

Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

Année 1985

N° 3

# Effacité de la pentoxifylline dans les crises vaso-occlusives drépanocytaires

---

---

## THESE

Présentée et soutenue publiquement le                                  Juin 1985  
devant l'école Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali

par Bakary Mariko

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine  
( DIPLOME D'ÉTAT )

### Examineurs

PRESIDENT     Professeur     Yaya Fofana

Membres     {     Docteur     Issa Traoré  
                      {     Docteur     A Diallo  
                      {     Docteur     Eric Picherd

TI NA/MAIGA

ECOLE NATIONALE D E MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI

ANNEE ACAD EMIQUE 1984-1985

--- ---

Directeur Général..... Professeur Aliou BA  
 Directeur Général Adjoint..... Professeur Bocar SA LL  
 Conseiller Technique..... Professeur Philippe RANQUE  
 Secrétaire Général..... Monsieur Demba DOUCOURE  
 Econome..... Monsieur Philipe SAYE

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Docteur MILLIET..... O.R.L.  
 Professeur Francis MIRANDA..... BIOCHIMIE  
 Professeur Alain GERAULT..... BIOCHIMIE  
 Professeur Michel QUILICI..... IMMUNOLOGIE  
 Docteur François ROUX..... BIOPHYSIQUE  
 Professeur Humbert GIONO-BARBER..... PHARMACODYNAMIE  
 Professeur Oumar SYLLA..... PHARMACIE CHIMIQUE  
 Docteur Jean REYNIER..... PHARMACIE GALENIQUE  
 Docteur Mlle Marie Hélène ROCHAT..... PHARMACIE GALENIQUE  
 Docteur Guy BECHIS..... BIOCHIMIE  
 Docteur Mme GIONO-Paulette BARBER..... ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE HUMAINES  
 Monsieur El Hadj Maktar WADE..... BIBLIOGRAPHIE

PROFESSEURS RESIDANT A BAMA KO

Professeur Aliou BA..... OPHTALMOLOGIE  
 Professeur Bocar SALL..... ~~ORTHOPEDIE~~-TRAUMATOLOGIE  
 Professeur Philippe RANQUE..... PARASITOLOGIE  
 Professeur Mamadou DEMBELE..... CHIRURGIE GENERALE  
 Professeur Souleymane SANGARE..... PNEUMO-PHTISIOLOGIE  
 Professeur Ag RHALY..... MEDECINE INTERNE  
 Professeur Aly GUMENDO..... GASTRO-ENTEROLOGIE  
 Professeur Mamadou Kouréissi TOURE..... CARDIOLOGIE  
 Professeur Yaya FOFANA..... HEMATOLOGIE  
 Professeur Mahamane MAIGA..... NEPHROLOGIE  
 Professeur Mamadou Lamine TRAORE..... CHIRURGIE GENERALE-MEDECINE LEGALE  
 Professeur Abdel Karim KOUMARE..... ANATOMIE-CHIRURGIE GENERALE

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| Professeur Bréhima KOUARE.....     | MICROBIOLOGIE                             |
| Professeur Siné BAYO.....          | HISTO-EMBRYOLOGIE-ANATOMIE-<br>PATHOLOGIE |
| Professeur Boubou DIAARRA.....     | BACTERIOLOGIE                             |
| Professeur Moussa ARAMA.....       | CHIMIE ORGANIQUE-ANALYTIQUE               |
| Professeur Niamantou DIARRA.....   | MATHEMATIQUES                             |
| Professeur N'GOLO DIARRA.....      | BOTANIQUE                                 |
| Professeur Salikou SANOGO.....     | PHYSIQUE                                  |
| Professeur Mamadou KOUARE.....     | PHARMACOLOGIE-MATIÈRES MEDICALES          |
| Professeur Sidi Yaya SIMAGA.....   | SANTÉ PUBLIQUE                            |
| Professeur Souleymane TRAORE.....  | PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE                      |
| Professeur Yéya Tiémoko TOURE..... | BIOLOGIE                                  |
| Professeur Amadou DIALLO.....      | GENÉTIQUE-ZOOLOGIE                        |

#### ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

|                                       |                                |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| Docteur Abderhamane Sidéye MAIGA..... | PARASITOLOGIE                  |
| Docteur Sory Ibrahima KABA.....       | SANTÉ PUBLIQUE                 |
| Docteur Balla COULIBALY.....          | PÉDIATRIE                      |
| Docteur Boubacar CISSE.....           | DERMATO-LEPROLOGIE             |
| Docteur Issa TRAORE.....              | RADIOLOGIE                     |
| Docteur Sidi Yéya TOURE.....          | ANESTHÉSIE-REANIMATION         |
| Docteur Baba KOUARE.....              | PSYCHIATRIE                    |
| Docteur Jean Pierre COUDRAY.....      | PSYCHIATRIE                    |
| Docteur Aly N'houm DIALLO.....        | MÉDECINE INTERNE               |
| Docteur Mamadou Marouf KEITA.....     | PÉDIATRIE                      |
| Docteur Toumani SIDIBE.....           | PÉDIATRIE                      |
| Docteur Moussa TRAORE.....            | NEUROLOGIE                     |
| Docteur Eric PICHARD.....             | SEMILOGIE MÉDICALE-HÉMATOLOGIE |
| Docteur Gérard GROSSETETE.....        | DERMATO-LEPROLOGIE             |
| Docteur Marc JARRAUD.....             | GYNECO-OBSTÉTRIQUE             |
| Docteur Bénitiéni FOFANA.....         | GYNECO-OBSTÉTRIQUE             |
| Docteur Mme SY AÏ DA SOW.....         | GYNECO-OBSTÉTRIQUE             |
| Docteur Amadou Ingré DOLLO.....       | GYNECO-OBSTÉTRIQUE             |
| Docteur Kalilou OUATTARA.....         | UROLOGIE                       |
| Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA.....  | STOMATOLOGIE                   |
| Docteur Massao ulé SAMAKE.....        | GYNECO-OBSTÉTRIQUE             |
| Docteur Salif DIAKITE.....            | GYNECO-OBSTÉTRIQUE             |
| Docteur Abdou Alassane TOURE.....     | CHIRURGIE-SEMI-CHIRURGICALE    |

Docteur Djibril SANGAR E . . . . . CHIRURGIE  
 Docteur Sambou SOUMARE..... CHIRURGIE  
 Docteur LE DU..... PARASITOLOGIE  
 Docteur Moussa I ssa DIARRA..... BIOPHYSIQUE  
 Docteur Mme THIAM ATSSATA SOW..... BIOPHYSIQUE  
 Docteur Daouda DIALLO..... CHIMIE MINERALE  
 Docteur Abdou laye KOUMARE..... CHIMIE GENERALE-ORGANIQUE-ANALYTIQUE  
 Docteur Hana CISSE..... CHIMIE GENERALE  
 Docteur San oussi KONATE..... SANTE PUBLIQUE  
 Docteur Georges SOUIA..... SANTE PUBLIQUE  
 Docteur Pascal..... SANTE PUBLIQUE  
 Docteur Boubacar CISSE..... TOXICOLOGIE  
 Docteur Elimane MARIKO..... PHARMACODYNAMIE

CHARGES DE COURS

Docteur Gérald TRUSCHEL..... ANATOMIE-SEMILOGIE CHIRURGICALE  
 Docteur Boukassoum HAIDARA... GALENIQUE  
 Professeur N'Golo DIARRA..... BOTANIQUE  
 Professeur Souleymane TRAORE..... PHYSIOLOGIE GENERALE  
 Professeur Niamanto DIARRA..... MATHEMATIQUES  
 Docteur Boubacar KANTE..... GALENIQUE  
 Professeur Bouba DIARRA..... PARASITOLOGIE  
 Docteur Abdoulaye DIALLO..... GESTION  
 Docteur Bakary SACKO..... BIOCHIMIE  
 Docteur Souleymane DIA..... PHARMACIE CHIMIQUE  
 Docteur Modibo DIARRA..... BIOCHIMIE - NUTRITION  
 Docteur Jacqueline CISSE..... BIOLOGIE ANIMALE  
 Monsieur Cheick Tidiani TANDIA..... HYGIENE DU MILIEU  
 Monsieur Ibrahim CAMARA..... HYGIENE DU MILIEU  
 Docteur Sory Ibrahima KABA..... SANTE PUBLIQUE

JE DEDIE CE TRAVAIL :

A MON PERE

Tu as accompli ton devoir vis à vis de moi. Je hausserai le niveau de la bonté de ton statut social partout.

A MA MERE

Femme africaine, femme exemplaire, je resterai fidèle à ton sens aigu du respect de la dignité et de la personnalité humaine.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

ADOPTIF

ZOUMANA MARIKO

Qui m'a toujours aimé.

AU PROFESSEUR A.K.

