le cholestérol HDL joue un rôle important en tant que marqueur pronostique de la drépanocytose [21]. En effet, le cholestérol HDL a des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, anti agrégation plaquettaire, anticoagulantes et profibrinolytiques [22]. Un taux élevé de cholestérol HDL peut réduire le risque d'hémolyse intravasculaire et de dysfonctionnement endothélial [23]. L'hypocholestérolémie HDL observée chez les sujets drépanocytaires peut aggraver leur pronostic car la drépanocytose homozygote est caractérisée par un état inflammatoire et une lipoperoxydation. Les concentrations moyennes de cholestérol LDL étaient élevées que celles des témoins. Nos résultats sont en désaccord avec ceux de Mokondjimobe E *et al.* [24] qui ont rapporté dans leur étude, une concentration moyenne de Cholestérol LDL des drépanocytaires hétérozygotes et homozygotes significativement basses comparativement à celle de la population témoin. Plusieurs auteurs ont rapporté une réduction significative de la cholestérolémie LDL chez les sujets drépanocytaires homozygotes (HbSS) par rapport aux sujets non drépanocytaires [15,21, 25]. En ce qui concerne le taux plasmatique des triglycérides, nous avons constaté une baisse significative chez les drépanocytaires SS et SC par rapport aux drépanocytaires $S\beta^0$, $S\beta^+$ et aux témoins. Nos résultats concordent avec ceux de Fekri *et al.* [26] en Palestine qui ont enregistré dans leur étude, une

triglycéridémie basse chez les patients drépanocytaires SS que chez les patients atteints de drépanocytose β thalassémie. L'augmentation du taux des triglycérides pourrait être induite par l'effet générateur du stress oxydatif de la drépanocytose. En effet, le stress oxydatif est responsable de la peroxydation des lipides membranaires [27,28]. Les valeurs moyennes de l'indice d'athérogénicité des drépanocytaires étaient statistiquement plus élevées chez les drépanocytaires que chez les témoins. Cette élévation de l'indice d'athérogénicité suggère que les drépanocytaires présentent un risque réel de développer des maladies cardiovasculaires. L'évaluation de la CRP a montré que les concentrations de CRP sont significativement plus élevées chez les drépanocytaires comparés aux témoins avec $p=0.0015$. Nos résultats confirment ceux de Monnet *et al.* [29] et de Benjamin *et al.* [30]. En effet, lors de la falciformation des hématies, la production des radicaux libres entraînerait une lipoperoxydation accrue des molécules membranaires et la synthèse des dérivés inflammatoires plasmatiques chez les sujets drépanocytaires [31,32]. La CRP serait à la fois un marqueur et un activateur de l'inflammation. Elle interagirait avec les cytokines (le TNF, l'interleukine 1 et surtout l'interleukine 6) au niveau de l'endothélium en favorisant le développement de la plaque athéromateuse dont les éléments inflammatoires faciliteraient sa rupture [33,34]. L'IL-6, cytokine majeure de la réaction inflammatoire, représente le précurseur direct de la protéine C réactive. Ce qui pourrait inciter à envisager une corrélation entre la réaction inflammatoire et le taux de cholestérol plasmatique, par le biais de médiateurs ou des effecteurs de la réaction aigüe [34,35].

CONCLUSION

Les données de la présente étude rejoignent celles des autres chercheurs sur la perturbation du métabolisme lipidique chez le drépanocyttaire. L'évaluation de l'influence de la drépanocytose sur le profil lipoprotéiques, le risque athérogène et l'état inflammation représentée par les concentrations sériques du cholestérol total, du cholestérol HDL, du cholestérol LDL, des triglycérides, de la C Réactiv Protéine C et la détermination de l'indice de l'athérogénicité montre des différences significatives entre les sujets drépanocytaires et ceux qui possèdent une hémoglobine normale. En effet, chez les sujets drépanocytaires, les valeurs augmentées de l'indice d'athérogénicité, des triglycérides, de la CRP et la baisse de la concentration du cholestérol HDL expliqueraient un risque athérogène plus élevé. Le dosage de ces marqueurs confirmerait le risque cardiovasculaire, et permettrait ainsi d'introduire le bilan lipidique dans le suivi du patient drépanocyttaire.

