

*Ecole Nationale de Médecine et de
Pharmacie du Mali*

83-11-28

Année 1983

No 28

**La Drépanocytose : Etat actuel des
Connaissances Concernant la Thérapeutique
et les Perspectives d'Avenir.**

THESE

Présentée et soutenue Publiquement le 1984
devant l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

Par : **Seydou Coulibaly**

Pour Obtenir le Grade de Docteur en Médecine « Diplôme d'Etat »

Examineurs

PRESIDENT :

Professeur Agr Bernard DUFLO

Dr Mamadou Marouf KEITA

MEMBRES :

Dr Ali Nouhoum DIALLO

Dr Eric PICHARD

ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

ANNEE ACADEMIQUE : 1982 - 1983

Directeur Général	: Professeur Aliou BA
Directeur Général Adjoint	: Professeur Bocar SALL
Secrétaire Général	: Monsieur Demba DOUCOURE
Econome	: Monsieur Philippe SAYE
Conseiller Technique	: Professeur Philippe RANQUE

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Oumar SYLLA	: Pharmacie Chimique
-"- Francis MIRANDA	: Biochimie
-"- Michel QUILICI	: Immunologie
-"- Humbert GIONO-BARBER	: Pharmacodynamie
-"- Jacques JOSSELIN	: Biochimie
-"- Alain GERAULT	: Biochimie
-"- Jean Pierre BISSET	: Biophysique
Docteurs MAGNAN	: O.R.L.
-"- Alain DURAND	: Pharmacie Chimique
-"- Jean Pierre REYNIER	: Galénique
-"- Paula GIONO-BARBER	: Anatomie-Physiologie Humaine
Monsieur Mackthar WADE	: Bibliographie

PROFESSEURS RESIDANT A BAMAKO

Professeur	Aliou BA	: Ophtalmologie
-	Bocar SALL	: Orthopédie-Traumatologie-Secourisme
-	Mamadou DEMBELE	: Chirurgie générale
-	Mohamed TOURE	: Pédiatrie
-	Souleymane SANGARE	: Pneumo-Phtisiologie
-	Mamadou KOUMARE	: Pharmacologie-Matière Médicale
-	Mamadou Lamine TRAORE	: Obstétrique-Médecine Légale
-	Aly GUINDO	: Gastro-Entérologie
-	Abdoulaye Ag RHALY	: Médecine Interne
-	Sidi Yaya SIMAGA	: Santé Publique
-	Sinè BAYO	: Histo-Embry-Anatomie Pathologie
-	Abdel Karim KOUMARE	: Anatomie-Chirurgie Générale
-	Bréhima KOUMARE	: Bactériologie
-	Mamadou Koréissi TOURE	: Cardiologie
-	Yaya FOFANA	: Hématologie
-	Philippe RANQUE	: Parasitologie
-	Bernard DUFLO	: Patho.Méd. Thérapeut. Physiologie Hématologie
-	Marc JARRAUD	: Gynécologie-Obstétrique
-	Bouba DIARRA	: Microbiologie
-	Sélikou SANOGO	: Physique
-	Niamanto DIARRA	: Mathématiques
-	Oumar COULIBALY	: Chimie Organique
-	Yéya TOURE	: Biologie Génétique
-	Amadou DIALLO	: Zoologie-Biologie
-	Moussa HARAMA	: Chimie Minérale

...../.....

ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur	Abderhamane Sidèye MAIGA	: Parasitologie
-	Sory Ibrahima KABA	: Santé Publique
-	Moctar DIOP	: Sémiologie Chirurgicale
-	Balla COULIBALY	: Pédiatrie-Médecine du Travail
-	Bénitiéni FOFANA	: Obstétrique
-	Boubacar CISSE	: Dermatologie
-	Boubacar CISSE	: Toxicologie-Hydrologie
-	Souleymane DIA	: Pharmacie Chimique
-	Sanoussi KONATE	: Santé Publique
-	Issa TRAORE	: Radiologie
-	Claude FERRACCI	: Dermatologie-Vénérologie-Léprologie
-	Mme SY Aïssata SOW	: Gynécologie
-	Jean Pierre COUDRAY	: Psychiatrie
-	Mahamane MAIGA	: Néphrologie
-	Abdoul Alassane TOUNE	: Chirurgie Orthopédique Traumatologie
-	Baba KOUMARE	: Psychiatrie
-	Kalilou OUATTARA	: Urologie
-	Amadou DOLO	: Gynéco-Obstétrique
-	Aly DIALLO	: Médecine Interne
-	Mamadou Marouf KEITA	: Pédiatrie
-	Moussa TRAORE	: Neurologie
-	Salif DIAKITE	: Gynécologie

CHARGES DE COURS

Docteur Gérard GAUCHOT	: Microbiologie
- Gérard TRUSCHEL	: Anatomie-Sémiologie Chirurgicale
- Boulkassoum HAIDARA	: Galénique-Diététique
- Saïbou MAIGA	: Galénique
- Jacqueline CISSE	: Biologie
Professeur N'Golo DIARRA	: Botanique-Cryptogamie-Biologie Végétale
- Souleymane TRAORE	: Physiologie générale
Monsieur Cheick Tidiani TANDIA	: Hygiène du Milieu.
Docteur Hamma CISSE	: Chimie Générale
- M.L. DIOMBANA	: Stom-atologie
- Zakaria MAIGA	: Des Gynécologie
- Mamadou K. SARR	: Médecine du Travail
- SAMAKE	: Gynéco-Obstétrique
- Djibril SANGARE	: Chirurgie
- Toumani SIDIBE	: Pédiatrie

JE DEDIE CE TRAVAIL A :

MON PERE

Homme dévoué pour les causes justes, tu as acquis par tes qualités humaines la confiance de ceux qui t'ont connu et approché.

Tu as su me conduire sur le chemin de la patience dans les longs efforts en ayant constamment à l'esprit : avoir un fils est bien, faire de lui un homme dans la vie est mieux.

Puisse ce travail t'assurer de mon soutien filial.

MA MERE

Femme simple, femme de la résignation ; on ne saurait remercier assez une mère.

Ce travail n'est qu'une consécration des sentiments que tu m'a inspiré.

MES ONCLES ET TANTES

Une liste nominative serait très longue. Ce travail est l'aboutissement de plusieurs années d'éducation ; puisse-t-il être le début du soulagement de tant de peines consentis pour moi.

MES FRERES , SOEURS, COUSINS ET COUSINES

Ce travail est votre car grâce à vous je ne me suis jamais senti abandonné même aux moments les plus difficiles de cette carrière scolaire.

C'est le travail qui libère l'homme et rien ne s'obtient sans peine.

Trouvez ici l'expression de mon profond attachement.

MA FEMME

Ta décision a été courageuse en me choisissant comme époux. Ma compagnie exige de toi un esprit de compréhension et surtout de sacrifice car la deuxième demeure de tout médecin digne de ce nom est l'hôpital.

MA BELLE FAMILLE

Merci pour la confiance que tu place en moi en m'acceptant
comme beau fils.

Profond respect.

AUX FAMILLES

Diaratié DEMBELE

Tiéoura FANE

Vous qui avez été mes premiers hôtes lors de mon cycle scolaire,
trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Bougouna SANOGO à Koutiala

Sina COULIBALY Inspect E.F. Koutiala

Dramane COULIBALY -"-

Niangolo KONE en retraite à -"-

PROFONDE GRATITUDE

Feu Mamadou COULIBALY M'Pessoba

Dramane COULIBALY

M'Pessoba

Feu Sotigui COULIBALY Fonfona

Yaya TRAORE

-"-

Feu Bèné KOITA Diondougou(Dioïla)

Almany COULIBALY

-"-

Souleymane COULIBALY M'Pessoba

Merci pour votre Soutien Moral

Famille MAMADOU COULIBALY au Djelibougou Bamako

Tu m'a ebergé pendant toute la durée de mes études médicales. Emu de ce
fait, les mots me manquent pour t'exprimer ma profonde reconnaissance.
Puisse Dieu t'apporté tout le bonheur esconté.

AUX FAMILLES

Drissa COULIBALY ETALERU BKO

Zantigui DIALLO Hôpital Point G

Dagaba SANOGO O.H.V. BKO

Bréhima COULIBALY D.N.U.C. BKO

Souleymane COULIBALY Hotel de l'Amitié

Salia COULIBALY

Zoumana COULIBALY CNREX/BTP

Yacouba DAO à Lafiabougou

Pour ne pas créer de divergence entre mes pensées et mes écrits,
Je me limite à vous assurer de ma profonde reconnaissance

AUX DOCTEURS

Issa	DEGOGA	Mamadou N.	DEMBELE
Zanga	KONE	Chompéré	KONE
Dramane	KONTA	Bréhima B.	SANOGO
Adama S	SANOGO	Mamadou	TRAORE

Merci pour vos conseils d'ainés

A MES AMIS

Lassana	COULIBALY	Pangassy	THERA
Aliou	FOFANA	Dédéou A.	TRAORE
Totégué	DEMBELE	Hamidou	KONATE

Merci pour votre soutien

A MES CONFIERES

Tinzana	COULIBALY	Adama K.	KOITA
Nouhoun	COULIBALY	Noumouzan	DEMBELE
Oumar	DEMBELE	Zépré	COULIBALY
Fatogoma	CISSE	Djénébou	KONE
Nouhoun	ONGOIBA	Boubacar	MARIKO
Daniel	DAKOUO	Yamadou	SIDIBE
		Yousouf	YAKUVE

Courage pour le dur combat de la vie

A tous les collègues internes de l'année 1982 - 1983 particulièrement ceux des services B. DUFLO

Aux Majors COULIBALY, SYLLA, TOGO et tout le personnel des services DUFLO.

Aux Docteurs Hamar A. TRAORE, Ibrahima I. MAIGA pour leur encadrement efficace et leur franche collaboration.

A Mr. BAGAYOKO A. au Laboratoire I'E.N.M.P., à la Direction, au corps professoral et à tous les étudiants de l'E.N.M.P.

COURAGE

5
2

(5)

/-)AUX MEMBRES DE MON JURY

/-)U PRÉSIDENT DU JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERNARD DUFLO

C'est pour nous un grand honneur et un reconfort inestimable qu'un grand homme de la science comme vous soit notre maître de thèse et président de ce jury.

Nous ne saurions vous remercier assez des immenses sacrifices que vous avez consenti pour le peuple Malien, et en particulier vos proches collaborateurs.

La profondeur de vos connaissances, les qualités humaines qui vous animent nous font garder de vous le souvenir d'un grand maître.

Puisse ce travail être pour vous le reflet de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ALI NOUHOUN DIALLO

Nous sommes heureux de vous compter parmi les membres de ce jury. L'enseignement que vous dispensez, votre franche collaboration en clinique font que vous bénéficiez de notre admiration.

Soyez assuré de notre grande sympathie.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAMADOU MAROUF KEITA

Vos connaissances et pratiques en Pédiatrie, associées à votre grand dévouement pour les malades font de vous un exemple à suivre.

Merci pour votre encadrement pendant nos stages

... / ...

A MONSIEUR LE DOCTEUR ERIC PICHARD

L'abord facile qui vous caractérise est un élément de mise en confiance votre disponibilité constante assure tout le plaisir qu'on éprouve à travailler avec vous.

L'aide si précieuse de votre part à la réalisation de cette thèse m'impose admiration et respect pour vous.