KOUMARE

**Chef du service de chirurgie II Hopital du Point G**  
Professeur à l'ENMP

"Seul le silence est grand! Tout le reste est faiblesse".

AU PROFESSEUR B. DUFLO

Nous regretons votre départ.  
Toute notre reconnaissance.

A MON GRAND FRERE

ADAMA MARIKO

O! Toi mon aimé qui fut pour moi un guide exemplaire; les plus beaux qualificatifs que je puisse t'attribuer sont de me taire par pure vertu de sagesse interne.  
Restons unis et solidaires.

A MON LOGEUR  
LASSANA MARIKO

Tu as bien voulu m'accepter comme  
membre à part entière de ta famille,  
je resterai reconnaissant.

A MES JEUNES FRERES ET  
SOEURS

L'estime accordé par chacun d'entre  
vous à ma personne, se faisait à sa  
juste valeur.

"Seul le travail anoblit l'homme".  
Restons unis et solidaires.

A MES AMIS

BREMA BALLO  
DAOUDA TRAORE  
YAMADOU SIDIBE

"Quand les faits parlent, les hom-  
mes se taisent".

A MA FEMME

Pour sa lucidité, son dévouement et  
son assistance morale dans les mo-  
ments pénibles, je resterai un  
époux fidèle.

A MA FILLE

Tu es venue couronner la fin de mes  
études médicales. Je prodigue les  
conseils ci-après :

Soit sage dans la vie et porte toi  
toujours à l'écoute de la raison et  
des bonnes mœurs. Guide toi bien et  
puisse le ciel te guider.

A MES GRANDS FRERES ET  
AMIS

DOCTEUR DAPA M. DIALLO  
LO.  
Mr. MOUSSA GUINDO

Vos soutiens moraux et materiels ont  
été sans limite tout au long de mes  
études médicales. Découvrez ici  
l'assurance de ma profonde recon-  
naissance.

A MA PARFAITE SECRETAIRE  
ASSETOU DIAKITE

Qui a bien voulu me faire gratuite-  
ment la frappe de ce travail en gui-  
se de reconnaissance à ma modeste  
contribution au traitement de sa  
maladie.  
Tous nos remerciements.

A MA BELLE FAMILLE

Merci pour ta confiance.

A MES CONFRERES

|                   |                  |           |
|-------------------|------------------|-----------|
| BOUBACAR RESIDIBE | DOCTEUR BADJIGUI | TRAORE    |
| FATOUMATA DIANE   | -" MAMCOUROU     | DIAKITE   |
| KADIDIA IBRAHIM   | -" DAOUDA M.     | TOURE     |
| RAMATA SACKO      | -" SEYDOU        | COULIBALY |
| MAMADOU DOUMBIA   | -" BABOUA        | TRAORE    |
| ABOU DIARRA       | -" RHISSA AG.    | TACHRIST  |
| ANAFI AG IKATAHIT | -" TINZANA       | COULIBALY |
| DABATIE TANGARA   | -" CHOMPERE      | KONE      |

Courage

AUX DOCTEURS

HAMAR A. TRAORE  
IBRAHIM MAIGA

Pour leur collaboration efficace.



A TOUS LES COLLEGUES INTERNES Particulièrement ceux des services de médecine interne A, B, C et D.

AUX MAJORS TRAORE C., COULIBALY A., TOGO B., SYLLA C SIDIBE S. et tout le personnel des services de médecine interne A, B, C et D.

A MONSIEUR BAGAYOGO A., A LA DIRECTION DE L'ENMP, AU CORPS PROFESSORAL ET A TOUS LES ETUDIANTS DE L'ENMP.

Courage.

A L'ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTE (O.M.S.)

Pour son programme de la santé pour tous en l'an 2.000, à travers elle les organisateurs du 15e congrès de la société internationale de transfusion sanguine et 17e congrès de la société internationale d'hématologie tenus à Paris en 1972 et dont les documents ont servi de référence à mon inspiration didactique.

A MON JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur Yaya FOFLANA  
Chef du service de <sup>biologie</sup> ~~chematologie~~ à  
l'institut Marchoux.

Malgré vos multiples préoccupations  
vous avez accepté de présider ce  
Jury de thèse. Vous avez  
Vous avez acquis la confiance de  
tous ceux qui vous ont approché grâce  
à votre compétence technique.  
Nous garderons de vous les souvenirs  
d'un père ~~et~~ maître sage et modeste.  
Veuillez croire à notre profond  
attachement.

A NOTRE MAITRE DE THESE

LE DOCTEUR ERIC PICHARD

Assistant, chef de clinique à l'hôpital du Point-G.

Pour sa clairvoyance, son entière disponibilité, son enseignement pragmatique essentiellement axé sur la rigueur de la démarche intellectuelle et qui allie l'observation objective des êtres de notre milieu à la compétence technique dans le traitement adéquat des maladies qu'ils engendrent.

Je me fais un devoir, en cet instant solennel, de souligner les qualités exceptionnellement humaines du Docteur Eric Pichard et la sympathie particulièrement accueillante de sa femme, bref un couple homogène, un foyer modèle.

AU DOCTEUR ALY N. DIALLO  
Assistant chef de clinique à l'hôpital du Point-G.

Votre franche collaboration et votre dynamisme dans la pratique médicale font de vous un exemple à suivre.  
Tous nos remerciements.

AU DOCTEUR ISSA TRAORE  
Chef du service de Radiologie de l'hôpital du Point-G.

Nous vous remercions vivement pour avoir accepté de siéger dans ce Jury de thèse.  
Cet acte confirme votre sagesse, votre modestie et votre disponibilité vis à vis de tous.

Merci.

//- EFFICACITE DE LA PENTOXIFYLLINE  
DANS LES CRISES VASO - OCCLUSIVES  
DREPANOCYTAIRES.

O M M A I R E  
+++++

|   | <u>Pages</u> |
|---|--------------|
| I. INTRODUCTION.....  | 1            |
| II. PREMIERE PARTIE : THERAPEUTIQUES UTILISEES<br>AU COURS DE LA DREPANOCYTOSE. |              |
| A- Médicaments actifs sur les globules rouges....                               | 4            |
| 1- Action sur l'hémoglobine.....  | 4            |
| 2- Action sur la membrane globulaire.....                                       | 7            |
| B- Médicaments actifs sur la microcirculation....                               | 8            |
| C- Médicaments d'action complexe.....   | 10           |
| D- Autres médicaments symptomatiques.....                                       | 10           |
| III. DEUXIEME PARTIE : LA PENTOXIFYLLINE  |              |
| A- Place dans l'arsenal thérapeutique.....                                      | 12           |
| B- Chimie.....  | 12           |
| C- Pharmacologie.....   | 14           |
| a- Pharmacocinétique .....  | 14           |
| b- Mode d'action .....  | 14           |
| D- Expérimentation.....   | 16           |
| . Expérimentation animale .....   | 16           |
| . Expérimentation humaine .....   | 18           |
| E- Essais thérapeutiques et résultats au cours<br>de la drépanocytose.....      | 18           |
| a- Au cours des crises aiguës .....   | 18           |
| b- En prophylaxie .....   | 20           |

|  | <u>Pages</u> |
|--|--------------|
| IV. TROISIEME PARTIE : LE PROTOCOLE    |              |
| A- Buts.....                           | 21           |
| B- Methodes.....                       | 21           |
| 1- Choix des melades.....              | 21           |
| 2- La prise en charge.....             | 22           |
| CC- Population étudiée.....            | 24           |
| D- Durée.....                          | 24           |
| E- Lieu.....                           | 24           |
| V. QUATRIEME PARTIE : RESULTATS        |              |
| A- Résultats généraux.....             | 25           |
| B- Sièges des crises douloureuses..... | 26           |
| C- Effet sur les symptômes.....        | 27           |
| D- Traitements associés.....           | 29           |
| VI. CINQUIEME PARTIE : DISCUSSION..... | 30           |
| VII. CONCLUSION.....                   | 34           |
| VIII. BIBLIOGRAPHIE.....               | 35           |



I N T R O D U C T I O N

La drépanocytose est une maladie héréditaire caractérisée par la présence dans les hématies d'une hémoglobine anormale appelée l'hémoglobine S. Sa transmission se fait suivant le mode autosomique " codominant ".

L'hémoglobine S résulte d'une mutation génétique dont la conséquence est une anomalie qualitative de la chaîne où le sixième acide aminé (normalement l'acide glutamique) est remplacé par la valine. Ce remplacement de l'acide glutamique hydrophile par la valine hydrophobe entraîne une modification sévère de la conformation spatiale et des propriétés de la molécule d'hémoglobine S. L'hémoglobine S est instable. Dans certaines conditions (hypoxie, refroidissement, acidose, déshydratation, fièvre, infection) elle se gélifie, entraîne une falciformation des globules rouges et une hémolyse. Les anomalies rhéologiques dues à ces globules rouges anormaux sont la source des crises douloureuses vaso-occlusives.