Conflit d'intérêt

Aucun

Contribution des Auteurs

Tous les auteurs ont contribué équitablement à la réalisation et la rédaction du manuscrit. Ils ont tous approuvé la version finale du manuscrit

Remerciements

Aux chefs de services des laboratoires de Biochimie UFR Sciences Médicales Abidjan et d'hématologie CHU Cocody.

RÉFÉRENCES

- Zorca S, Freeman L, Hildesheim M, Allen D, Remaley AT, Taylor JG *et al.* Lipid levels in sickle-cell disease associated with haemolytic severity, vascular dysfunction and pulmonary hypertension. *Br J Haematol* 2010; 149(3):436-45
- Lalanne-Mistrih ML, Connes P, Lamarre Y, Lemonne N, Hardy-Dessources MD, Tarer V *et al.* Lipid profiles in French West Indies sickle cell disease cohorts, and their general population. *Lipids Health Dis*. 2018 5;17(1):38
- Alsultan AI, Seif MA, Amin TT, Naboli M, Alsuliman AM. Relationship between oxidative stress, ferritin and insulin resistance in sickle cell disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010;14(6):527-38
- Oztas YE, Sabuncuoglu S, Unal S, Ozgunes H, Ozgunes N. Hypcholesterolemia is associated negatively with hemolysate lipid peroxidation in sickle cell anemia patients. *Clin Exp Med* 2011;11(3):195-8
- Monde AA, Kouamé-Koutouan A, Tiahou GG, Camara CM, Yapo AA, Djessou SP, *et al.* Profil lipoprotéique I, isotopique et risque athérogène dans la drépanocytose en Côte d'Ivoire. *Med Nucl* 2010 ; 34 : 17-21.
- Ould Amar AK, Gibert AP, Darmon O, Besse P, Cenac A, Césaire R. Hémoglobinopathies hétérozygotes AS et risque coronaire. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux* 1999 ; 92 : 1727-32
- Galacteros F. Drépanocytose. *Encyclopédie Orphanet* 2000.Disponible sur www.orpha.net/data/patho/FR/fr-drepanocy.pdf
- Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med* 2008; 359(21):2254-65
- Rahimi Z, Merat A, Haghshenass M, Madani H, Rezaei M, Nagel RL. Plasma lipids in Iranians with sickle cell disease: hypocholesterolemia in sickle cell anemia and increase of HDL-cholesterol in sickle cell trait. *Clin Chim Acta* 2006 ;365(1-2):217-20
- Gueye Tall F, Ndour EHM, Cissé F, Gueye PM, Ndiaye Diallo R, Diatta A, *et al.* Perturbations de paramètres lipidiques au cours de la drépanocytose. *Rev. Cames Santé* 2014 ; 2 (2): 35-41
- Monnet PD, Kane F, Konan-Waidhet D, Akpona S, Kora J, Diafouka F, *et al.* Évaluation du risque athérogène chez le drépanocytaire homozygote. *Bull Soc Path Ex* 1996 ; 89 : 278-81
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma without use of ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18 (6): 499- 502
- McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY *et al.* Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(8):2541-9.
- Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res*. 2006; 98(11):1352-64
- Shores J, Peterson J, VanderJagt D, Glew RH. Reduced cholesterol levels in African-American adults with sickle cell disease. *J Natl Med Assoc*.2003 ;95(9):813-7
- Akinlade KS, Adewale CO, Rahamon SK, Fasola FA, Olaniyi JA, Atere AD. Defective lipid metabolism in sickle cell anaemia subjects in vaso-occlusive crisis. *Niger Med J*. 2014;55(5):428-31.
- VanderJagt DJ, Shores J, Okorodudu A, Okolo SN, Glew RH. Hypcholesterolemia in Nigerian children with sickle cell disease. *J Trop Pediatr*. 2002;48(3):156-61.