S O M M A I R E

	<u>Pages</u>
Introduction INTRODUCTION	1
<u>CHAPITRE I</u>	
Bases physiopathologiques concernant les points d'impact des différentes drogues	3
<u>CHAPITRE II</u>	
Moyens d'appréciation expérimentale et clinique de l'action des drogues in vitro et in vivo au cours de la drépanocytose	6
<u>CHAPITRE III</u>	
<u>Classification des Différentes Drogues</u>	
Schéma général	10
A) Médicaments actifs sur le globule rouge:	
1°) Sur l'hémoglobine	12
2°) Sur la membrane cellulaire	17
B) Médicaments actifs sur la microcirculation....	23
C) Autres mécanismes d'action complexe	26
D) Autres médications	27
<u>CHAPITRE IV</u>	
Perspectives thérapeutiques & l'avenir	29
<u>CHAPITRE V</u>	
Présentation d'un exemple de protocole d'essai thérapeutique sur la Pentoxifylline (Torental®) à DAMAKO..	32
CONCLUSION GÉNÉRALE	39
BIBLIOGRAPHIE	41

INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie fréquente en Afrique, en particulier au Mali où son incidence y est d'environ 0,7% pour l'hémoglobine SS ; 1,6% pour l'hémoglobine SC, 13,5% pour AS en milieu hospitalier à Bamako (53).

C'est une maladie invalidante car les malades sont soumis à nombreux traumatismes depuis le jeune âge : crises douloureuses, hospitalisations multiples, injections.

Le drépanocytaire se sent limité, ne pouvant réaliser les mêmes performances sportives et scolaires que ses camarades. Ceci entraîne un sentiment de frustration et d'injustice sociale.

C'est un véritable fardeau pour sa famille d'un part et pour l'économie nationale d'autre part du fait du coût des médicaments et des analyses biologiques ; du coût des hospitalisations en cas de crises qui entraînent un absentéisme chez le malade et ses parents.

Beaucoup de recherches ont été consacrées à la physiopathologie, la clinique et la thérapeutique de cette maladie. Ce pendant le traitement reste décevant.

De nombreuses molécules sont proposées aux thérapeutes chaque année sur des bases expérimentales peu solides. En général après quelques temps d'enthousiasme ces thérapeutiques sont abandonnées sans qu'on puisse toujours faire la preuve de leur efficacité.

Parmi ces drogues les unes agissent sur les globules rouges ou la microcirculation pour empêcher ou prévenir les crises vasocclusives,

d'autres sont utilisées comme antalgiques , antiinflammatoires, antiinfectieux au cours ou au décours des crises aiguës.

Nous nous intéressons à la première classe de drogues qui seules présentent une action sur le mécanisme même de la falciformation ; les autres n'étant que des médicaments symptomatiques.

La plupart de ces médicaments ont été testés au cours de la drépanocytose homozygote SS ou du double hétérozygotisme SC qui par leur fréquence et leur gravité justifient seuls des thérapeutiques coûteuses et prolongées.

Nous insistons sur l'action d'un médicament nouveau: la Pentoxifylline (Torental[®]) agissant sur la plasticité du globule rouge, déjà expérimentée en clinique en Afrique de l'Ouest et souvent présentée abusivement comme " le traitement " de la drépanocytose.

Comme exemple de démarche à adopter devant une nouvelles thérapeutique potentielle de la drépanocytose, nous détaillons un protocole testant à Bamako l'efficacité de la Pentoxifylline.

C H A P I T R E I

BASIS PHYSIOPATHOLOGIQUES CONCERNANT LES POINTS D'IMPACT DES DIFFERENTES
THERAPEUTIQUES

La drépanocytose SS est caractérisée par le remplacement de la glutamine par la valine en position 6 sur la chaîne β de l'hémoglobine; celle-ci étant normalement formée chez l'adulte par l'hémoglobine A1 structure tétramérique comportant deux chaînes de globine α de 141 acides aminés et deux chaînes de globine β de 146 acides aminés.

Chaque sous unité de globine est liée à une copule hémique comportant un atome de fer captant l'oxygène.

La transmission de cette anomalie est génétique. C'est une maladie à transmission autosomique dominante. L'erreur génétique siège au niveau du codon du chromosome 11 qui commande la synthèse des chaînes β . Il y a remplacement de la séquence G.A.G par G.U.G au niveau des bases de ce codon.

Dans le cas de l'homozygotisme la majeure partie de l'hémoglobine du globule rouge sera constituée de cette hémoglobine S.

Cette simple anomalie portant sur un seul acide aminé va entraîner une modification de la structure des tétramères d'hémoglobine qui vont polymériser entre eux d'où gélification de l'hémoglobine S désoxygénée, insoluble, et falciformation. Seule la désoxyhémoglobine S polymérise ainsi.

L'affinité pour l'oxygène de l'hémoglobine S est inférieure à celle de l'hémoglobine normale favorisant le mécanisme de gélification de la désoxyhémoglobine S.

L'hypoxie, le froid, l'acidose sont aussi des facteurs favorisant cette gélification.

La membrane du drépanocyte ne semble pas initialement différente de celle du globule rouge normal comme le montrent les expériences

de transfert d'hémoglobine normale A_1 ($\alpha_1\beta_2$) dans un drépanocyte dépourvu d'hémoglobine S : il n'y a plus alors de falciformation même dans les conditions habituelles la favorisant. Mais secondairement de multiples falciformations et défalciformations peuvent altérer la membrane du globule rouge.

L'interférence avec une hémoglobine anormale S entraînerait aussi une perte de la plasticité du globule rouge, des modifications de la perméabilité de la membrane aux ions en particulier au calcium dont le taux globulaire est augmenté.

D'autres part l'existence de globules rouges irréversiblement en faucilles à cependant fait suspecter une anomalie de la membrane d'une fraction de la population de globules rouges dès leur formation médullaire (24).

Les chercheurs ont été amenés à tenter d'intervenir par des drogues à 2 niveaux :

- Sur la conformation des molécules d'hémoglobine S par des drogues modifiant les liaisons entre ces molécules (liaisons hydrogènes, hydrophobes, électrostatiques). Ceci aboutissant à un blocage de la polymérisation de la désoxyhémoglobine S en un gel, ou à l'augmentation de l'affinité pour l'oxygène et à l'augmentation de la solubilité de cette hémoglobine S.

- Sur la membrane globulaire par des drogues restituant une plasticité normale au globule rouge.

L'amélioration de la microcirculation, essentiellement par les vasodilatateurs, permet une meilleure filtration des drépanocytes dont la déformabilité est diminuée, évitant ainsi le ralentissement des globules rouges au niveau de la microcirculation et donc leur temps d'exposition à l'hypoxie ou à l'acidose, facteurs aggravant la falciformation.

Au cours des crises vasoocclusives ces drogues auront donc pour effet de diminuer le cercle vicieux : Falciformation - diminution de la filtration globulaire au niveau de la microcirculation - thrombose - hypoxie et acidose - Falciformation.

Le rôle de l'augmentation de l'agréation des plaquettes a été évoqué comme mécanisme initiateur des microthromboses, mais elle semble plus tôt secondaire à l'occlusion vasculaire par les drepanocytes. Néanmoins les antiagrégants plaquettaires ont été utilisés non seulement dans le traitement des crises aiguës mais aussi en prévention de ces crises (24).

CHAPITRE II

MOYENS D'APPRECIATION EXPERIMENTALE ET CLINIQUE DE L'ACTION DES DROGUES
IN VITRO ET IN VIVO AU COURS DE LA DREPANOCYTOSE

A) IN VITRO :

Differents tests étudient les propriétés physico-chimiques du globule rouge drepanocytaire en présence et en l'absence du produit à tester. Ceci permet de quantifier leurs actions sur la gélification de l'hémoglobine, la dégelification, l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, la falciformation, la viscosité sanguine et la plasticité du globule rouge.

Il s'agit de :

- Test de falciformation d'Emmel (30)
- Test de réduction par les corps reducteurs(bisulfite)
- Electrophorèse de l'hémoglobine ou de ses sous unités
- Test de gélification ou de dégelification de la désoxyhémoglobine S avec mesure de l'affinité pour l'oxygène et étude de la relation entre cette affinité et la gélification
- Mesure de la concentration minimale de désoxyhémoglobine S entraînant une gélification
- Mesure de la solubilité de la désoxyhémoglobine
- Mesure de la cinétique du mécanisme de gélification
- Centrifugation à vitesse lente (73)
- Etude de la fragilité osmotique
- Etude de la filtration des globules rouges à travers des pores calibrés (1 ; 21) ou mesure de la viscosité du sang total (21)
- Observation microcinématographique des drépanocytes perfusés dans les capillaires de rat permettant d'apprécier les mécanismes de stase.(24)

globalement la plupart des drogues sont utilisées par voie parentérale pour le traitement des crises aiguës vasocclusives et per^os en prophylaxie des crises.

- L'appréciation de l'efficacité d'une drogue est subjective, ne reposant que sur des notions d'intensité des douleurs ou des fluxions, sur la durée d'hospitalisation et la fréquence des crises. Tous ces critères étant variables d'un malade à l'autre, d'une équipe médicale à une autre.

- Une confusion est souvent faite entre l'effet préventif (espacement des crises) et l'effet curatif (diminution de la durée et de l'intensité des crises) des drogues.

Le fait qu'une drogue soit active pour améliorer les crises aiguës vasocclusives n'a pas pour corollaire une action favorable en prophylaxie de ces crises.

CHAPITRE III

CLASSIFICATION DES DIFFÉRENTES DROGUES

Nous adoptons ici une classification suivant le point d'action des drogues.

SCHEMA GENERAL

A) MEDICAMENTS ACTIFS SUR LE GLOBULE ROUGE

1°) Action sur l'hémoglobine

- Par liaison aux chaînes d'hémoglobine S, diminution de la gélification et/ou augmentation de l'affinité pour l'oxygène :

Agents non Covalents

Urée

Acide aminés aromatiques

Oligopeptides à groupement hydrophobes

Agents Covalents

Cyanates

Glyceraldehyde

Dis-fumarate

Cystamine

- Par dilution de l'hémoglobine S par augmentation du volume globulaire :

Hyponatrémie

- Par stimulation de l'hémoglobine foetale à concentration constante d'hémoglobine globulaire entraînant une augmentation de la solubilité de la d²soxyhémoglobine S .

Medroxyprogesterone

5-Azacytidine

- Augmentation du rapport Hémoglobine normale : Transfusion
Hémoglobine S

2°) Action sur la Membrane Globulaire

- a) Cétiedil
- b) Zinc
- c) Piracétam
- d) Vitamine E
- e) Meclofenoxate
- f) Pentoxifylline

D) MEDICAMENTS ACTIFS SUR LA MICROCIRCULATION

Vasodilatateurs

Dérivés de l'ergot de seigle

- 1°) Hydergine[®]
- 2°) Pervincamine[®]

S'ajoutent :

- 3°) Plasma frais congelé
- 4°) Cétiedil
- 5°) Lucidril[®]
- 6°) Isoxsuprine

C) AUTRES MECANISMES D'ACTION COMPLEXE

Antigregants Plaquettaires et Agents Diminuant la Viscosité

Sanguine

- 1°) Aspirine[®]
- 2°) Isoxsuprine
- 3°) Piracetam
- 4°) Dextrans

D) AUTRES MEDICAMENTS SYMPTOMATIQUES

- 1°) Antalgiques
- 2°) Antibiotiques

- 3°) Antinflammatoires
- 4°) Transfusion
- 5°) Oxygenothérapie
- 6°) Vaccinations
- 7°) Prophylaxie antipalustre et déparasitage périodique

A) MEDICAMENTS ACTIFS SUR LE GLOBULE ROUGE

1°) Action sur l'hémoglobine

a) L'URÉE

C'est un agent non covalent inhibant les interactions hydrophobes des chaînes de désoxyhémoglobine S et donc diminuant la gélification (52). Cette action nécessite de fortes doses.