Les thromboses spléniques avec infarctus multiples et répétés engendrent une involution progressive de la rate et sa fibrose avec parfois une calcification. L'ensemble de ces faits concoure à une véritable asplénie et explique la sensibilité du drépanocytaire aux infections.

La drépanocytose est une des maladies hématologiques héréditaires les plus connues et l'hémoglobine S est la première décrite des hémoglobines anormales. En effet dès 1910 BERRICK remarque la déformation en faucille. En 1949 PAULING et ITANO découvrent l'anomalie de la migration électrophorétique.

De 1956 à 1959 INGRAM montre que l'hémoglobine adulte (hémoglobine A) diffère de l'hémoglobine S par un acide aminé. Depuis de nombreux travaux ont été consacrés à la physiopathologie, à la symptomatologie et au diagnostic de la drépanocytose (24).

La drépanocytose est répandue dans le monde entier. Elle est devenue dans certains pays un problème de santé publique majeur. Elle sévit avec une fréquence importante chez les noirs africains de la "ceinture sicklémique" qui s'étend du 15<sup>e</sup> parallèle de latitude Nord au 20<sup>e</sup> parallèle de latitude Sud. On trouve 5 à 20% de porteurs de cette tare (hétérozygote = AS ou homozygote = SS) en Afrique de l'Ouest : au Niger chez les Yoruba = 25%, chez les Igalla = 18%; au Ghana du Sud = 19% et du Nord = 7% ; au Burkina Fasso = 7 à 9% ; au Liberia 12 à 20% ; en Guinée Portugaise = 12 à 23% (II). On en observe jusqu'à 40% dans certains pays d'Afrique centrale (Congo, Zaïre, Nigeria). La drépanocytose est retrouvée également dans les populations américaines d'origine africaine (9% aux États Unis, 12% aux Antilles Françaises et dans certains pays méditerranéens et asiatiques.

L'incidence pour le Mali est de 0,7% pour l'hémoglobine SS, 1,6% pour l'hémoglobine SC et 13,5% pour l'hémoglobine AS en milieu hospitalier à Bamako (38).

La drépanocytose est invalidante. Le drépanocytaire ne peut réaliser les mêmes performances sportives et scolaires que ses camarades.

Cette maladie entraîne des pertes de jour de travail qui pèsent lourd dans la balance nationale et personnelle. Considérant ces faits et le caractère incurable de sa maladie le drépanocytaire reste frustré et ressent une injustice sociale.

La grossesse constitue un danger pour la maman drépanocytaire et son fœtus.

Les drépanocytaires souffrent toute leur vie qui est emillée de crises vaso-occlusives, d'infections (osseuses, meningées, septicémique, gastro-intestinales, pulmonaires) et de poussées hémolytiques. Le cœur, le foie, la rate, le rein, l'appareil génital, le système nerveux et la rétine sont tous menacés d'infarctus consécutifs aux obstructions vasculaires.

L'importance de l'impact medico-social, la gravité de la maladie, ont fait se multiplier les abords thérapeutiques ; qu'il s'agisse de traitement symptomatique ou de la recherche de médicaments spécifiques. C'est ainsi que nous nous intéressent ici à une nouvelle thérapeutique : la pentoxifylline dans un protocole d'étude en double aveugle de ce produit contre un placebo.

// HERAPEUTIQUES UTILISEES AU  
COURS DE LA DREPANOCYTOSE

La drépanocytose reste une maladie sans traitement efficace car aucune drogue ne peut prétendre être son traitement étiologique. Au début les médecins ont utilisés soit des drogues à effet symptomatique sur les douleurs soit par tâtonnement, des produits dirigés contre d'autres maladies mais capables de modifier la falciformation ou le lit vasculaire. Après avoir repertorié beaucoup de drogues dont l'efficacité n'est pas confirmée les recherches se font surtout actuellement à partir de la physiopathologie, de la falciformation, de ses aspects moléculaires et des modifications rhéologiques intéressant le sang et les vaisseaux.

C'est ainsi que nous pouvons proposer une classification des drogues suivant leurs modes d'action :

A- Medicaments actifs sur les globules rouges :

1- Action sur l'hémoglobine :

\* Agents se liant aux chaînes d'hémoglobine S, diminuant la gélification et/ou augmentant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène :

- Agents non covalents :

• L'urée :

C'est un agent non covalent qui inhibe les interactions hydrophobes des chaînes de deoxyhémoglobine S et donc diminue la gélification (37).

.../...

Cette action nécessite des doses fortes et son efficacité n'est pas prouvée. L'urée administrée à fortes doses, par voie intraveineuse, provoque l'apparition d'une hyperdiurèse avec déshydratation.

- Agents covalents :

a - Les cyanates :

Les cyanates de potassium se fixent de façon covalente sur l'hémoglobine (en particulier sur la valine en C<sub>1</sub>) et augmentent l'affinité de celle-ci pour l'oxygène (19). L'efficacité, quelle que soit la voie d'administration, est contestée. La toxicité sur les nerfs périphérique (neuropathies) et le cristallin (cataracte) rend leur utilisation peu avantageuse compte - tenu de cette efficacité douteuse.

b - Le glycéraldéhyde :

Il se combine avec les résidus lysine de l'hémoglobine S et inhibe ainsi la gélification (19).

c - Le bis-fumarate :

Il interfère avec les chaînes de l'oxy-hémoglobine et inhibe la gélification (19).

d - La cystamine :

Elle inhibe la falciformation en diminuant les liaisons entre les molécules d'hémoglobine S, augmente leur affinité pour l'oxygène et agit sur la membrane des globules rouges.

\* Agents diluant l'hémoglobine S ou augmentant le volume globulaire :

Agents diluants :

• L'hyponatremie :

L'hyponatremie diminue la concentration en hémoglobine S par l'hypotonie intraglobulaire qu'elle provoque, mais aussi l'importance de la falciformation pour des pressions partielles d'oxygène basses.

L'importance de l'hyponatremie nécessaire (120 mmol/l), ses conséquences neurologiques et l'astreinte à un régime désodé sévère au long cours rendent cette méthode peu avantageuse et contribue à son échec sur le terrain.

L'association obligatoire de la 1 - desamine - 8D arginine vasopressine (D.D.A.V.P.), qui a des propriétés antidiurétiques augmente le coût de cette méthode (34, 47).

\* Agents stimulant la production d'hémoglobine fœtale à concentration constante d'hémoglobine globulaire et augmentant la solubilité de la desoxyhémoglobine S.

• Medroxyprogesterone : Depoprovera (2I) :

Le depoprovera, utilisé en prophylaxie, espacé les crises. Il entraîne une diminution de la falciformation et de l'hémolyse, expliquée soit par une augmentation de l'hémoglobine fœtale, soit par un effet stabilisant de la membrane globulaire.

\* Agents augmentant le rapport  $\frac{\text{hémoglobine normale}}{\text{hémoglobine S}}$   
hémoglobine S  
hémoglobine

• La transfusion (1) :

Elle améliore incontestablement les manifestations cliniques de la drépanocytose par l'augmentation du taux



taux d'hémoglobine normale. Les risques d'iso-immunisation, de transmission d'hépatite et d'hémochromatose s'opposent à son utilisation en prophylaxie au long cours.

Pour la cure des crises vaso-occlusives il est souhaitable d'associer à la transfusion l'injection de chélateur du fer pour éviter les complications de la surcharge martiale post-transfusionnelle (2).

2-Action sur la membrane globulaire :

a -Le cétiédil = Stratène :

Le cétiédil est un sédatif, antiagrégant plaquettaire ; il relâche les fibres musculaires lisses et diminue la viscosité sanguine. Son effet sur la membrane globulaire entraîne un afflux cellulaire d'eau et de sodium et une dilution de l'hémoglobine érythrocytaire (5).

In vivo il a été mis en évidence un effet favorable du cétiédil par voie parentérale sur l'intensité et la durée des crises aiguës (16).

b -Le Zinc (13) :

Le zinc stabilise la membrane globulaire en s'opposant à l'effet d'un excès de calcium sur elle. Il diminue l'irréversibilité des drépanocytes. En prophylaxie le zinc semble diminuer le nombre de crises mais la nécessité de la prise de 25 mg de zinc toutes les quatre heures limite cette thérapeutique.

....

taux d'hémoglobine normale. Les risques d'iso-immunisation, de transmission d'hépatite et d'hémochromatose s'opposent à son utilisation en prophylaxie au long cours.

Pour la cure des crises vaso-occlusives il est souhaitable d'associer à la transfusion l'injection de chélateur du fer pour éviter les complications de la surcharge martiale post-transfusionnelle (8).

