HAL
open science

Les médecines complémentaires chez les patients drépanocytaires

Daosavanh Souannavong

To cite this version:

Daosavanh Souannavong. Les médecines complémentaires chez les patients drépanocytaires. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01496457

HAL Id: dumas-01496457

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01496457

Submitted on 27 Mar 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 28 Octobre 2016

par

SOUANNAVONG Daosavanh

Née le 1er Décembre 1989 à Mont Saint Aignan

Les médecines complémentaires chez les patients drépanocytaires

Président du jury : Mr GARGALA Gilles, MCU-PH

Membres du jury : Mme GROULT Marie-Laure, MCU

Mme MARCELLIN Stéphanie, Docteur en pharmacie

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno **BACHY** *(surnombre)*	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul **BESSOU**	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise **BEURET-BLANQUART** *(surnombre)*	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy **BONMARCHAND** (*surnombre)*	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr Jean-François **CAILLARD** *(surnombre)*	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW**	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mme Danièle **DEHESDIN** *(surnombre)*	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Philippe **GRISE** *(surnombre)*	HCN	Urologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - Vénéréologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier **LE LOET**	HCN	Rhumatologie
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mr Eric **LEREBOURS**	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Bruno **MIHOUT** *(surnombre)*	HCN	Neurologie
Mr Jean-François **MUIR**	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc **PERON** *(surnombre)*	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
Mr François **PROUST**	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ**	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER**	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image

Mr Eric **VERIN**	CRM PR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy **BELLIEN**	HCN	Pharmacologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François **MENARD**	HCN	Biophysique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais
Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
Mr Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE**	Toxicologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Isabelle **LEROUX - NICOLLET**	Physiologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique **BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mr Jean **CHASTANG**	Biomathématiques
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie

Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mr Jean-François **HOUIVET**	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie **MARTINET**	Immunologie
Mme Sandrine **DAHYOT**	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie
Mr François **HALLOUARD**	Galénique
Mme Caroline **LAUGEL**	Chimie organique
Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**	Biochimie
Mme Maïté **NIEPCERON**	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Roland **CAPRON**	Biophysique
Mr Jean **CHASTANG**	Mathématiques
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mr Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mr Alain **MERCIER**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

Remerciements

A Mr Gargala, président de mon jury
Merci de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma soutenance de thèse.

A Mme Groult, ma directrice de thèse
Merci infiniment pour tout ce temps passé à la correction de mon manuscrit.
Je vous en suis infiniment reconnaissante.

A Mme Marcellin,
Merci de m'avoir accueillie dans votre officine et de m'avoir fait confiance.
Merci pour votre présence dans mon jury de thèse.

A Mr Vannier,
Je vous remercie de m'avoir consacré du temps pour l'élaboration de mon travail.

A Mme Etancelin,
Je vous remercie pour votre correction et vos précieux conseils pour la rédaction de ma première partie.

A mon Papounet et ma Mamang,
Vous êtes des parents en or
Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenue tout au long de ces années
Je vous serai éternellement reconnaissante d'avoir toujours été là pour moi
Et grâce à vous, je peux être fière de la vie que j'ai aujourd'hui.

A ma Sœur,
Cette belle complicité que l'on a toujours eue
A notre soutien mutuel
Je te donne tout le courage que j'ai eu pendant ces 8 dernières années pour tes propres études.

A Clément, l'homme qui partage ma vie
Tu crois toujours en ma réussite même quand je doute
Ton amour est un bonheur quotidien
Nos projets vont pouvoir se réaliser.

A Nanou, Camille, Maryse et Michel : mes oncles et tantes
Toujours attentifs à ma réussite professionnelle.

A Carole et Thibault : mes beaux-parents
Vous m'avez connu à 16 ans et vous avez été témoin de ma belle évolution
Vous avez toujours su me soutenir.

A Laurine et Adrian : ma belle-sœur et mon beau-frère
Merci de votre attention durant toutes ces années.

A Brigitte, Jean-Claude, Monique et André : mes grands-parents
Attentifs à ma réussite professionnelle.

A Fafa, Mona, Lélé, Juju et Eugène : mes meilleures amies de fac
Les cours, les partiels, les TP, les vacances, les après-midis goûter, les soirées
De supers moments passés avec vous et encore d'autres à venir
Bon courage pour votre réussite professionnelle.

A mes Jeanines : mes meilleures amies de step
Nous avons fait une belle rencontre toutes les 8, on ne se quitte plus
Merci de m'avoir encouragé dans mes études et d'avoir toujours été là.