- Rahimi Z, Merat A, Haghshenass M, Madani H, Rezaei M, Nagel RL. Plasma lipids in Iranians with sickle cell disease: hypocholesterolemia in sickle cell anemia and increase of HDL-cholesterol in sickle cell trait. *Clin Chim Acta*. 2006; 365(1-2):217-20.
- Belcher JD, Marker PH, Geiger P, Girotti AW, Steinberg MH, Hebbel RP *et al.* Low-density lipoprotein susceptibility to oxidation and cytotoxicity to endothelium in sickle cell anemia. *J Lab Clin Med* 1999;133(6):605-12.
- Diatta A, Cissé F, Guèye TF, Diallo F, Touré F, Sarr G *et al.* Serum lipids and oxidized low density lipoprotein levels in sickle cell disease: Assessment and pathobiological significance. *African Journal of Biochemistry Research* 2014; 8(2):39-42
- Aleluia MM, Da Guarda CC, Santiago RP, Fonseca TC, Neves FI, De Souza RQ *et al.* Association of classical markers and establishment of the dyslipidemic sub-phenotype of sickle cell anemia. *Lipids Health Dis* 2017; 16(1):74.
- Nofer JR, Kehrel B, Fobker M, Levkau B, Assmann G, von Eckardstein A. HDL and arteriosclerosis: beyond reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. 2002; 161(1):1-16
- Seixas MO, Rocha LC, Carvalho MB, Menezes JF, Lyra IM, Nascimento VM *et al.* Levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) among children with steady-state sickle cell disease. *Lipids Health Dis* 2010; 27; 9:91
- Mokondjimobe E, Guie G, Bongo N, Gombet TAR, Elira-Dockekia A, Parra HJ. Profil des lipides plasmatiques chez les drépanocytaires homozygotes et hétérozygotes congolais. *Ann. Univ. M. NGOUABI* 2010; 11 (5): 37-41
- Bhatkulkar P, Khare R, Meshram AW, Dhok A. Status of Oxidative Stress and Lipid Profile in Patients of Sickle Cell Anemia. *Int J Health Sci Res* 2015; 5(3):189-193.
- Samarah F, Srour MA, Dumaidi K. Plasma Lipids and Lipoproteins in Sickle Cell Disease Patients in the Northern West Bank, Palestine. *Biomed Res Int* 2021 ;2021:6640956.
- Hebbel RP, Eaton JW, Balasingam M, Steinberg MH. Spontaneous oxygen radical generation by sickle erythrocytes. *J Clin Invest*. 1982; 70(6):1253-9
- Rice-Evans C, Omorphos SC, Baysal E. Sickle cell membranes and oxidative damage. *Biochem J*. 1986;237(1):265-9.
- 29 .Diallo I; Monnet D; Sangare A; Yapo, AE. Intérêt clinique du dosage de la protéine C-réactive de l'α1-glycoprotéine acide et de la transferrine au cours de la drépanocytose homozygote. *Publications Médicales Africaines* 1993; 26(124): 7-11.
- 30 .Benjamin LJ, Rouaud C. Altérations biochimiques et cellulaires des marqueurs de crise de l'anémie falciforme et des moniteurs thérapeutiques. *Inserm* 1985;141, 451-454.
- Kato GJ, Hsieh M, Machado R, Taylor J 6th, Little J, Butman JA *et al.* Cerebrovascular disease associated with sickle cell pulmonary hypertension. *Am J Hematol* 2006; 81(7):503-10.
- Morris CR. Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:177-85.
- Hyka N, Dayer JM, Modoux C, Kohno T, Edwards CK, Roux-Lombard P *et al.* Apolipoprotein A-I inhibits the

- production of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. *Blood* 2001;97(8):2381-9.
34. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, Heimbürger O, Cederholm T, Girndt M. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* 2005 ; 67(4):1216-33
35. Bentz MH, Magnette J. Hypocholestérolémie au cours de la phase aiguë de la réaction inflammatoire d'origine infectieuse. A propos de 120 cas. *Rev Méd Interne* 1998 ; 19 : 168-72