2-Action sur la membrane globulaire :

a -Le cétiédil = Stratène :

Le cétiédil est un sédatif, antiagrégant plaquettaire ; il relâche les fibres musculaires lisses et diminue la viscosité sanguine. Son effet sur la membrane globulaire entraîne un afflux cellulaire d'eau et de sodium et une dilution de l'hémoglobine érythrocytaire (5).

In vivo il a été mis en évidence un effet favorable du cétiédil par voie parentérale sur l'intensité et la durée des crises aiguës (16).

b - Le Zinc (13) :

Le zinc stabilise la membrane globulaire en s'opposant à l'effet d'un excès de calcium sur elle. Il diminue l'irréversibilité des drépanocytes. En prophylaxie le zinc semble diminuer le nombre de crises mais la nécessité de la prise de 25 mg de zinc toutes les quatre heures limite cette thérapeutique.

.....

c - La 2 - pyrrolidone acétamide = Piracétam :

Le piracétam est un psychotrope ayant des propriétés multiples: ~~antifalciformation~~ antiagrégant plaquettaire, il augmente la déformabilité érythrocytaire (par action sur la membrane globulaire) et augmente l'oxygénation des globules rouges. La résultante clinique de ces effets est l'efficacité du piracétam, pris oralement à la dose de 160 - 200 mg/Kg /jour divisée en 4 prises, dans la prophylaxie des crises drépanocytaires (20, 23, 40).

d - Le chlorhydrate de meclofenoxate = Lucidril :

Le chlorhydrate de meclofenoxate est un vasodilatateur qui limite l'acidose métabolique, stabilise les membranes globulaires et diminue la consommation en oxygène de l'organisme. Il augmente donc la résistance globulaire. In vivo il diminue l'intensité des douleurs au cours des crises drépanocytaires (35).

e - Le tocopherol = Vitamine E :

Elle diminue le nombre de cellules irréversiblement falciformées (41).

f - La pentoxifylline = Torental (39) :

B - Medicaments actifs sur la microcirculation :

1 - La dihydrocornine, la dihydroergocristine, la dihydroergocryptine = Hydergine :

L'hydergine est un dérivé de l'ergot de seigle; c'est un vasodilatateur qui améliore l'oxygénation

dans l'insuffisance vasculaire cérébrale et a été proposé au cours de la drépanocytose. Elle a été largement utilisée au cours de nombreuses études tant dans la prophylaxie que dans le traitement des algies drépanocytaires (7, 9, 19,).

2 - La vincamine = Pervincamine :

La pervincamine est un alcaloïde de la vinca minor. C'est un vasodilatateur qui améliore l'oxygénation tissulaire. La pervincamine, comme l'hydergine, est très utilisée au cours des crises drépanocytaires bien que son effet, peu net, ne justifie pas un emploi au long cours (3,4, 29,43,54, 55).

3 - Le plasma frais congelé (33) :

La perfusion du plasma frais congelé améliore les crises aiguës. Cette perfusion stimulerait la libération de prostacycline (PGI<sub>2</sub>) diminuée chez le drépanocyttaire. La prostacycline est une prostaglandine vasodilatatrice. L'expansion volémique et l'augmentation du flux sanguin pourraient expliquer l'effet bénéfique obtenu par cette perfusion.

4 - Le cétédil = stratène :

Il se trouve évoqué ici pour son effet vasodilatateur.

5 - Le chlorhydrate de meclôfenoxate = Lucidril :

C'est aussi un vasodilatateur diminuant la consommation en oxygène de l'organisme et l'acidose. Il stabilise les membranes.

6 - L'isoxsuprine = Duvadilan (44,45) :

C'est un vasodilatateur, utérorelaxant qui aurait une certaine efficacité dans les crises aiguës drépanocytaires.

C - Medicaments d'action complexe :

Antiagrégants plaquettaires et agents diminuant la viscosité sanguine :

1 - Acide acetyl salicylique = Aspirine (17,26) :

C'est un antalgique, un anti-inflammatoire, un antipyrétique et un antiagrégant plaquettaire. Son introduction dans l'arsenal thérapeutique drépanocytaire se fait avec l'hypothèse, d'ailleurs contestée, que l'initiation de la crise vaso-occlusive serait due à une activation des plaquettes.

3 - La 2 - Pyrrolidone acétamide = Piracétam :

C'est un médicament d'action complexe dont nous avons déjà vu les propriétés.

D - Autres médicaments symptomatiques :

1 - L'oxygène :

C'est un adjuvant précieux pour lutter contre l'acidose source de falciformation des globules rouges. L'oxygénation trouve ainsi toute sa signification dans le traitement des crises aiguës drépanocytaires (19).

Vaccination antipneumococcique.

6 - La vaccination = en particulier la .

5 - La transfusion sanguine

4 - Les anti - inflammatoires

3 - Les antibiotiques

2 - Les antalgiques

-----  
// A // ) B N T O X I F Y L T I N E  
-----

La déformabilité du globule rouge hypothéquée au 17<sup>e</sup> siècle est confirmée au 20<sup>e</sup> siècle par KROGH (25). Elle est indispensable pour la circulation dans les capillaires (diamètre = 3 à 4 microns) des globules rouges (diamètre = 8 microns). La déformabilité du drépanocyte est diminuée. Ce fait engendre des troubles de la circulation capillaire, qui aboutissent aux obstructions vasculaires d'où les crises vaso-occlusives.

Il a fallu attendre 1974 pour qu'un laboratoire mette au point le premier médicament capable de restituer au globule rouge sa déformabilité : la pentoxifylline ou TORENTAL. Mais le nouveau produit ainsi obtenu a été utilisé d'abord dans le traitement de l'artérite et de l'insuffisance vasculaire cérébrale. C'est en 1979 que ses premiers effets dans le traitement de la drépanocytose ont été démontrés.

A - Place dans l'arsenal thérapeutique :

La déformabilité du globule rouge dépend de 3 facteurs :

- La géométrie de la cellule
- La viscosité du fluide interne
- Les propriétés viscoélastiques de la membrane

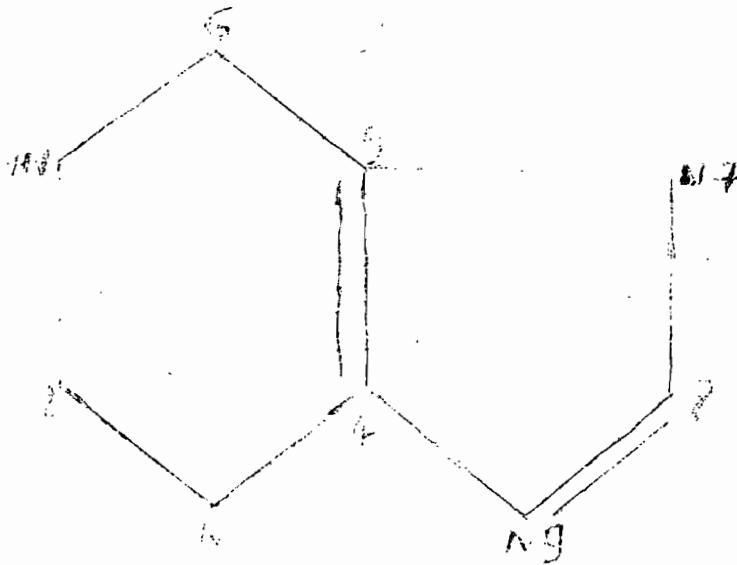
La pentoxifylline fait partie du groupe de médicaments qui agissent sur ce dernier facteur.

B - Chimie :

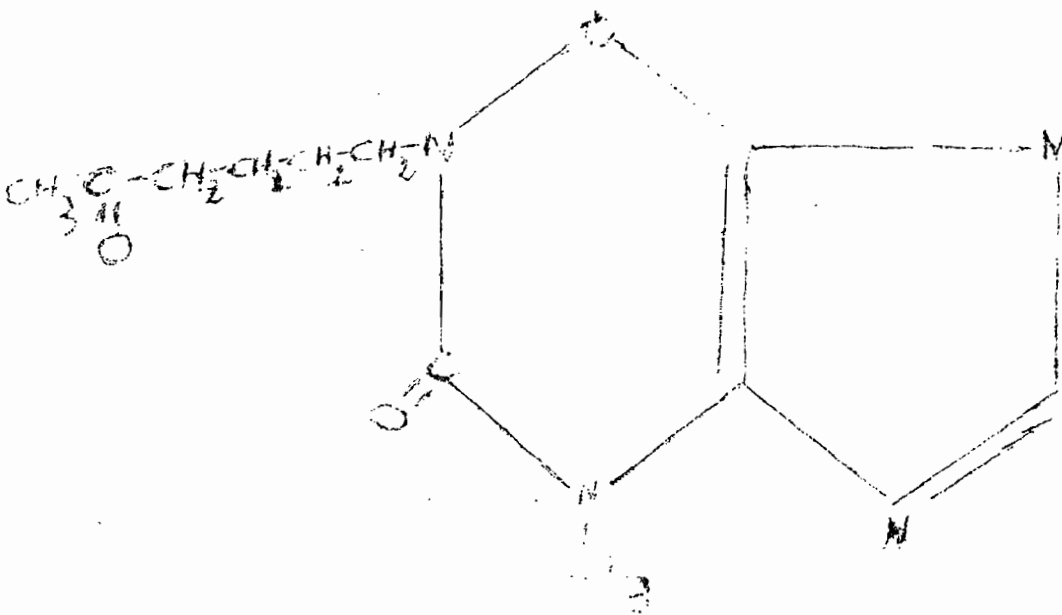
La pentoxifylline est une molécule de la série des bases xanthiques. Elle appartient à la famille des



trialkyl-xantines puisque les radicaux alkyls sont en position 1,3 et 7.