Malbadian (57), dans une étude non randomisée, sur 13 patients perfusés par l'urée dans du serum glucosé, observe une diminution de la durée des crises aiguës et une réversibilité de la falciformation.

Le traitement est maintenu jusqu'à disparition des douleurs.

Pour Brewer (16) l'urée en intraveineuse ne semble pas diminuer l'intensité des crises douloureuses lors d'une étude multicentrique en double aveugle coordonnée par l'Institut National de santé Américain. Aucun effet curatif ne fut retrouvé.

L'urée a aussi été utilisée sans succès per os et à petites doses par GAIL et ses collaborateurs (33) à titre préventif.

Lors de cette étude contrôlée, chez des malades non hospitalisés, il n'y a pas de réduction de la fréquence des crises.

Le principal effet secondaire lors de l'administration de fortes doses intraveineuse est l'apparition d'une hyperdiurèse avec déshydratation.

D'autres agents non covalents agissant de la même manière sur les liaisons intermoléculaires de l'hémoglobine ont été essayés in vitro, comme les acides aminés aromatiques et les oligopeptides à groupement hydrophobes.

b) LES CYANATES

Le cyanate de potassium se fixe de façon covalente sur l'hémoglobine (en particulier sur la valine en α_1) et augmente l'affinité de celle-ci pour l'oxygène.

Pour Nigen et collaborateurs (61) il diminue la gélification de l'hémoglobine mais l'action sur l'affinité pour l'oxygène semble prépondérante sur l'interférence stéréochimique des groupes carbamyl qui diminue la gélification.

Per os, en expérimentation humaine, son efficacité sur les crises aiguës est contestée : mise en évidence par Gillette et collaborateurs (34) elle est niée par Harkness et Roth (39).

De plus si, in vitro, les cyanates se fixent préférenciellement sur l'hémoglobine, in vivo ils se fixent aussi au niveau des nerfs périphériques et au niveau du cristallin entraînant à la longue des neuropathies et des cataractes.

Cette toxicité a poussé certains auteurs à utiliser la dialyse de l'excédant de cyanate ou mieux le traitement extracorporel des globules rouges par les cyanates et leur reinjection dans la circulation : dans un appareil dérivé du "rein artificiel" le sang est mis en contact avec les cyanates dans une chambre spéciale ; le produit en excès est dialysé et les globules rouges sont reinjectés (46) (51). Cette

méthode est sans effet sur les crises aiguës pour Langer (46) mais efficace pour Diederich (27). Son coût élevé limite son emploi.

D'autres agents covalents comme le glyceraldéhyde, le bis-fumarate ou la cystamine sont expérimentés in vitro.

c) L'HYPONATREMIE

L'hyponatremie artificiellement induite permet une dilution du milieu intraglobulaire et une diminution de la concentration en hémoglobine S. Elle diminue l'importance de la falciformation pour des pressions partielles en oxygène basses.

In vivo Rosa et ses collaborateurs (66) obtiennent ainsi une diminution du nombre de crises chez trois patients. Ils utilisent un dérivé de la vasopressine associé à une restriction sodée et une augmentation des apports hydriques.

L'importance de l'hyponatremie nécessaire (120 mmol/l), ses conséquences neurologiques et l'astreinte à un régime désodé sévère et au long cours expliquent pour Leary et ses collaborateurs (48) les échecs de cette méthode préventive chez leurs quatre patients.

d) STIMULATION DE LA PRODUCTION D'HEMOGLOBINE FOETALE

L'augmentation du taux globulaire en hémoglobine foetale ($\alpha_2 \delta_2$) diminue la gelification de la désoxyhémoglobine S.

Ce mécanisme a bien été mise en évidence au cours des thalassodrépanocytose et il explique que selon le taux d'hémoglobine F les crises aient une intensité et une fréquence variable d'un drépanocytaire à un autre.

La stimulation de la production d'hémoglobine foetale a été tenté par l'acétate de medroxyprogesterone (Depoprovera[®]) utilisé en prévention des crises à la Jamaïque par DE Ceulaer et collaborateurs (26).

Ils observent une diminution du nombre des crises et expliquent la di-

minution de la falciformation et de l'hémolyse soit par :

- une augmentation de l'hémoglobine F ou
- un effet stabilisant de la membrane globulaire

LA 5 - AZACYTIDINE : est une analogue de la cystidine. Lorsqu'elle est donnée à des cellules en culture, elle est incorporée à la place de celle-ci dans l'ADN nouvellement formé.

Cet ADN est remarquable car il porte peu de groupe méthyl. Il arrive que des gènes reprimés deviennent actifs (47).

Les chercheurs du " Cancer Research Center " de Seattle ont testé ce produit chez le babouin ; il a entraîné une production d'hémoglobine foetale.

Les chercheurs du " National Institute of Health" (NIH) ont essayé le produit chez l'homme (thalassémiques et drépanocytaires sévères). Les doses utilisées sont très inférieures à celles utilisées dans les leucémies. L'expérimentation publiée fait état d'excellents résultats(47).

Un groupe de chercheurs de "l'hôpital de John Hopkins" a essayé la 5-azacytidine sur un patient atteint de drépanocytose. Ces chercheurs ont constaté une relation inversement proportionnelle entre l'hémoglobine foetale et l'hémoglobine pathologique.

Le mécanisme d'action de cette drogue est encore obscur (agit-il sur les groupes méthyls ou par autre processus ?) (47) - Toutefois cette drogue n'est pas aujourd'hui utilisable dans cette application car toxique aux doses employées dans le traitement des cancers et cancerogène chez l'animal. Elle pourrait être dangereuse à long terme même à faibles doses (47).

- Ektacytométrie selon Bessis (11). Ce test repose sur la déformation de l'image de la diffraction d'un faisceau laser passant au travers d'un film de globules rouges disposés entre 2 cylindres d'un viscosimètre.

Au repos on obtient une image de diffraction circulaire dont le diamètre est inversement proportionnel au diamètre moyen des érythrocytes.

Lors de la rotation, les globules rouges normaux soumis à des forces de cisaillement s'allongent et l'image devient elliptique.

En étudiant dans les mêmes conditions du sang de drépanocytose homozygote où il existe spontanément 15 à 20% de drépanocytes irréversibles, on obtient une image de diffraction cruciforme, formée de 2 ellipses, l'une verticale l'autre horizontale.

Par centrifugation il est possible de séparer les 2 populations = normale et drépanocytaire.

On obtient :

Une ellipse verticale correspondant aux globules rouges normalement déformables, et

Une ellipse horizontale correspondant aux drépanocytes

- Rhéoscopie : Selon Schmid (69). L'appareil (rhéoscope) comporte un viscosimètre dont les 2 éléments concentriques, mobiles tournent en sens inverse et sur lequel est adapté un microscope à contrast de phase.

Dans un tel système les globules rouges deviennent des ellipsoïdes dont le grand diamètre se dispose parallèlement à la direction du flux. Les drépanocytes à l'inverse s'orientent perpendiculairement à la direction du courant et tournent sur eux-mêmes autour de leur grand axe.

L'utilisation combinée de ces 2 techniques a permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques des accidents vasculaires observés au cours de la drépanocytose homozygote.

Ainsi la forme très particulière des drépanocytes irréversibles détermine leur orientation perpendiculaire au sens du courant, expliquant leur arrêt fréquent au niveau des subdivisions de la microcirculation, cause des crises vasoocclusives. (121)

B) IN VIVO :

D'une part ont été utilisées des drogues normalement destinées à d'autres maladies que la drépanocytose. Souvent ce n'est qu'empiriquement, devant leurs propriétés vasodilatatrices, antigrégantes plaquettaires ou améliorant la plasticité du globule rouge, qu'elles ont été utilisées dans la drépanocytose.

D'autre part la démarche a été plus scientifique : à partir de la compréhension du mécanisme physiopathologique de la falciformation des molécules interférant avec ces mécanismes ont été essayées in vitro puis chez l'homme.

Dans un premier temps l'expérimentation humaine n'a porté que sur quelques cas non randomisés.

Dans un deuxième temps devant la possibilité d'une action favorable sur des cas isolés, des études randomisées ont été entreprises.

Il faut noter que, fréquemment, les premiers espoirs nés à propos de quelques cas ont été déçus lors des études sur de larges séries où, d'ailleurs, les effets secondaires de ces drogues apparaissent et limitent leur emploi.

Ces études sont difficilement comparables pour une drogue donnée car :

- Elles intéressent des populations drépanocytaires différentes
- L'importance des groupes étudiés est très variable
- Les doses d'un même produit utilisé sont très variables d'un auteur à l'autre, pouvant différer d'une proportion de 100 à cent.
- Les voies d'administration diffèrent selon les auteurs ; mais

Quand aux manipulations génétiques visant soit à faire synthétiser de l'hémoglobine normale par les érythroblastes soit à déréguler la synthèse de l'hémoglobine A₂ ou de l'hémoglobine foetale elles ne sont actuellement que des perspectives d'avenir.

e) LES TRANSFUSIONS

Outre leur utilisation classique au cours des crises aplastiques, au cours des séquestrations spléniques aiguës, en prophylaxie avant les opérations chirurgicales ou l'accouchement, elles ont été préconisées lors des crises aiguës et des accidents vasculaires cérébraux car l'augmentation du taux d'hémoglobine normale améliore les manifestations cliniques de la drépanocytose.

Le principal obstacle à l'utilisation des transfusions en prophylaxie au long cours est le risque d'iso-immunisation, de transmission d'hépatites et d'hémochromatose.

L'augmentation de la masse globulaire équivalent à des transfusions a été essayée sans succès en stimulant l'érythropoïèse par des sels de cobalt ou des anabolisants.

Les essais d'alcalinisation du serum, d'augmentation du taux d'oxyhémoglobine par l'oxygène hyperbare ou de formation de carbo-
monoxyhémoglobine n'ont pas été concluants bien que par ces méthodes il soit possible de réduire la gélification de l'hémoglobine S.

2°) Action sur la Membrane Globulaire

a) LE CETIEDIL (Stratène [®])

Il est utilisé habituellement dans l'arterite et les syndromes de Raynaud.

Il est sédatif, relache les fibres musculaires lisses, c'est un anti-agregant plaquettaire et il diminue la viscosité sanguine.

In vitro Benjamin (9) montre que le cétiedil augmente la filtrabilité des drépanocytes sans modifier la gélification ni l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Il évoque une action du cétiedil sur la membrane globulaire.

Cabannes (19) démontre que le cétiedil augmente le temps de gélification, diminue la falciformation et la viscosité sanguine par action sur la membrane du globule rouge.

Berkowitz (10) objective une diminution de la perméabilité au potassium évitant la perte cellulaire de ce cation provoquée par l'afflux de calcium intraérythrocytaire, la dilution de l'hémoglobine augmentant la résistance globulaire à la falciformation.

Cet effet sur la membrane globulaire, évoqué aussi par ASAKURA (5) est confirmé par SCHMIDT (70) qui observe un afflux cellulaire d'eau et de sodium et une dilution de l'hémoglobine érythrocytaire.

In vivo Cabannes et ses collaborateurs (18) ont montré, au cours d'une étude en double aveugle, un effet favorable du cétiedil par voie parentérale sur l'intensité et la durée des crises aiguës.

b) LE ZINC

Une carence en zinc a été observée au cours de la drépanocytose. L'apport oral de zinc a permis à Brewer (15) de diminuer le nombre de crises dans une série de dix cas non contrôlés.

Mais la nécessité d'une prise de 25 mg de zinc toutes les quatre heures limite cette thérapeutique.

L'aspirine³ en déplaçant le zinc lié aux protéines sériques permettrait d'obtenir une zincémie plus efficace.

Le zinc stabilise la membrane globulaire en s'opposant à l'effet d'un excès de calcium sur la membrane. On observe une diminution du compte d'irréversibilité des drépanocytes.

c) LE PIRACETAM

Le 2-pyrrolidone acétamide est habituellement utilisé comme psychotrope.

Il a une action sur la plasticité globulaire.

In vitro, pour DE Araujo (25) ce produit empêche la falciformation et peut, par son pouvoir oxygénant restituer une forme normale aux drépanocytes.

Pour Franklin (32) ces actions ne sont observées qu'à des doses cent fois supérieures à celles utilisées en thérapeutique.

Nalbadian (56) met en évidence une activité antiagregante plaquettaire de même que Bick (12) pour qui le Piracetam augmente la déformabilité des érythrocytes mais ne modifie pas la courbe de dissociation de l'hémoglobine. Par contre Costa et ses collaborateurs (22) ne trouvent aucune action notable du Piracetam sur les globules rouges.

In vivo sur de petites séries DE ARAUJO (25) observe une diminution de la durée des crises aiguës corrélée à une diminution du ~~taux~~ ^{taux} de drépanocytés.

Un effet préventif est observé par DE ARAUJO (25) ou Skondia et Bick (72).

d) VITAMINE E

Une diminution de la vitamine E a été mise en évidence au cours de la drépanocytose par Natta et ses collaborateurs (58).

Pour ces auteurs l'administration de vitamine E diminue le compte d'irréversibilité des cellules falciformées et améliore le taux d'hémoglobine. La vitamine E stabiliserait la membrane globulaire.

e) LE CHLORHYDRATE DE MECLOFENOXATE : (LUCIDRIL[®])

Il est habituellement utilisé comme vasodilatateur cérébral pour ses propriétés vasodilatatrices.

Il diminue aussi la consommation en oxygène de l'organisme, limitant l'acidose métabolique et il a des effets stabilisants des membranes.

Il augmente donc la résistance globulaire.

Il est doué de propriétés antistress.

Ce produit a été utilisé in vivo par Le BRAS et ses collaborateurs (49) qui observent une diminution de l'intensité des manifestations douloureuses chez Vingt Cinq de leurs Trente Six malades.

f) LA PENTOXIFYLLINE : (Torental[®])

Elle est utilisée surtout dans le traitement de l'arterite, et de l'insuffisance vasculaire cérébrale à cause de son action sur la déformabilité du globule rouge.

§ PHARMACOLOGIE :

La Pentoxifylline est une molécule de la série des bases xanthiques.

Elle appartient à la famille des trialkylxanthique puisque des radicaux sont ajoutés en position 1,3 et 7.

Après administration de 200 mg de Pentoxifylline en solution les concentrations sanguines maximales sont obtenues après 15 minutes.

La Pentoxifylline n'est pas liée aux protéines plasmatiques. Elle est dégradée en plusieurs métabolites qui sont éliminés à 95% par voie urinaire.

Per os, elle a une libération prolongée

Une accumulation de métabolites est possible en cas d'insuffisance rénale.

* MODE D'ACTION

Il est vraisemblablement complexe et n'est pas encore connu parfaitement.

D'une somme d'expériences on peut tirer les faits suivants:

- La Pentoxifylline augmente l'ATP Erythrocytaire

STEFANOVICH (74), HENSEL (42), BUCHANAN (17), VIGNERON et STOLTZ (75) ont étudié le taux d'ATP in vitro et in vivo.

Il ressort qu'in vitro, sous l'action de la Pentoxifylline, le taux d'ATP et de nucléotides adényliques totaux augmentent de façon statistiquement significative de même que le rapport ATP/ADP.

In vivo on observe une situation identique dans les expériences effectuées avec 25 mg/kg de Pentoxifylline.

- La Pentoxifylline a une Action sur la 2, 3 DPG

LE DEVEHAT et ses collaborateurs (50) lors d'études chez des diabétiques ont montré que sous Pentoxifylline on observe une augmentation du taux de 2, 3 DPG devenant significatif au 4^e jour du traitement.

- La Pentoxifylline Inhibe les Phosphodiesterases

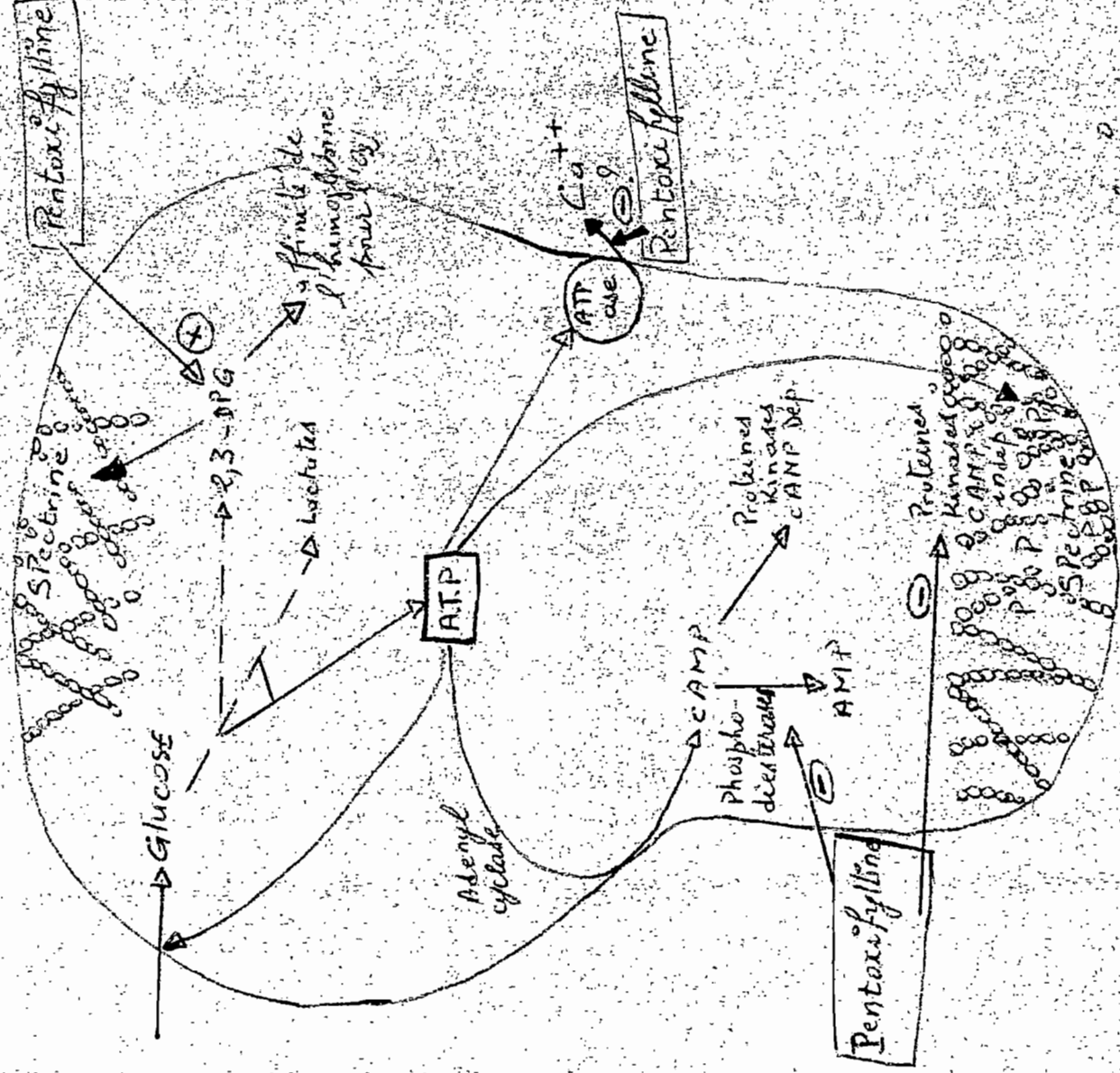
Cette action a été mise en évidence par FAVARD P. et DOUGET J. (31) dans leurs travaux.

- Action de la Pentoxifylline sur les Proteines Kinases

Le Professeur BOIVIN et son équipe (13) ont montré que la Pentoxifylline inhibe l'action des protéines Kinases CAMP indépendantes mais non celle des protéines Kinases CAMP dépendantes.

- Des mesures in vitro faites sur certaines préparations cellulaires ont montré que la Pentoxifylline nécessite la présence du ^{calcium} ~~calcium~~ extracellulaire pour agir (43).

Une action sur les courants calciques et les protéines responsables de



Resume des actions cellulaires de la Pentoxifylline

la médiation intracellulaire de l'effet du calcium est donc une voie intéressante de recherche puisque le calcium joue un rôle essentiel dans la déformabilité.

SEIFFGE et KIESEWETTER (71) montrent que l'adjonction de Pentoxifylline dans un milieu d'incubation (milieu hyperconcentré en calcium) entraîne une normalisation de la déformabilité des globules rouges.

D'autres expériences *in vitro* montrent que la Pentoxifylline augmente le temps de gélification de l'hémoglobine chez le sujet drépanocytaire (68). GRIGELOT (37) a comparé la déformabilité des érythrocytes sur des filtres de 5 mm chez six sujets sains sous Pentoxifylline ou non : la Pentoxifylline améliore la filtration

VIGNERON et STOLTZ (75) affirment que la Pentoxifylline diminue la pression de passage et augmente la déformabilité des hématies lors d'une étude sur des filtres millipores de 5 à 8 mm.

AMERUS (1) met en évidence une augmentation statistiquement significative de la déformabilité érythrocytaire sous l'action de la Pentoxifylline chez des sujets drépanocytaires homozygotes et hétérozygotes. Le traitement par Pentoxifylline normalise la déformabilité érythrocytaire qui est diminuée chez des malades atteints d'artériopathies des membres inférieurs ou d'accident vasculaire cérébral (38).

IN VIVO : BARBOTH, en 1979 à Libreville (6) dans une étude ouverte, non randomisée sur 22 drépanocytaires homozygotes souligne l'intérêt des résultats prometteurs dans le traitement et la prophylaxie des crises. Il montre aussi une excellente tolérance de la Pentoxifylline chez le sujet jeune.

Le même auteur dans une étude en double aveugle non randomisée, au Niger, en 1980 (6) sur 41 malades ambulatoires observe un espacement des crises drépanocytaires.