No yau des bases xanthiques = No yau purinique



PENTOXIFYLLINE

C- Pharmacologie :

a - Pharmacocinétique :

Le produit peut être administré par la voie parentérale (IV ou IM) ou per os. Après administration orale de 200 mg de pentoxifylline en solution, les concentrations sanguines maximales sont obtenus après 15 minutes. Elle n'est pas liée à une protéine plasmatique et circule de ce fait sous forme libre. 95% de ses métabolites sont éliminés par voie urinaire. Ces derniers peuvent donc s'accumuler en cas d'insuffisance rénale.

b- Mode d'action :

Il est complexe et n'est pas bien connu. Il est quand même démontré expérimentalement certaines actions :

1- Action moléculaire :

- La pentoxifylline nécessite la présence de calcium extracellulaire pour agir (31).

- La pentoxifylline augmente l'ATP erythrocytaire : STEFANOVICH (51), HENSEL (30), BUCHANAN (15); VIGNERON et STOLTZ (52) ont étudié le taux d'ATP in vitro et in vivo :

In vitro, sous l'action de la pentoxifylline, le taux d'ATP et de nucléotides adéniliques totaux augmente de façon statistiquement significative, de même que le rapport ATP/ADP.

In vivo des résultats identiques sont obtenus dans les expériences faites avec 25 mg/Kg de pentoxifylline.

- La pentoxifylline a une action sur la 2,3 DPG :

Des études faites chez les diabétiques par le DEVEHAT et des collaborateurs (36), ont montré que sous pentoxifylline, le taux de 2, 3 DPG augmente de façon significative au 4e jour du traitement.

- La pentoxifylline inhibe les phosphodiesterases (22).

- La pentoxifylline agit sur les protéines kinases :

Elle inhibe l'action des protéines kinases CAMP indépendantes (12).

~~2e~~-Action sur les propriétés physiques des hématies :

- La pentoxifylline normalise la déformabilité érythrocytaire en milieu hyperconcentré en calcium (50).

- Plusieurs expériences in vitro montrent que la pentoxifylline augmente le temps de gélification de l'hémoglobine chez le drépanocytaire (48).

- Sous pentoxifylline les érythrocytes deviennent plus filtrables (27).

- La pentoxifylline semble diminuer la pression de passage des globules rouges et augmente la déformabilité

érythrocytaire, selon VIGNERON et STOLTZ (52) lors d'une étude sur filtres millipores.

- AMBRUS (2) montre une augmentation statistiquement significative de la déformabilité érythrocytaire chez des drépanocytaires homozygotes et hétérozygotes sous pentoxifylline.

- La déformabilité érythrocytaire qui est diminuée chez les malades atteints d'artériopathie des membres inférieurs ou d'accidents vasculaires cérébraux est normalisée par le traitement avec la pentoxifylline (28).

D- Expérimentation :

. Expérimentation animale :

Chez le rat (18) après administration orale de 3 mg/kg de pentoxifylline marquée au  $^{14}\text{C}$ , l'absorption se fait très rapidement : 15 minutes après l'administration on atteint un taux maximal d'une valeur de 1,1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  et ce taux se maintient à ce niveau pendant 30 minutes. Le sang ne contient plus que 9% de la concentration maximale 8 heures plus tard.

Chez le chien (18) dans les mêmes conditions, l'absorption se fait également très rapidement : La concentration maximale d'une valeur de 2,7  $\mu\text{g}/\text{ml}$  est atteinte en une heure environ.

Après administration orale, la demi-vie dans le sang est de 60 minutes environ ; 93 à 96% du principe actif sont éliminés par voie rénale et 4 à 7% environ

par les fecès.

Toxicité :

- Aiguë (I4) :

Les résultats des examens destinés à déterminer la toxicité aiguë (DL 50) chez la souris et le rat figurent au tableau ci-dessous :

DL 50 de la pentoxifylline chez la souris  
le rat.

| Voie                  | Orale      | IV        | IP        |
|-----------------------|------------|-----------|-----------|
| Animal                |            |           |           |
| Dose toxique!         |            |           |           |
| chez la souris (DL50) | 1.550mg/kg | 265 mg/kg | 370 mg/kg |
| Dose toxique!         |            |           |           |
| chez le rat (DL 50)   | 1.850mg/kg | 140 mg/kg | 240 mg/kg |

IV = Intraveineuse

IP = Intrapéritonéale

- A long terme (I4) :

Les expérimentations effectuées chez les chiens et les rats n'ont révélé aucune toxicité pour les tissus. L'administration répétée de pentoxifylline s'est avérée incapable de produire la moindre atteinte organique ou fonctionnelle dans les conditions expérimentales utilisées.

Des études de tératologie ont été effectuées chez le rat et le lapin. Il s'ensuit qu'il n'y a pas d'effet tératogène aux doses non toxiques pour la mère. Il n'a pas été possible de déceler une modification significative de la fertilité ou de la reproduction (49).

. Expérimentation humaine (18,32) :

Après administration orale de 200 mg de pentoxifylline en solution, des concentrations sanguines maximales sont obtenues après 15 minutes. Elle s'élimine par voie renale.

La pentoxifylline est très bien tolérée. Les expérimentations cliniques au long cours ont montré qu'il n'était pas nécessaire de recourir à une surveillance biologique particulière. Mais elle peut entraîner une leucopenie, une hypotension, des effets indésirables digestifs tels que nausées transitoires, vomissements, brûlures gastriques. Aucun effet tératogène n'a été rapporté. Elle peut donc être utilisée sans grand risque chez la femme enceinte.

E--Essais thérapeutiques et résultats au cours de la drépanocytose :

a) Au cours des crises aiguës :

SANGARE en 1978 au CHU de Cocody à Abidjan (48) a apprécié l'efficacité de la pentoxifylline sur l'intensité, l'étendue et la durée des crises, au cours d'une étude simple non randomisée ayant porté sur 150 drépanocytaires (homozygotes, double hétérozygotes, bêta-thalasso-drépanocytaires). De ce travail il ressort que le traitement a

donné les "meilleurs résultats" dans le traitement des crises drépanocytaires aiguës.

BARBOTIN en 1979 à Libreville (6) fit une étude ouverte, non randomisée chez 22 drépanocytaires homozygotes. Il conclut à un résultats prometteur dans le traitement et la prophylaxie des crises et à une excellente tolérance de la pentoxifylline chez le sujet jeune.

VORIAS (cité par NGANDU-KABEYA) (42) a montré en 1981 chez 15 malades en crise aiguë, une disparition complète des douleurs après 6 à 12 heures de perfusion de pentoxifylline.

MANRIQUE en 1981 au Brésil (19) traite par os 5 drépanocytaires (SS) durant les crises aiguës. Ce qui entraîne une cessation des crises en 2 à 3 jours et une amélioration des symptômes cardiaques.

M'BENSA en 1983 (39) dans un service de pédiatrie à Kinshassa, a fait une étude simple non randomisée avec la pentoxifylline dans la crise drépanocytaire. Les critères d'appréciation étaient la sévérité des douleurs, l'hématocrite et la survenue d'effets indésirables. Il a observé 92% de résultats excellents (diminution des douleurs en moins de 24 heures). Du point de vue biologique, aucune variation significative de l'hématocrite ou du taux d'hémoglobine n'a été observés.

L'auteur conclut à une action favorable de la pentoxifylline sur la déformabilité du globule rouge chez 12 drépanocytaires homozygotes .

La pentoxifylline expérimentée par NGANDU-KABEYA à Kinshassa en 1983 (42) chez 12 malades homozygotes SS en crise, donne de bons résultats, plus rapides et plus constants qu'avec les médicaments utilisés jusqu'alors. Il s'agit d'une étude simple non randomisée ayant pour critère d'évaluation l'étendue et l'intensité des douleurs.

b- En prophylaxie de nombreux auteurs : NGANDU-KABEYA, SANGARE, M'BENSA ont constaté une diminution du nombre de crises chez leurs sujets. En particulier BARBOTIN au Niger (6) a fait une étude en double aveugle sur 41 malades ambulatoires. Il observa un espacement des crises drépanocytaires.