L'action de la Pentoxifylline sur la crise drépanocytaire a été appréciée par M'DENSA en 1983 (55) : il s'agit d'une étude simple, non randomisée, dont les critères d'appréciation de l'efficacité portent sur la sévérité des douleurs, l'hématocrite et la survenue d'effets indésirables. Cet auteur conclut à une action favorable de la Pentoxifylline sur la déformabilité du globule rouge chez ses 12 drépanocytaires homozygotes.

Suivis régulièrement en consultation spécialisée sous Pentoxifylline, ces malades ont eu une réduction du nombre de leurs crises sur une période de 3 mois.

NGANDU-KABEYA en 1983 (59), a expérimenté la Pentoxifylline dans la crise drépanocytaire sur 12 sujets homozygotes. Cette étude simple non randomisée avait pour critères d'évaluation l'étendue et l'intensité des douleurs.

Cet auteur a des résultats plus rapides et plus constants qu'avec les médicaments utilisés jusqu'à présent.

En prophylaxie il observe une diminution du nombre des crises lors de son étude.

Dans une étude sur 150 drépanocytaires (homozygotes, double hétérozygotes, betathalassodrépanocytaires) dont 70 présentaient une crise aigue, SANGARE A. en 1978 (60) apprécie l'efficacité de la Pentoxifylline sur l'intensité, l'étendue et la durée des crises.

Il s'agit d'une étude simple non randomisée de laquelle il ressort que le Torental[®] a donné " les meilleurs résultats " dans le traitement des crises drépanocytaires aigues.

Cet auteur soutient avoir des résultats satisfaisant sur la durée de remission des crises.

B) ACTION SUR LA MICROCIRCULATION : Les Vasodilatateurs Arterioloaires

1°) L'HYDERGINE [®]

C'est un dérivé de l'ergot de seigle. Elle est formée par l'association de déhydroergococcine, dihydroergocryptine et dihydroergocristine. Elle est modératrice des centres neurovégétatifs de commande du tonus vasculaire, activatrice - adrénosympholytique vasculaire, elle a une activité cérébrale métabolique (20).

Elle agit sur l'agrégat intravasculaire avec diminution de la viscosité sanguine et lyse plaquettaire.

Elle est surtout utilisée pour ses propriétés vasodilatatrices et elle améliore l'oxygénation dans l'insuffisance vasculaire cérébrale. Elle a été proposée au cours de la drépanocytose (7).

In vitro ROTH et ses collaborateurs (67) affirment dans leur travaux que l'hyderginé [®] et les dérivés vincaminiques ne présentent pas de propriétés antifalciformantes, cette action avait été argumentée par CABANNES sur une série d'expériences.

In vivo ANCELLE et ses collaborateurs en 1975, à YAOUNDE (3) sur 46 malades drépanocytaires (homozygotes (27 sujets) hétérozygotes (17 sujets) montrent dans une étude simple non-randomisée l'action favorable de l'Hyderginé [®] dans le traitement des crises douloureuses ostéoarticulaires. Ce résultat est confirmé par une étude multicentrique en double aveugle en Afrique Francophone sur 34 enfants drépanocytaires (homozygotes et double hétérozygotes SC). Cette étude menée par BEGUE (8) en 1981, avait pour critère d'appréciation la diminution de la durée des crises douloureuses.

Dans une étude simple non randomisée sur 31 malades, DUCLOUX M. et ses collaborateurs (20) apprécient l'effet du produit en ayant

pour critère d'efficacité la disparition des douleurs.

GOASGEN et ses collaborateurs (35) en 1972, objectivent le rôle bénéfique de l'Hydergine[®] dans les manifestations aiguës ostéoarticulaires des hémoglobinopathies au cours d'une étude simple non randomisée.

N'KOULOU H. (62) en 1975 approuve l'utilisation de l'Hydergine dans la crise douloureuse drépanocytaire.

En traitement prophylactique CUISINIER et ses collaborateurs (23) en 1975 sur 28 malades suivis en consultation externe parlent d'une " action prophylactique " de l'Hydergine sur les algies drépanocytaires.

DUCLoux et ses collaborateurs (29) en 1975 sur 28 malades drépanocytaires étudient le gain entre le nombre théorique des rechutes chez des malades connues depuis de longue date et le nombre réel de celles-ci sous traitement prophylactique par l'Hydergine[®].

LABEGORRE et ses collaborateurs (45) en 1971 ont suivie en externe selon un protocole simple non randomisé, 80 malades. Le recul fut de 4 à 12 mois pendant lequel il n'y eut pas de rechutes.

N'KOULOU H. (62) en 1975 fait une étude simple non randomisée sur 46 enfants drépanocytaires repartis au hasard en 2 groupes à raison de 3 enfants traités par l'Hydergine pour un enfant témoin. Le critère d'efficacité était la diminution de la fréquence des crises. Cet auteur affirme avoir une différence hautement significative entre les 2 groupes d'enfants.

2°) LA PÉRVINCAMINE[®]

C'est un alcaloïde de la vinca minor, elle possède deux propriétés fondamentales :

- vasodilatatrice de la microcirculation
- elle améliore l'oxygénation tissulaire

Elle est surtout utilisée pour ses propriétés vasodilatatrices et l'amélioration de l'oxygène dans l'insuffisance vasculaire cérébrale.

In vivo, AMEDOME et MIGEON (2) en 1972 ont fait une étude sur 52 malades. Etude simple non randomisée dont les résultats font ressortir " un effet spectaculaire de la pervincamine" sur les différents symptômes de la drépanocytose.

HAZOUME et ses collaborateurs (40) en 1973 à COTONOU ont utilisé systématiquement la Pervincamine[®] chez 7 malades atteints de diverses complications de la drépanocytose AS avec un effet favorable.

N'GANDU KABEYA KINSHASA (60) a traité 100 enfants drépanocytaires avec la Pervincamine[®]; ces enfants étaient en majorité suivis en externe. Un effet favorable de la Pervincamine[®] est soulignée dans cette étude dont le critère d'appréciation de l'efficacité était la disparition des douleurs et des fluxions.

YONGUI-MASSOK, YAOUNDE (77) en 1972, conclut à l'introduction de la Pervincamine dans l'arsenal thérapeutique de la drépanocytose dans une étude simple non randomisée sur 58 malades. Cette conclusion est approuvée par CLINCHANT (78) a propos de 5 observations, dans une étude simple non randomisée.

En prophylaxie les travaux D'AMEDOME et MIGEON en 1972 à LOME (2) sur 52 malades et d'AUBRY et GIRAUD (4) au DAHOMEY font ressortir un effet favorable de la Pervincamine[®] dans la prévention des crises douloureuses drépanocytaires.

3°) LE PLASMA FRAIS CONGELE

HUEHNS (44) améliore les crises chez 9 de ses 11 patients grâce à des perfusions de plasma frais congelé : Cette perfusion stimulerait la

libération de prostacycline (PGI_2) diminuée chez le drépanocytaire. Cette prostaglandine est vasodilatatrice . L'expansion volémique provoquée par la perfusion et l'augmentation du flux sanguin pourraient aussi expliquer cet effet bénéfique.

Le cétédil, le lucidril, l'isoxsuprine ont aussi été utilisés comme vasodilatateurs dans le traitement de la crise drépanocytaire.

C) AUTRES MECANISMES D'ACTION COMPLEXE

MEDICAMENTS ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES ET/OU DIMINUANT LA VISCOSITE

SANGUENE

1°) L'ASPIRINE[®] : Acide Acétyl Salicylique

Elle est antalgique, antiinflammatoire, antipyrétique, antiagregante plaquettaire.

Elle est utilisée dans la drépanocytose pour ces propriétés antiagregantes plaquettaires dans l'hypothèse où l'initiation de la crise vaso occlusive serait due à une activation des plaquettes.

CHAPLIN et ses collaborateurs (20) notent une diminution de la severité des crises avec l'association d'aspirine et de dipyridamole. Mais GREENBERG et ses collaborateurs (36) administrant au long cours de faibles doses d'aspirine per os (6 à 12 mg/kg/J) au cours d'une étude en double aveugle chez 49 drépanocytaires n'obtiennent pas de diminution du nombre ou de l'intensité des crises. Ces auteurs concluent que les plaquettes ne sont pas en cause dans l'initiation des crises vaso occlusives.

2°) LE DUVADILAN[®] : Isoxsuprine

C'est un vasodilatateur et un uterorelaxant . Il est utilisé habituellement dans l'insuffisance vasculaire cérébrale et comme uterorelaxant.

DI PIERRI (63) a mis en évidence sous Isoxsuprine une diminution de la viscosité sanguine au cours des artérites des membres inférieurs.

In vivo PSOMADAKIS et ses collaborateurs (64) l'ont utilisé avec un certain succès comme traitement des crises aiguës drépanocytaires.

Le Piracétam et les Dextrans ont été utilisés dans l'optique d'une action antiagrégante plaquettaire ou d'une diminution de la viscosité sanguine.

D) AUTRES MEDICATIONS

Leurs indications sont fonction de l'état clinique du malade, ou posées en raison de la fragilité de son organisme.

1°) LES ANTALGIQUES

Ils sont nombreux et variés et sont utilisés en cas de crises douloureuses.

2°) LES ANTIINFLAMMATOIRES

Ils sont utilisés par beaucoup d'auteurs à cause des phénomènes inflammatoires contingents à la vasocclusion .

3°) LES ANTIBIOTIQUES

Ils sont utilisés lorsqu'on suppose ou quand il existe un foyer infectieux. Certains auteurs font même une antibiothérapie à titre prophylactique.

Dans ce cas les antibiotiques à visée antistaphylococciques ou antisalmonelles sont les plus utilisés.

4°) LES TRANSFUSIONS

Elles s'avèrent nécessaires et même indispensables devant des tableaux cliniques comme = anémie sévère, séquestration spléniques complications neurologiques.

5°) L'OXIGENOTHERAPIE

Elle est un adjuvant précieux dans le traitement des crises aiguës.

6°) LA VACCINATION

Compte-tenu de la prédisposition du drépanocytaire aux infections, certaines vaccinations ne sont pas dénuées d'intérêt notamment la vaccination contre :

- la tuberculose (ECG)
- la diphtérie
- le tétanos
- la coqueluche
- la poliomyélite
- la rougeole
- la fièvre jaune
- les fièvres typhoïde et paratyphoïdes
- le pneumocoque surtout (■ Pneumovax[®])

7°) Une prophylaxie antipalustre et un déparasitage périodique sont indiqués.

CHAPITRE : IV

PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES D'AVENIR

Comme nous pouvons le remarquer cette panoplie de médicaments ne suscite que des espoirs limités dans le traitement de la drépanocytose qui est l'objet de nombreuses recherches tant de la part des biologistes, des cliniciens que des généticiens.

Les résultats pratiques obtenus jusqu'à présent se résument essentiellement à une surveillance médicale attentive, en évitant au maximum la survenue d'affections intercurrentes.

Le traitement de fond de la maladie qui s'attaquerait à son mécanisme moléculaire reste encore du domaine de la recherche (54).

Des travaux de biologie moléculaire s'inscrivent dans une perspective futuriste : ils viseraient soit à faire synthétiser de l'hémoglobine normale par les érythroblastes à la suite de manipulation génétiques. Soit à déréguler la synthèse de l'hémoglobine A₂ ou de l'hémoglobine foetale qui, l'une et l'autre ont une action antifalciformante (76).

certains
~~Certaines~~ molécules ne se sont avérées actives qu'in vitro, d'autres trop toxiques n'ont jamais quitté les laboratoires, d'autres enfin en sont à la phase des essais cliniques.

Les drogues sur lesquels portent les travaux peuvent schématiquement se distinguer en 3 groupes (76).

* Celle qui inhibent la polymérisation de l'hémoglobine S en rompant les liaisons intermoléculaires,

* Celles qui inhibent la polymérisation en diminuant la concentration intraérythrocytaire de désoxyhémoglobine S,

* Enfin celles qui interagissent avec la membrane cellulaire

Un médicament parfaitement adapté au traitement préventif des crises drépanocytaires devrait répondre aux critères suivants (14)

- Traverser la membrane cellulaire sans toutefois en modifier la structure et les propriétés fonctionnelles.

- Inhiber la polymérisation de la désoxyhémoglobine S sans en changer les propriétés oxyphoriques.

- S'avérer non toxique pour les autres tissus

Actuellement aucune des drogues proposées ne répond encore à ces directives .

LE CONSEIL GENETIQUE

Il est toujours possible si les techniques de diagnostic de la maladie sont systématiquement appliquées aux deux futurs parents (41).

Ce conseil génétique est extrêmement difficile en Afrique et en particulier au Mali pour deux raisons principales :

- Il est financièrement impossible d'entreprendre un dépistage de masse des hétérozygotes AS.

- Une fois prouvé l'hétérozygotie des futurs époux, des résistances socioculturelles ne permettent pas de déconseiller une union même malgré une certaine connaissance de cette maladie dans la population (qui souvent l'assimule au rhumatisme articulaire aigu),

LE DEPISTAGE PRENATAL DE LA DREPANOCYTOSE (65)

Le dépistage prénatal de la drépanocytose est encore au stade de la recherche mais donne des espoirs si l'aboutissement de ce dépistage est une interruption de grossesse sociologiquement et religieusement acceptée par les populations et médicalement faisable sans risque pour la mère.

Dans un premier temps vers la 20^e semaine de gestation le sang foetal

a été prélevé par placentocentèse puis par foetoscopie et analysé.

Les inconvénients sont la difficulté technique et le risque de blessure du foetus.

Dans un 2^o temps les chercheurs, à partir de l'étude de l'ADN des cellules fibroblastiques du liquide amniotique, ont pu dépister la drépanocytose :

L'ADN nucléaire est fragmenté puis, grâce à une molécule isotopiquement marquée servant de "sonde", le fragment portant le gène β est visualisé par autoradiographie ; la variation de son profil autoradiographique permet de dépister la mutation caractéristique de la drépanocytose.

L'application de cette méthode au couple hétérozygote est limitée par le coût de cette recherche qui pour l'instant n'est effectuée que dans des laboratoires spécialisés d'Europe et des états Unis d'Amérique.

C H A P I T R E : V

PRESENTATION D'UN PROTOCOLE D'ESSAI THERAPEUTIQUE DE LA PENTOXIFYLLINE

INTRODUCTION

Il s'agit d'une étude sur un nombre restreint de sujets destinée à évaluer l'importance de la réduction de la durée des crises vasoocclusives drépanocytaires sous l'effet de la Pentoxifylline (Torental[®]) administrée en perfusion intraveineuse continue. Ce résultat permettra en effet d'effectuer ensuite un calcul d'effectif précis.

Par ailleurs cette étude pilote servira également à démontrer la validité des critères d'efficacité choisis.

C'est une étude en double insu contre placebo en groupes parallèles elle soulève évidemment un problème moral concernant les sujets qui recevront le placebo. Mais dans ce contexte précis ce problème semble secondaire car de nos jours il n'existe pas de traitement efficace pour la drépanocytose.

I) CRITERES DE SELECTION DES SUJETS

Pour cette étude il a été convenu d'inclure au total 20 sujets, soit 10 sujets par groupe de traitement.

1°) CRITERES D'INCLUSION

Il s'agit des sujets: *Il s'agit des sujets:*

- drépanocytaires de types SS ou SC à l'électrophorèse de l'hémoglobine

- des deux sexes

- âgés de 12 à 40 ans

- présentant une crise douloureuse vasoocclusive non compliquée,

de type ostéoarticulaire.

- d'intensité 3 ou 4 aux ITEMS 1 et 2 de l'échelle des symptômes

(voir page 37).

- hospitalisés

2°) CRITERES D'EXCLUSION

Sont exclus de l'étude les sujets :

- hétérozygotes autre que SC
- âgés de moins de 12 ans ou de plus de 40 ans
- présentant une crise douloureuse abdominale isolée
- et / ou avec complication (infection sévère, déshydratation, anémie sévère, etc...)
- intensité inférieure à 3 aux ITEMS 1 et 2 de l'échelle des symptomes (page 37).
- ne pouvant être hospitalisés
- traités par sulfamides hypoglycémisants ou les hypotenseurs

3°) ADMISSIBILITE

Sont admis à l'étude les sujets répondant à tous les critères de sélection ci-dessus.

4°) REMARQUES

Nous avons éliminé les sujets de moins de 12 ans car nous estimons que la douleur est difficile à apprécier chez les enfants.

Les sujets de plus de 40 ans ont été exclus pour éviter toute confusion avec des douleurs atypiques de senescence.

L'accent est mis surtout sur les douleurs de type ostéoarticulaire car les crises douloureuses vasocclusives peuvent simuler toute la pathologie humaine.

L'intensité 3 des ITEMS 1 et 2 a été choisie car à ce stade nul doute ne persiste sur le caractère douloureux de la crise.

Les malades restent hospitalisés car sont soumis à une perfusion continue et un examen triquotidien pour évaluer l'évolution algométrique de la crise.

Les hypotenseurs et les sulfamides hypoglycémisants sont é-

cartés car la Pentoxifylline peut entraîner une hypotension et une ^{leu-}anémie (influence sur l'hémorhéologie).

II) TRAITEMENT

1°) PRESENTATION DES PRODUITS

Les lots de traitement sont d'aspect identique et consistent en des boîtes d'ampoules de 5 ml contenant soit 100 mg de Pentoxifylline, soit du chlorure de sodium.

2°) DUREE DU TRAITEMENT

Le traitement est poursuivi jusqu'à sédation complète de la crise ou au maximum pendant quatre jours. A l'issue des quatre Jours d'étude, le traitement est laissé à l'appréciation du médecin responsable.

3°) RANDOMISATION DES TRAITEMENTS

TIRAGE AU SORT : Torental[®] ou placebo

L'attribution du traitement pour chaque sujet a été préalablement effectuée par tirage au sort.

Chaque lot de traitement est numéroté et à chaque sujet admissible est administré le numéro de lot correspondant à son numéro d'entrée dans l'étude (1er sujet : lot N°1 , 2° sujet : lot N°2, etc..)

Le laboratoire a fourni 20 lots de traitement d'aspect identique numérotés de 1 à 20.

Le code permettant d'identifier la nature du contenu des différents lots (Pentoxifylline ou Placebo) n'était connu que des responsables du laboratoire. Donc les malades admis à l'essai thérapeutique ont reçu successivement les différents lots de médicaments sans que nous ne sachions qu'il s'agissait de la Pentoxifylline ou du chlorure de sodium (Placebo)

4°) POSOLOGIE JOURNALIERE

La posologie journalière est de 2 amp/10 kg de poids et par jour. Le produit est administré en perfusion continue dans du soluté glucosé isotonique à 5% .

Le volume perfusé est suffisant pour qu'en aucun moment la dose horaire ne soit supérieure à une ampoule. Nous avons utilisé 3 flacons de serum glucosé /24 H soit 1 flacon /8 Heures

5°) TRAITEMENTS ASSOCIES

Sont autorisés et notés :

- les antalgiques : un seul et même produit est utilisé pour tous les malades entrant dans cette étude

- les antibiotiques en cas de nécessité
Sont interdits pendant la durée de l'étude

- les vasodilatateurs

- les antiagrégants plaquettaires

- les autres médicaments agissant sur l'hémorhéologie

OBSERVANCE

Les horaires d'administration du traitement sont consignés sur le cahier d'observation (voir annexe)

Une étiquette autocollante avec le numéro du lot de traitement est collée dans le cahier.

TOLERANCE:

Elle est appréciée de façon spontanée en posant la question " comment avez-vous supporté votre traitement ? ".

Les éventuels effets indésirables sont notés dans le cahier d'observation.

III) DONNEES RECUEILLIES

1°) CARACTERISTIQUES INITIALES DES SUJETS

- nom , âge, sexe, poids , taille
- antécédents drépanocytaires (nombre de crises, durée habituelle des crises , complications etc...)
- type électrophorétique de l'hémoglobine
- date et heure du début de la symptomatologie
- type de symptomatologie à l'entrée
- date et heure d'entrée à l'hôpital
- date et heure du début de traitement

2°) FREQUENCE DES EXAMENS

- avant traitement
- matin, midi et soir pendant quatre jours

3°) VARIABLES RECUEILLIES

- échelle de symptômes à 3 ITEMS (page 37)
- consommation d'antalgique
- date et heure de la disparition complète des douleurs
- date et heure de la sortie du malade

MALADES MANQUANTS

Les malades, hospitalisés, ne sont pas perdus de vue

IV) ANALYSE DES RESULTATS

L'analyse a pour but de comparer pour chacun des deux groupes :

- la durée de la crise d'après les variations d'intensité de la symptomatologie (échelle à 3 ITEMS)
- la consommation d'antalgique

ECHELLE DES SYMPTOMES

ITEM 1 : PLAINTES DU MALADE

- 1 - Pas de douleur exprimée à l'interrogatoire ou aucun signe d'extériorisation
- 2 - Douleur perçue par le malade avec signes d'extériorisation à minima
- 3 - Gémissements inconstants. Faciès souvent douloureux
- 4 - Gémissements constants. Faciès douloureux en permanence

ITEM 2 : POSITION ANTALGIQUE

- 1 - Mobilisation normale en amplitude. Marche possible
- 2 - Mobilisation sur le lit sans réveil de la douleur et avec peu de limitation
- 3 - Mobilisation prudente partielle possible. Exacerbation de la douleur aux changements de position
- 4 - Position antalgique avec immobilisation totale et impotence fonctionnelle totale

ITEM 3 : SIGNES PSYCHIQUES

- 1 - Pas de signes psychiques
- 2 - Signes d'angoisse et / ou agitation à minima
- 3 - Angoisse modérée et / ou état agité modéré
- 4 - Angoisse extrême et / ou agitation vive

A titre exploratoire l'ITEM suivant est évalué le matin seulement

ITEM 4 : SOMMEIL

- 1 - Sommeil normal
- 2 - Difficultés d'endormissement - Réveil précoce
- 3 - Quelques phases de sommeil
- 4 - Insomnie totale

EXEM (-/

ÉTUDE TORENTAL/CRISE DREPANOCYTAIRE

IDENTIFICATION DU SUJET

Nom (3 premières lettres) |__|__|__| Age (ans) |__|__|
Prénom Poids (kg) |__|__|,|__|
Sexe M F Taille (cm) |__|__|__|

DESCRIPTION DE L'ÉPISODE ACTUEL

- Début de la crise : date |__|__| |__|__| |__|__| heure |__|__| h
- Admission à l'hôpital : date |__|__| |__|__| |__|__| heure |__|__| h
- Symptomatologie à l'admission :