E         R O T O C O L E

A - Buts :

Cette étude préliminaire sur un nombre restreint de sujets, est destinée à évaluer l'importance de la réduction de la durée des crises vaso-occlusives drépanocytaires, sous l'effet du torental administré en perfusion intraveineuse continue. Ces résultats permettant d'effectuer ensuite un calcul d'effectifs précis.

B - Methodes :

1 - Choix des malades :

Il s'est fait grâce aux critères de selection suivants :

a - Drépanocytose SS ou SC

b - âge de 12 à 40 ans

Les sujets de moins de 12 ans ont été exclus car nous estimons que la douleur est difficile à apprécier chez les enfants.

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

c - Crises douloureuses ostéo-articulaires

Les crises douloureuses vaso-occlusives pouvant simuler toute la pathologie, nous nous sommes limités aux douleurs ostéo-articulaires.

d - Crises non compliquées

e - Intensité 3 ou 4 aux items 1 et 2 de l'évaluation des symptômes

L'intensité de la douleur est

L'intensité des symptômes est classée en 4 grades (items) d'intensité croissante, à l'interrogatoire. Pour qu'il n'y ait aucun doute quant à la réalité de la crise seuls les 2e et 3e grades ont été retenus.

f- Sujet qui restera hospitalisé

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

g- Sujet non traité par des sulfamides hypoglycémiantes ou des hypotenseurs

Le torental peut entraîner une hypotension et une leucopenie. Ces faits sont à l'origine de l'écartement des hypotenseurs et des sulfamides hypoglycémiantes.

Les sujets sont inclus dans l'étude s'ils répondent à tous les critères de sélection. Pour cette étude pilote il a été convenu d'inclure au total 20 sujets, soit 10 sujets par groupe de traitement.

2--La prise en charge :

a- Les malades admis subissent chacun un examen clinique complet initial pour éliminer les cas compliqués.

b- Traitement :

- Schéma :

Critère de sélection

!  
! J 1 ! J 2 ! J 3 ! J 4 !  
!-----!  
!

! Tirage au sort = Torental ou Placébo

- Randomisation des traitements :

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

Chaque lot de traitement a été numéroté et à chaque sujet admissible a été administré le produit dont le numéro de lot correspond à son numéro d'entrée dans l'étude (1er sujet = lot n°1, 2e sujet = lot n°2, etc...).

Des enveloppes scellées contenant le code ont permis d'identifier les traitements reçus au fin d'étude.

- Présentation des produits :

Les lots de traitement ont été d'aspect identique et ont consisté en des boîtes d'ampoules de 5 ml contenant soit 100 mg de pentoxifylline, soit du chlorure de sodium.

- Posologie journalière :

La posologie journalière a été de 200 mg/10 kg de poids et par jour. Le produit a été administré en perfusion continue dans du soluté glucosé isotonique à 5%.

Le volume perfusé a été suffisant pour qu'en aucun moment la dose horaire ne soit supérieure à 100 mg.

- Durée du traitement :

Le traitement a été poursuivi jusqu'à la sédation complète de la crise ou au maximum pendant 4 jours.

- Poursuite du traitement après l'étude :

A l'issue de 4 jours d'étude, le traitement

fut laissé à l'appréciation du médecin responsable.

- Traitements associés :

. Etaient autorisés et notés :

+ Les antalgiques

+ Les antibiotiques en cas de nécessité

. Etaient interdits pendant la durée de l'étude:

+ Les vasodilatateurs

+ Les antiagrégants plaquettaires

+ Les autres médicaments agissant sur  
l'hémorhéologie

- Surveillance :

Chaque malade subissait par jour 3 examens cliniques complets qui permettaient d'évaluer les symptômes.

Les horaires d'administration du traitement ont été consignés sur un cahier d'observation.

C- Population étudiée :

Les malades ont été choisis sans distinction de sexe ou de race. Les âges limites ont été déterminés dans les critères de sélection. La population étudiée provenait de Bamako et de sa banlieue.

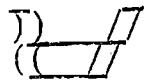
D- Durée :

L'étude a duré du 25-04-1983 au 5-12-1984.

E- Lieu :

L'étude a été réalisée en totalité à l'hôpital du Point G, dans le service de médecine interne.

S L V L T R S E



A - Resultats généraux = (non compris l'effet sur les  
symptômes)

Tableau I

|  | TORONTAL | PLACEDO | TOTAL    |
|--|----------|---------|----------|
| SEXE H/F   | 7/3      | 7/3     | 14/6     |
| Age moyen (année)  | 21,8     | 25,1    | 23,45    |
| Hémoglobinoses SS  | 5        | 7       | 12       |
| Hémoglobinoses SC  | 5        | 3       | 8        |
| Nombre moyen de crises pendant<br>12 dernier mois                            | 6,3      | 4,3     | 5,3      |
| Durée moyenne des crises<br>(jours)  | 3,9      | 4,6     | 4,25     |
| Complications  | 0,2      | 0,2     | 0,2      |
| Taux moyen d'hémoglobine à l'en-<br>trée                                     | 9,1      | 8,68    | 8,89     |
| Délais moyen entre le début de<br>la crise (heure) et celui du<br>traitement | 16h 48'  | 11h 54' | 14 h 18' |
| Durée moyenne du traitement (<br>(heure)                                     | 49 h 42' | 46h 39' | 48 h 9'  |
| Dose totales moyenne (mg)  | 1936     | 1982    | 1959     |
| Bonne tolerance  | 100%     | 100%    | 100%     |
| Mauvaise tolerance   | 0        | 0       | 0        |

H = Homme  
F = Femme  
h = Heure  
' = Minute

B - Sièges des crises douloureuses :

Tableau II

| S I E G E S |                    | TORENTAL | PLACÉBO | TOTAL |
|-------------|--------------------|----------|---------|-------|
| Osteo -     | Membres inférieurs | 9        | 8       | 17    |
|             | Membres supérieurs | 6        | 6       | 12    |
| Laire -     | Thôrax             | 4        | 4       | 8     |
|             | Rachis             | 3        | 3       | 6     |
|             | Bassin             | 2        | 2       | 4     |
| Abdomen     |                    | 2        | 2       | 4     |
| Tête        |                    | 3        | 0       | 3     |



C - Effet sur les symptômes

Durée moyenne en heures de chaque symptôme au cours du traitement = DM

Nombre de malades ayant exprimé chaque symptôme = NM

Tableau III

|        | SYMPTOMES  | MÉTROPOLITAIN |    | PLACAÇO EIBO |    |
|--------|--|---------------|----|--------------|----|
|        |  | DM            | NM | DM           | NM |
| ITEM 1 | Plainte du malade  |               |    |              |    |
|        | Pas de douleur exprimée à l'interrogatoire ou aucun signe d'extériorisation                          |               |    |              |    |
|        | Douleur perçue par le malade avec signes d'extériorisation à minima.                                 | 15h 21'       | 8  | 18h 48'      | 8  |
| ITEM 2 | Gémissements inconstants. Faciès souvent douloureux.   | 17h 21'       | 9  | 9h 53'       | 9  |
|        | Gémissements constants. Faciès douloureux en permanence.   | 7h 7'         | 5  | 10h 27'      | 3  |
|        | Position Antalgique  |               |    |              |    |
| ITEM 3 | Mobilisation normale en amplitude. Marche possible   |               |    |              |    |
|        | Mobilisation sur le lit sans réveil de la douleur et avec peu de limitation.                         | 6h 42'        | 4  | 3h 30'       | 3  |
|        | Mobilisation prudente et partielle possible. Exacerbation de la douleur aux changements de position. | 28h 55'       | 10 | 30h 59'      | 9  |
| ITEM 4 | Position antalgique avec immobilisation totale et impotence fonctionnelle totale.                    | 5h 24'        | 3  | 3h 33'       | 3  |
|        | Signes Psychiques  |               |    |              |    |
|        | Pas de signes psychiques.  |               |    |              |    |
| ITEM 5 | Signes d'angoisse et/ou agitation à minima.  | 15h 48'       | 9  | 11h 35'      | 8  |
|        | Angoisse modérée et/ou agitation modérée   | 13h 37'       | 7  | 10h 48'      | 5  |
|        | Angoisse extrême et/ou agitation vive.   | 3h 12'        | 1  | 6h 33'       | 3  |
| ITEM 6 | Sommeil  |               |    |              |    |
|        | Sommeil normal   |               |    |              |    |
|        | Difficulté d'endormissement. Réveil précoce.   | 2h24'=0,1J    | 1  | 4h48'=0,2J   | 2  |
|        | Quelques phases de sommeil.  | 28h48'=1,2J   | 7  | 19h12'=0,8J  | 7  |
| ITEM 7 | Insomnie totale.   | 9h36'=0,4J    | 3  | 7h12'=0,3J   | 3  |
|        | Durée totale des symptômes   | 49h 42'       |    | 46h 39'      |    |

Commentaires du tableau III :

Les douleurs commencent à diminuer plus vite avec le torental (15 h 21' / 18h 48' ). La durée totale des symptômes n'est pas raccourcie avec le torental par rapport au placebo.