CRITERES DE SELECTION

- Drépanocytose SS ou SC
- Age : 12 à 40 ans
- Crise douloureuse ostéo-articulaire
- Crise non compliquée
- Intensité 3 ou 4 aux items 1 et 2 de l'évaluation des symptômes (voir au dos)
- Sujet qui restera hospitalisé
- Sujet non traité par des sulfamides hypoglycémifiants ou des hypotenseurs

OUI	NON
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TOUTES LES CASES "OUI" DOIVENT
ÊTRE COCHÉES POUR INCLURE LE
SUJET DANS L'ÉTUDE

CHOISIR LE PREMIER LOT DE PRODUIT
DISPONIBLE EN RESPECTANT L'ORDRE ET
DE LA RANDOMISATION

⇓

COLLER ICI SON ÉTIQUETTE
AUTOCOLLANTE DETACHABLE

EVALUATION (*)	Avant traitement	JOUR 1		
		matin	midi	soi
Dose administrée par jour (200mg/10kg en perfusion continue)				
Heure de l'évaluation				
Plainte du malade (Item 1) - Pas de douleur exprimée à l'interrogatoire ou aucun signe d'extériorisation.				
- Douleur perçue par le malade avec signes d'extériorisation a minima.				
- Gémissements inconstants . Faciès souvent douloureux.				
- Gémissements constants. Faciès douloureux en permanence.				
Position antalgique (Item 2) - Mobilisation normale en amplitude. Marche possible.				
- Mobilisation sur le lit sans réveil de la douleur et avec peu de limitation				
- Mobilisation prudente et partielle possible. Exacerbation de la douleur aux changements de position.				
- Position antalgique avec immobilisation totale et impotence fonctionnelle totale.				
Signes psychiques (Item 3) - Pas de signes psychiques.				
- Signes d'angoisse et/ou d'agitation a minima				
- Angoisse modérée et/ou état agité modéré				
- Angoisse extrême et/ou agitation vive				
Sommeil (Item 4) - Sommeil normal.				
- Difficultés d'endormissement. Réveil précoce.				
- Quelques phases de sommeil.				
- Insomnie totale.				
Antalgique (nom, dose/jour) :				
Autres traitements associés (nom, dose) :				
Tolérance (si intolérance, voir au dos)				

(*) Cocher ou remplir la case correspondante.

ANTECEDENTS DREPANOCYTAIRES

- Type électrophorétique de l'Hb : SS SC
- Nombre de crises (12 derniers mois)
- Durée moyenne des crises (jours) ,
- Complications : oui non

Date	Type de complication
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

TOLERANCE DU TRAITEMENT A L'ESSAI :

Bonne Mauvaise

- en cas d'intolérance préciser :

Symptômes	Intensité (1 à 4)	Date d'apparition	Durée	Mesures prises

Ces symptômes sont-ils en relation avec le traitement à l'essai ?

- Probable
- Possible
- Peu probable

- Le traitement a-t-il été interrompu prématurément ? oui non

date : heure : h

Raison :

COMMENTAIRES (Efficacité et tolérance du traitement à l'essai)

en conclusion

CONCLUSION

Le but de cette étude en cours sera d'apprécier si l'utilisation du Torental[®] est justifiée pour traiter les crises vasocclusives en hospitalisation au Mali.

En particulier pour apprécier si l'efficacité est suffisante pour un coût financier élevé, l'ampoule de Pentoxifylline valant 303,33 FM un traitement de quatre jours coûtera pour un malade d'environ 50 kg 15.330 Francs Maliens ce^{qui} paraît excessif pour un PIB Malien d'environ 50.000 FM/habitant/an.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La drépanocytose, maladie chronique et invalidante est un véritable problème de santé publique en Afrique et particulièrement au Mali.

Elle constitue un énorme marché potentiel pour les laboratoires pharmaceutiques qui cherchent à vendre leurs marchandises en invoquant des résultats biologiques et cliniques peu solides.

La multiplicité des drogues utilisées, repertoriées dans notre travail, met dans l'embarras le praticien face aux crises aiguës douloureuses.

La volonté d'améliorer à tout pris la vie des drépanocytaires a d'abord amené les médecins à utiliser par tâtonnement des médicaments dirigés initialement contre d'autres maladies que la drépanocytose.

Actuellement la recherche se fait à partir des mécanismes physiopathologiques de la falciformation et de la compréhension de ses aspects moléculaires.

Il est ainsi possible d'agir :

- soit sur la conformation de l'hémoglobine S conditionnant falciformation, solubilité et affinité pour l'oxygène
- soit sur la paroi globulaire et la concentration d'électrolytes et d'hémoglobine intraérythrocytaire.
- soit sur la microcirculation

Dans l'état actuel des connaissances biologique, pharmacologique et clinique aucune drogue ne peut prétendre être un traitement étiologique de la drépanocytose.

Souvent l'efficacité est insuffisante et la drogue n'est qu'un des éléments de l'arsenal thérapeutique symptomatique.

Encore plus souvent le bénéfice à court terme ou à long terme de ces médicaments n'est pas confirmé par des études sur de larges séries de malades selon des protocoles rigoureux.

Si tous les espoirs sont permis quant à l'obtention d'un traitement efficace de la drépanocytose, il ne convient pas dans le présent d'imposer au malade et à la société qui l'entoure le poids d'une thérapeutique coûteuse qui ne fait pas encore sa preuve.

/ BIBLIOGRAPHIE

- 1.- AMBRUS C.M., AMBRUS J.L.
Platelet agrégation and érythrocyte déformability in sickle cell crises. Model experiments with Pentoxifylline
In : Manrique RV, Muller R. Disorders of blood flow new thérapeutic aspects Proceeding of an.
International Symposium, Rio de Janeiro, Bresil 27th 28th
March 1980 Exepta Medica. Ed. 1981 , 105 , 107 - 114
- 2.- AMEDOME A; MIGEON A.
Traitement de la drépanocytose par la pervincamine : observations préliminaires à propos de 52 cas . ZAIRE.
- 3.- ANCELLE J. P., MONEKASSO G.L., TCHOKOTEU P.F.
Interêt d'un vasodilatateur arteriolaire l'hydergine dans le traitement des crises douloureuses ostéoarticulaires de la drépanocytose Méd. Afr. Noire 1975 , 22, 331 - 332
- 4.- AUBRY P., GIRAUD J.
Le traitement des crises drépanocytaires chez l'adulte par la Pervincamine. Nouvelle Revue Française d'Hématologie.
- 5.- ASAKURA T.
Effet of cetiédil on érythrocyte sickling : new type of anti-sickling agent that may affect érythrocytes membranes. Proc. Natl. Acad. Sci. 1980, 77 , 2955-2959.
- 6.- BARBOTIN M.
Un nouvel abord pharmacologique de la drépanocytose : La Pentoxifylline. La vie Medicale 1982, N°16 , 1115-1120.
- 7.- BARBOTIN M.
Pourquoi et comment traiter la drépanocytose hetrozygote de l'adulte ? Afr. Med. 1975, 14, 47 - 49 .
- 8.- BEGUE P., BERTRAND E., DAVID M., COLLET Y., PIERRONDON M., SANKALE M.
Action de la dihydroergotoxine sur la crise drépanocytaire : étude multicentrique en double aveugle en Afrique Francophone.
Med. Afr. Noire 1981 , 28 , 307.

- 9.- BENJAMIN L.J., KOKKINI G., PETERSON M.
Cetiédil : its potential usefulness in sickle cell disease.
Blood 1980 , 55, 265-270
- 10.- BERKOWITZ L.R., ORRINGER E.P.
Effet of cétiedil, an in vitro antisickling agent, on érythrocyte membrane cation permeability. J. Clin. Invest. 1981, 68, 1215-1220.
- 11.- BESSIS M., MOHANDAS N.
Mesure de la déformabilité cellulaire, methode diffractometrique
C.R. Acad., Scie (PARIS) 1974, 278, 3263.
- 12.- DICK R.L.
In vivo platelet inhibition by piracetam. Lancet, 1979, (N°8145),
752 - 753
- 13.- DOIVIN P. LECOMTE M.C.
Effet of methylxanthine derivates on red cell phosphorylation.
Scand. I. clin. Lab. Invest 1981, 41 (Suppl 156), 291-296.
- 14.- DOOKCHIN R.M. NAGEL R.L. ROTH E.F.
Evaluation of the functional effet of antisickling agents on red cells. In Developement of therapeutic agents for sickle cell disease. INSERM. Symp. N°9. Ed. Rosa J. Benzard y. Hercules J., 47-55. Elsevier/North Holland- Biomedical Press. Ed. Amsterdam - 1979.
- 15.- BREWER G.J. BREWER L.F. PRASAD A.S.
Suppression ^{of} irreversibility sickled érythrocytes by zinc therapy in sickle cell anemia. J. Lab. clin. Med., 1977, 90 , 549-554
- 16.- BREWER G.J.
A. view of the current status of antisickling Therapy. Am J. Hematol. 1976, 1 , 121-128.
- 17.- DUCHANAN N., MOODLEY G.P.
The effet of Pentoxifylline on human érythrocyte adénosine triphosphate. I.R.C.S. Med Sc. 1977, 5 , 43

- 18.- CABANNES R., MARION P., GARNIER E., JUVIN M.P., SANGARE A.
Etude préliminaire sur les effets du cetiédil dans les manifestations aiguës de la drépanocytose. Clinical Trials Journal.- 1981, 18, 114-127
- 19.- CABANNES R., SANGARE A., CHO Y. W.
Etude de l'efficacité et de l'innocuité du cetiédil dans les crises aiguës douloureuses de la drépanocytose. Evaluation en double aveugle contre placebo. Med. Afr. Noire 1983, 30, 471 - 479.
- 20.- CHAPLIN H.J., ALKJAERSIG N., FLETCHER A.P., MICHEMEL J.M., JOIST J.H.
Asprin - dipyridamole prophylaxis of sickle cell disease pain crises. Thromb Haemost. 1980, 44, 218-221.
- 21.- CHRISTIAN ALLARD
Déformabilité des drépanocytes dans la microcirculation. La Vie Médicale 1982, 16, 7 - 9 .
- 22.- COSTA F.F., ZAGO M.A., BUTTURA C.
Effet of Piracetan and idioacetanide on érythrocyte sickling. Lancet, 1979, 3, 1302.
- 23.- CUISINIER J.C., DUCLOUX M., LAGARDE B., BARBOTIN M., DARRAQ R.
La prévention des crises drépanocytaires par l'Hydergine. Bull Soc. Med. Afr. Noire Lang. Franç. 1974, 19 , 168 - 172
- 24.- DEAN. J. SCHECHTER A.N.
Sickle cell anemia : molecular and cellular bases of therapeutic approaches N. Engl. J. Med 1978, 299 , first part : 752-763, second part : 804 - 811, third part : 863-870.
- 25.- DE ARAUJO T.J., NERO G.S.
Piracetan et acétanide in sickle cell disease. Lancet 1977, 2 , 411.
- 26.- DE CEULAER K., HAYES R., GRUBER C., SERJEANT G.R.
Medroxyprogesterone acetate and homozygous sickle cell disease. Lancet 1982, 2 , 229- 231

- 27.- DIÉDERICH D., TRUEWORTHY R., PETAL G.,
Hématologie and clinical reponse in patients with sickle cell
anemia after chronic extracorporeal red cell carbonylation. J.
Clin. Invest 1976 - 58, 642 - 653.
- 28.- DUCLOUX M., BARBOTIN M. CUISINIER J.C.
La place de l'Hydergine dans le traitement de la drépanocytose.
Med; Afr. Noire 1975 , 22, 831-835
- 29.- DUCLOUX M., CUISINIER J.C., BARBOTIN M.
Traitement de fond de la drépanocytose par l'Hydergine. Médecine
et Armées, 1976, 4 , 3 - 7.
- 30.- EMMEL V.E. A.
Study of the érythrocytes in a case of severe anemia with elon-
gated and sickle shaped red blood corpuscles. Arch. Intern
Med. , 1917, 20, 586 - 599 .
- 31.- FAVARD P., BOURGUET J.
Effet of Pentoxifylline and various methylxanthine derivates on
transepithelial water permeability of frog urinary bladder .
Scand. J. clin Lab. Invest. 1981 , 41 (Suppl. 156) 305-308.
- 32.- Franklin I.M. ~~et al~~
Piracetam and sickle cell disease Lancet, 1980, 1 , 761-768
- 33.- GAIL M. BEACH J., DARN A., LEWIS R., MORROW H.
A double blind randomized trial of low - dose oral urea to pre-
vent sickle cell crises. J. Chron - Dis 1982, 35, 159-164.
- 34.- GILLETTE P., MANNING J., CERRAMI A.
Increased survival, of sickle cell érythrocytes after treat-
ment in vivo with sodium cyanate. Proc. Natl. Acad Sci U.S.A.
1971 , 68 , 2791 - 2793
- 35.- GOASGUEN J., LABEGORRE J., BONNET M.; AURIY P.
Action d'un vasodilatateur artériolaire (Hydergine[®]) dans le
traitement des manifestations ostéoarticulaires de la drépanocy-
tose. Med. Afr. Noire , 1972, 19 , 761 - 762

- 36.- GRIMMENBERG J., OHENE - FREMPONG K., HALUS J., WAY C., SCHWARTZ E.
Trials of low doses of aspirin as prophylaxis in sickle cell
disease. The Journal of Pediatrics, (St LOUIS), 1983, 102, 781-784.
- 37.- GRIGOLEIT H.G., PORSCHE E., STEFANOVICH V., JACOBI G., LAHAM A.
The effet of Pentoxifylline on red cell flexibility in healthy
subjects after administration of " Torental 400" Pharmaceutica,
1976, 1, 241 - 247 .
- 38.- GRUMEL J.M.
Pentoxifylline et drépanocytose : état actuel des travaux. Med.
Afr. Noire, 1981, 28, 605-608
- 39.- HARKNESS D., ROTH S.
Clinical évaluation of cyanate in sickle cell anémia - Prog.
Henatol 1975 , 2 , 157 - 184.
- 40.- HAZOUME F. A., JOHNSON J., MASSACRIER A. BOURDON P.
Les formes hétérozygotes graves des drépanocytoses chez l'enfant
Afr. Méd. 1973, 12, 119 - 124.
- 41.- HEADINGS V., FIELDING J.
Guidelines for counseling yong adults with sickle cell trait.
An. J. Public Health, 1975, 65, 819.
42. HENSEL A.
Effet of Pentoxifylline on adenosine nucléotides of human éry-
throcytes. XVI congrès International d' Hématologie, Kyoto (JAPON),
1976, 5 - 11 (Sept.)
- 43.- HERMANG G. MAUDIT P., ROSSIGNOL B.
A tentative explanation of the stimulatory effet of nethylxan-
thines (Pentoxifylline) and isobutylmethylxanthine on the se-
cretory process in rat extraorbitol lacrinal gland Scand. J.
Clin lab. Invest. 1981, 41 (Suppl. 156), 309 - 312
- 44.- HUEHNS E.R.
Fresch frozen plasma for vasculoocclusive crises in sickle cell
disease . Lancet, 1981, 1, 1310 - 1311.

- 1.- AMBRUS C.M., AMBRUS J.L.
Platelet agrégation and érythrocyte déformability in sickle cell crises. Model experiments with Pentoxifylline
In : Manrique RV, Muller R. Disorders of blood flow new therapeutic aspects Proceeding of an.
International Symposium, Rio de Janeiro, Bresil 27th 28th March 1980 Exepta Medica. Ed. 1981 , 105 , 107 - 114
- 2.- AMEDOME A; MIGEON A.
Traitement de la drépanocytose par la pervincamine : observations préliminaires à propos de 52 cas . ZAIRE.
- 3.- ANCELLE J. P., MONEKASSO G.L., TCHOKOTIEU P.F.
Interêt d'un vasodilatateur artériolaire l'hydergine dans le traitement des crises douloureuses ostéoarticulaires de la drépanocytose Méd. Afr. Noire 1975 , 22, 331 - 332
- 4.- AUDRY P., GIRAUD J.
Le traitement des crises drépanocytaires chez l'adulte par la Pervincamine. Nouvelle Revue Française d'Hématologie.
- 5.- ASAKURA T.
Effet of cetiédil on érythrocyte sickling : new type of antisickling agent that may affect érythrocytes membranès. Proc. Natl. Acad. Sci. 1980, 77 , 2955-2959.
- 6.- BARBOTIN M.
Un nouvel abord pharmacologique de la drépanocytose : La Pentoxifylline. La vie Medicale 1982, N°16 , 1115-1120.
- 7.- BARBOTIN M.
Pourquoi et comment traiter la drépanocytose hetrozygote de l'adulte ? Afr. Med. 1975, 14, 47 - 49 .
- 8.- BEGUE P., BERTRAND E., DAVID M., COLLET Y., PIERGRONDON M., SANKALE M.
Action de la dihydroergotoxine sur la crise drépanocytaire : étude multicentrique en double aveugle en Afrique Francophone. Med. Afr. Noire 1981 , 28 , 307.

- 45.- LABEGORRE J., GOASGUEN J., BONNET M.,
Le Traitement des manifestations ostéoarticulaires de la drépano-
cytose par un vasodilatateur artériolaire. Marseille Médical
1971, N° 12, 1 - 5 .
- 46.- LANGER E., STAMATOYANNOPOULOS G., HLASTALA M.L. et al
Extracorporeal treatment with cyanate in Sickle cell disease :
preliminary observations in four patients J. Lab. Clin. Med.
1976, 87, 462 - 474.
- 47.- LAVERGNE.
La 5 - azacytidine pourrait rendre actif des gènes reprimés.
Panorama du Médecin du 28 - 1983 .
- 48.- LEARY M. ABRAMSON N.
Induc^ed hyponatremia for sickle cell crisis. N. Engl. J. Med.
1981, 304 , 844
- 49.- LE BRAS M.; COIRAULT R. DOUCHEZ P., BERTRAND ED.
Les raisons qui peuvent conduire à l'emploi du lucidril[®] dans
la drépanocytose . Nouv. Presse Med. 1977, 6
- 50.- LE DEVEHAT C. LEMOINE A., CIERETTE D., RAMET M.
Pharmacological influence of Pentoxifylline and red cell⁴ fil-
trability and 2-3 diphosphoglycerate. Scand. J. Clin lab. In-
vest. 1981-41(Suppl. 156), 305 - 308.
- 51.- LEE M.Y. UVEIL D. A., AGADAO L.Y. SCKIBNER B.H., FINCH C.A.,
BABB A.
Clinical studies of a continous extracorporeál cyanate trea-
tment system for patients with sickle cell disease. Departenent
of Medicine, University of Washington J. lab. Clin Med.1982,
(Septembre), 334 - 344.
- 52.- LUSHER J. BARAHART M.I.
Oral prophylactic use of urea in Sickle cell disease. In
" Sickle cell disease " MAMMEN F. ANDERSON G.F. BARNHART M.I.
Eds. SCATTERAUER VERLAG. STUTTGART. NEW-YORK 1973.

53 - MAHAMANE D.

Nouvelle contribution a l'étude de l'hémoglobine et du déficit en G₆ PD au Mali à propos de 11506 électrophorèses de l'hémoglobine et de 3344 dosages de G₆ PD. Thèse de pharmacie, Banako, 1983.

54.- MAUGH T.H.

A new understanding of sickle cell emerges - Sickle cell many agents near trials- Science . 1981, 64, 1024 - 1032

55.- M'DENSA

Interêt de la Pentoxifylline dans le traitement de la drépanocytose. Med. Afr. Noire 1983, 30, 481 - 484.

56.- NALBADIAN H.

17° Congrès de la société internationale d'Hématologie
15° Congrès de la société internationale de transfusion sanguine
PARIS 1972.

57.- NALBADIAN R.M., SHULTZ G., ANDERSON J. W.

Treatment of sickle cell crises by intravenous urea. In "Sickle cell Disease " MAMMEN E.F., ANDERSON G.F., BARNHART M.I. Eds., SOHARTTAUER VERLAG. STUTTGART, NEW YORK 1973.

58.- NATTA C.L., MACHLIN L.J., BRIN M.

A decrease ⁱⁿ irreversibility Sickled érythrocytes in Sickle cell anemia patients given vitamin E¹² : American Journal of Clinical Nutrition 1980, 33, 968 - 971

59. -NGANDU K.

Interêt d'un médicament augmentant la déformabilité ^{des} globules rouges (Pentoxifylline) dans le traitement de la drépanocytose. Med. Afr. Noire. 1983 , 30 , 431 - 434.

60.- NGANDU K., MBENSA M.

Etude clinique de la Pervincamine dans le traitement de la drépanocytose. Kinshasa - Zaïre.

- 69 - SCHMID - SCHOMBEIN H. WELLS R.
Fluid drop like transition of érythrocytes under shear- Science,
1969 , 165 , 268.
- 70.- SCHMIDT W.F., AZAKURA T., SCHWARTZ A.
Effet of cétédil on cation water movements in érythrocytes J.
Clin. Invest. 1982, 69 , 589 - 594.
- 71.- SEIFFGE D., KIESEWETTER H.
International Symposium on filtrability and red blood deforma-
bility . Göteborg 11- 13 Septembre 1980.
- 72.- SKONDIA V., BICK R.L.
Emploi du Piracetam dans la prophylaxie des crises vasoocclusi-
ves de la drépanocytose. Med. Afr. Noire 1981, 28 , 313 - 314.
- 73.- SIRS J.A.
The measurement of the hématokrit and flexibility of érythrocy-
tes with a centrifuge . Biorhéology, 1968, 5 , 1-14
- 74.- STEFANOVICH V.E.
Effet of Pentoxifylline on érythrocyte adénosine, nucleotide
levels in rats : I.R.C.S. Med. Sc 1975 , 3 , 91
- 75.- VIGNERON C. , STOLTZ J. F.
Modification physicochimique et rhéologique de l'hématie sous
l'influence de la Pentoxifylline. Med. Act. 1977, 4 , 200-204
- 76.- WAJCMAN H., LABIE D.
Aspect actuel de la biologie de la drépanocytose. Ann. Med.
Interne 1981 , 132 , 568, 594.
- 77.- YONGUI MASSOK.
La crise drépanocytaire : essai d'un nouvel agent thérapeutique
Med. Afr. Noire, 1972, 19 , 629 - 632
- 78.- YONGUI MASSOK.
Le point sur la drépanocytose III° congrès des Medecins à
Yaoundé 31 Mars 1973.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.