En moyenne chez presque tous les malades l'évaluation des symptômes à l'entrée fait ressortir que la plupart des malades ont le grade 3. Cette intensité (grade 3) est la plus lente à disparaître sous traitement.

Sous torental le grade 4 des 3 premiers items dure moins que les autres grades suivi du grade 2. A l'item 4 le grade 2 dure moins que le reste.

Dans le groupe placebo aucune corrélation n'est possible quant à la durée des symptômes entre les différents items et même à l'intérieur des items.

La seule différence en faveur du torental est la diminution de l'angoisse des malades et des difficultés d'endormissement, peut être en rapport avec un effet sédatif du produit.

On note dans le groupe placebo un cas "d'échec" puisqu'au bout de 4 jours les symptômes persistaient, ce qui n'est pas observé dans le groupe torental.

D - Traitements associés

Tableau IV

| PRODUITS      | T O R E N T A L | P L A C E B O |
|---------------|-----------------|---------------|
| Bipenicilline | 0               | I             |
| Nivaquine     | 4               | I             |
| Baralgin      | 2               | 2             |
| Aspirine      | I               | 0             |
| Doliprane     | I               | 0             |

Commentaires du tableau IV :

- Les sujets sous torental ont reçu plus d'antalgique que les patients sous placebo.

II) I S C U S S I O N  
-----

A- Ce protocole a servi de modèle expérimental pour juger de l'efficacité d'un traitement potentiellement actif au cours des crises aiguës drépanocytaires.

Seule une étude en double aveugle permet une estimation quantitative et qualitative des symptômes tant les manifestations douloureuses sont subjectives pour le malade comme pour le médecin expérimentateur.

Seule une étude du produit à tester contre un placebo permet d'éviter de faux résultats tant les malades drépanocytaires sont, du fait de leur anxiété et du fait de leur désir de trouver une solution à leur maux, sujets à l'effet placebo d'une drogue.

Les critères d'évaluation d'abord groupés en différents items et permettant une graduation dans l'intensité des symptômes nous semblent adéquats pour estimer l'efficacité d'une drogue. Ces critères d'évaluation nous semblent facilement reproductibles pour comparer le plus objectivement possible différentes drogues sensées être actives sur les crises aiguës drépanocytaires. Ce modèle expérimental nous semble donc efficace et devrait être confirmé par son application sur de plus grandes séries de malades.

B- Du point de vue de l'efficacité du torental les résultats observés après la levée du double aveugle et le faible échantillon ne permettent pas de conclure à une efficacité du produit au cours des crises aiguës drépanocytaires. On peut seulement observer :

.../...

- La diminution de l'angoisse des malades et des difficultés d'endormissement.

- L'absence de cas d'échec thérapeutique, toutes les crises ont cessé en 3 jours.

- L'absence de récurrence avant 4 mois car un même malade enregistré successivement 3 fois dans le groupe torental a vu un écart de 4 mois au moins entre ses hospitalisations. Le même écart est noté pour les malades passant du groupe torental au groupe placebo de la 1ère à la 2e hospitalisation.

- La bonne tolérance du torental.

C- En comparaison avec les études préliminaires sur l'utilisation du torental on observe :

- Par rapport à l'observation de A. SANGARE en 1978 au CHU de Cocody à Abidjan (45) on constate que :

+ Le choix des malades se faisait sans tenir compte de l'âge et du phénotype : SS, SC ou SF.

+ Il s'agissait d'une étude simple non randomisée.

+ Les doses (200 à 600 mg) étaient plus faibles par rapport à nos doses.

+ 17 de nos résultats (9 du groupe torental et 8 du groupe placebo) peuvent être considérés comme "très bons" selon les critères de SANGARE car les crises ont cédé avant 48 heures et 2 de nos résultats comme "bons" (les crises ayant cédé avant 72 heures).

+ Dans notre protocole, avec le groupe torental, on a constaté aussi que les crises ont cessé avant le 3<sup>e</sup> jour de la crise.  
.../...

nous avons constaté aussi que le délais séparant le début de la crise et l'initiation du traitement a une influence sur l'évolution de la crise sous traitement. En moyenne, plus le traitement est institué précocement mieux c'est.

+ Notre étude n'a pas porté sur l'ordre de disparition de la douleur en fonction des différents sièges douloureux.

- Par rapport à l'observation de BARBOTIN en 1979 à Libreville (6) :

+ Il s'agissait d'une étude simple non randomisée.

+ Il n'y avait pas de critères de sélection.

+ Les doses (10mg /kg/jour) étaient plus faibles que les nôtres.

+ D'après cette observation et ses critères 17 de nos résultats sur 20 (9 du groupe torontal et 3 du groupe placebo) sont considérés comme "bons" (la sédation de la crise avant la 48e heure).

- Par rapport à l'observation de M'BENSA en 1983 (36) dans un service de pédiatrie à Kinshasa:

+ Il s'agissait d'une étude simple non randomisée.

+ Les enfants étaient les plus concernés.

+ Les doses (400 mg /jour) étaient plus faibles que les nôtres.

+ D'après cette observation et ses critères 2 de nos résultats (tous du groupe placebo) sont considérés comme "excellents" (disparition des douleurs avant 24 heures ;

.../...

15 de nos résultats (6 du groupe placebo et 9 du groupe torental) "bons" (disparition des douleurs en moins de 48 heures) et de 2 cas (1 du groupe torental 1 du groupe placebo) comme "moyens" (disparition des douleurs en 3 jours) et un échec.

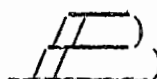
On constate donc en comparant notre étude avec celle d'autres auteurs qu'en l'absence de comparaison avec un placebo il est extrêmement subjectif de conclure à un effet favorable du torental. L'amélioration des crises n'étant souvent qu'une évolution spontanée de la drépanocytose ou une amélioration portant sur les symptômes subjectifs grâce à un effet placebo du produit.



-----  
N O I S A T O N O

L'arsenal thérapeutique pour améliorer ou même empêcher les crises vaso-occlusives drépanocytaires est considérable. Grâce à une meilleure connaissance de la physiopathologie de la drépanocytose il est possible de tenter d'agir au niveau de chaque maillon de la falciformation, de ses causes favosissantes, de ses conséquences et de la synthèse de l'hémoglobine S. Ainsi une molécule comme la pentoxifylline, connue comme agent améliorant la plasticité du globule rouge et éprouvée au cours du traitement des artériopathies oblitérantes a-t-elle pu être proposée dans le traitement de la drépanocytose. Quelque soit la molécule utilisée, des études en double aveugle contre un placebo, avec des critères d'inclusion et d'appréciation reproductibles permettent de juger de son efficacité et de la comparer aux autres drogues.

Parallèlement à ces recherches sur le traitement chimiothérapeutique de la drépanocytose indispensable pour soulager les drépanocytaires il faut souligner l'importance des recherches concernant le dépistage de la drépanocytose in utero le plus tôt possible au cours de la vie foetale (46, 53). Il faut aussi souligner les possibilités du conseil génétique aux futurs parents, seul moyen disponible actuellement au Mali pour améliorer ce réel problème de santé publique.

 I B L I O G R A P H I E

---

1.- ALLARD C.

Place de la transfusion dans le traitement de la drépanocytose homozygote.

La vie Médicale 1982, 16, 20 - 22

2.- AMBRUS C.M., AMBRUS J.L.

Platelet agrégation and érythrocyte deformability 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, Ride Janeiro, Bresil 27

28 March 1980 Exepta Medica. Ed. 1981, 105, 107 - 114.

3.- AMEDONE A., MIGEON A.

Traitement de la drépanocytose par la pervincamine : observations préliminaires à propos de 52 cas. ZAIRE.

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 cétiédil on érythrocyte sickling : new type of antisickling agent that may affect érythrocytes membranes. Proc. Nat'. Acad. Sci. 1980, 77, 2955 - 2959.

6.- BARBOTIN M.

Un nouvel abord pharmacologique de la drépanocytose :  
La pentoxifylline. La vie Med. 1982, 16, III5 - III20.

7.- BARBOTIN M.

Pourquoi et comment traiter la drépanocytose hetero-  
zygote de l'adulte ? Afr. Med. 1975; 14, 47 - 49.

8.- BEAUVAIS P.

La drépanocytose. Expansion scientifique française Ed.  
et ...

9.- BEGUE P., BERTRAND E., DAVID M., COLLET Y.,  
PIERRONDON M., SANKALE H.

Action de la dihydroergotoxine sur la crise drépano-  
cytaire : étude multicentrique en double aveugle en  
Afrique francophone. Med. Afr. Noire 1981, 28, 307.

10.- BERJARMIN L.J., KOKKINI G., PETERSON M.

Cetiédil : Its potential usefulness in sickle cell  
disease. Blood 1980, 55, 265 - 270.

11.- BERNARD J., RUFFIE J.

Hématologie géographique : Ecologie humaine caractères  
héréditaires du sang. Paris, Masson, 1966, 436 P.

12.- BOIVIN P. LEGOMTE M.C.

Effet of methylxanthine derivatives on red cell phos-  
phorylation. Scand. J. Clin. Lab. Invest 1981, 41,  
(suppl 156), 291 - 296.

- 13.- BREWER G.J., BREMER L.F., PRAGD A.S.  
Suppression of irreversibility sickled érythrocytes  
by zinc therapy in sickle cell anemia. J.Lab.Clin.  
Med., 1977, 90, 549 - 554.
- 14.- BOISSIER J.R.  
Expertise toxicologique pharmacologique du BL I9I.
- 15.- BUCHANAN N., MOODLEY G.P.  
The effet of pentoxifvlline on human erythrocyte  
adénosine triphosphate. I.R.C.S. Med SC. 1977,5, 43.
- 16.- CABANNES R., MAILON 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.
- 17.- CHAPLIN H.J., ALKJAERSIG N., FLETCHER A.P.,  
MICHMEL J.M., JOIST J.H.  
Aspirin- dipyridamole prophylaxis of sickle cell  
disease pain crises. Thronb Haemost. 1980, 44,  
218 - 221.
- 18.- CHRISTO.O., GLEIXNER K., KELLNER H.M., MULLER  
R., RUPP W.  
Etude de la pharmacocimétique de la 3,7- diméthyl-  
1-(5-oxo-hexyl)- xanthine- C (BL I9I) administrée  
par voie orale au rat, au chien et à l'homme.  
Arzneim. Forsck., 1972, 22, 1933 - 1937.

19.- COULIBALY (SEYDOU)

La drépanocytose : Etat actuel des connaissances concernant la thérapeutique et les perspectives d'avenir. Thèse de médecine, Bamako, 1984.

20.- DE ARAUJO T.J., NER G.S.

Piracetam et acétamide in sickle cell disease. Lancet 1977, 2, 411.

21.- DE CEULAER K., HAYES R., SERJANT G.R.

Medroxyprogesterone acetate and homozygous sickle cell disease. Lancet 1982, 2, 229 - 231.

22.- FAVARD P. BOURGUET J.

Effet of pentoxifylline and various methylxanthine derivatives on transepithelial water permeability of frog urinary bladder. Scand.J. Clin Lab. Invest. 1981, 41 (suppl. 156) 305 - 308.

23.- FRANKLIN I.M.

Piracetam and sickle cell disease. Lancet, 1980, 1, 761 - 768.

24.- GENTILINI M., DUFLO B. LAGARDERE B. DANIS M., RICHARD - LENOBLE D.

Médecine tropicale - Paris flammariion, 1977, 561 P.

25.- GEORGE C., MARCEL G.A.

Torental 400 : Pentoxifylline nouveau dosage.

Laboratoires Hoechst, Dépot légal n°307, 3e trimestre

8I. Imp. CFI/EVRY.

26.- GRENBERG 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,  
(S<sup>t</sup> Louis), 1983, 102, 781 - 784.

27.- 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, I, 241 - 247.

28.- GRUMEL J.M.

Pentoxifylline et drépanocytose : état actuel des  
travaux. Med. Afr. Noire, 1981, 28, 605 - 608.

29.- HAZOUME F.A., JOHNSON O., MASSACRIER A. BOURDON P.

Les formes hétérozygotes graves des drépanocytoses  
chez l'enfant. Afr. Med. 1973, 12, 119 - 124.

30.- HENSEL A.

Effet of pentoxifylline on adenosine nucléotides  
of human érythrocytes. XVI congrès International  
d'hématologie, TOKYO (JAPON), 1976, 5-II (sept).



- 31.- HERMANG G., MAUDIT P., ROSSIGNOL B.  
A tentative explanation of the stimulatory effect of methylxanthines (pentoxifylline) and isobutylmethylxanthine on the secretory process in rat extra-orbital lacrimal gland. Scand. J. Clin Lab. Invest. 1981, 41 (suppl. I56), 309 - 312.
- 32.- HINZE H.J.  
Pharmacocinétique du BL I9I chez l'homme. Arzneim. Forsch., 1972, 22, 1492 - 1495.
- 33.- HUEHNS E.R.  
Fresh frozen plasma for vasculocclusive crises in sickle cell disease. Lancet, 1981, I, 1310 - 1311.
- 34.- LEARY M., ABRAMSON N.  
Induced hyponatremia for sickle cell crisis. N. Engl. J. Med. 1981, 304, 844.
- 35.- LE BRAS M., COIRAULT R., BOUCHEZ P., BERTRAND ED.  
Les raisons qui peuvent justifier l'emploi du lucidril dans la drépanocytose. Nouv. Press. Méd 1977, 6.
- 36.- LE DEVEHAT C., LEMOINE A., CIRRETTE B., RAMET M.  
Pharmacological influence of pentoxifylline and red cell filtrability and 2-3 diphosphoglycerate. Scand. J. Clin Lab. Invest. 1981 - 41 (suppl. I56), 305 - 308.

37.- 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. SCATTAUER VERLA. STUTTGART. NEW-YORK 1973.

38.- MAHAMANE D.

Nouvelle contribution à l'étude de l'hémoglobine et du déficit en G6PD au Mali à propos de 11.506 électrophorèses de l'hémoglobine et de 8.844 dosages de G6PD. Thèse de pharmacie, Bamako, 1983.

39.- M'BENSA.

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

40.- NALBADIAN H.

17e congrès de la société internationale d'hématologie.

15e congrès de la société internationale de transfusion sanguine PARIS 1972.

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

A decrease in irreversibility sickled érythrocytes in sickle cell anemia patients given vitamine E: American Journal of clinical nutrition 1980, 33, 968 - 971.

42.- 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.

43.- NGANDU K., M'BENSA M.

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

44.- PERRI T., DI, FORCONI S., AGNUSDEI D., GUERRINI M., LAGHI PASSINI F.

The effects of intravenous isoxsuprine on blood viscosity in patients with occlusive peripheral arterial disease. Br. J. Clin. Pharmac. 1978, 5, 255 - 260.

45.- PSOMADAKIS C., KALLERGI G., BOURAULTA C., PAPAGEORGIOU J.

Experience with isoxsuprine in the treatment of sickle cell crisis. A proposed mechanism of action. Blood transfusion station and hematology laboratory, ALEXANDRA, HOSPITAL, ATHENS 611, GREECE.

46.- ROSA J., GOSSEN M.

Analyse directe des gènes, nouvelle possibilité de diagnostic en génétique, Application au diagnostic prénatal de la drépanocytose. Nouv. Presse Med. 1981, 10, 383 - 385.

47.- ROSA R.M., BIERER B.E., THOMAS.

A study of induced hyponatremia in the prevention and treatment of sickle cell crisis N. Engl. J. Med. 1980, 303, 1138 - 1143.

48.- SANGARE A.

Traitement de la crise drépanocytaire par la pentoxifylline. Thèse de médecine Abidjan 1978.

49.- SCHULTES E., POPENDIKER K., DOERR B.I., LEUSCHNER E.

Tolerance de la 3,7-diméthyl-1-(5-oxo-hexyl) - xanthine en expérimentation animale. Arzneim. Forsch., 1971, 21, 1446 - 1453.

50.- SEIFFGE D., KIBSEWETTER H.

International symposium on filtrability and red blood deformability. Göteborg 11-13 Septembre 1980.

51.- STEFANOVICH V.E.

Effet of pentoxifylline on erythrocyte adenosine, nucleotide levels in rats : I.R.C.S. Med.Sc 1975, 3, 91.

52.- VIGNERON C., STOLTZ J.F.

Modification physicochimique et rhéologique de l'hématie sous l'influence de la pentoxifylline Med.Act 1977, 4, 200 - 204.

53.- WAJCMAN H., LABIE D.

Aspect actuel de la biologie de la drépanocytose.

Ann. Med. Interne 1981, 132, 568 - 594.

54.- YONGUI MASSOK.

La crise drépanocytaire : essai d'un nouvel agent  
thérapeutique? Med. Afr. Noire, 1972, 19, 629 - 632.

55.- YONGUI MASSOK.

Le point sur la drépanocytose IIe congrès des  
médecins 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.

=====