A Lulu, Alex, Sab, Roro : mes collègues de travail
Ces journées passées à la pharmacie depuis 5 ans avec les goûters, les bonbons, les cafés et les rires.
Merci pour ces 5 années à vos côtés !

A ma Mamie,
Lorsque j'étais en première année tu savais déjà que j'allais être pharmacien
Tu as toujours été là pour nous et tu nous aimais d'un amour infini
Je sais, même si tu n'es plus là, que tu aurais été très fière de ta petite-fille.

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Tables des matières

REMERCIEMENTS **11**

TABLES DES MATIERES **14**

TABLES DES TABLEAUX ET ANNEXES **17**

TABLES DES FIGURES **18**

TABLE DES ABREVIATIONS **20**

INTRODUCTION **22**

PARTIE 1 LA DREPANOCYTOSE **24**

1. DEFINITION 25
2. EPIDEMIOLOGIE 30
3. PHYSIOPATHOLOGIE 31
   - *3.1. Processus de polymérisation des molécules d'hémoglobine drépanocytaire* *36*
   - *3.2. La falciformation du globule rouge* *37*
   - *3.3. Les particularités physiologiques du drépanocyte* *40*
4. LES SYMPTOMES DE LA DREPANOCYTOSE 43
   - *4.1. Les complications aiguës* *44*
     - 4.1.1. Les crises vaso-occlusives (CVO) 44
     - 4.1.2. Le syndrome thoracique aigu 45
     - 4.1.3. Le priapisme 46
     - 4.1.4. Les infections 46
       - 4.1.4.1. Infections chez les enfants 47
       - 4.1.4.2. Infections chez les adultes 47
     - 4.1.5. L'anémie 48
     - 4.1.6. Les accidents vasculaires cérébraux 49
   - *4.2. Les complications chroniques* *50*
5. LES TRAITEMENTS 51
   - *5.1. Les traitements symptomatiques* *51*
     - 5.1.1. Traitement des crises vaso-occlusives 51
     - 5.1.2. Traitement du syndrome thoracique aigu 52
     - 5.1.3. Traitement du priapisme 53
   - *5.2. Les traitements de fond* *53*
     - 5.2.1. Prévention des infections bactériennes 53
       - 5.2.1.1. Prévention bactérienne chez l'enfant 53
       - 5.2.1.2. Prévention bactérienne chez l'adulte 54
     - 5.2.2. La transfusion sanguine 54
       - 5.2.2.1. Généralités 54
       - 5.2.2.2. Indications de la transfusion sanguine 55
     - 5.2.3. La splénectomie 56
     - 5.2.4. L'hydroxyurée 56
       - 5.2.4.1. Généralités 56
       - 5.2.4.2. Efficacité de l'hydroxyurée 59
       - 5.2.4.3. Tolérance de l'hydroxyurée 60
       - 5.2.4.4. Indications de l'hydroxyurée dans la drépanocytose 61
       - 5.2.4.5. Modalités de prise de l'hydroxyurée 62
   - *5.3. Les traitements « curatifs »* *62*
     - 5.3.1. L'allogreffe de moelle osseuse 62
     - 5.3.2. La thérapie génique 63

PARTIE 2 LES MEDECINES COMPLEMENTAIRES **64**

1. QU'EST CE QUE LA MEDECINE TRADITIONNELLE ? 65
2. L'ACUPUNCTURE 66

3. L'HYPNOSE 68
4. L'OSTEOPATHIE 69
4.1. Généralités 69
4.2. Histoire de l'ostéopathie 70
5. LE MASSAGE THERAPEUTIQUE 71
6. L'HOMEOPATHIE 73
7. LA PHYTOTHERAPIE 78
8. L'APPROCHE SPIRITUELLE DANS LA GESTION DES DOULEURS DREPANOCYTAIRES 79

PARTIE 3 LA PHYTOTHERAPIE D'ORIGINE AFRICAINE 82
1. L'UTILISATION DE LA PHYTOTHERAPIE DANS LA DREPANOCYTOSE 83
2. *FAGARA ZANTHOXYLOÏDES* LAM. 84
2.1. Répartition géographique 84
2.2. Etude botanique 84
2.3. Etude Chimique 85
2.4. Etudes pharmacologiques 85
2.4.1. Ouattara et auteurs (2009) 85
2.4.1.1. Objectif 85
2.4.1.2. Matériels et méthodes 86
2.4.1.3. Résultats 87
2.4.1.4. Conclusion de l'étude 89
2.4.2. Nanfack et auteurs (2013) 89
2.4.2.1. Objectif 89
2.4.2.2. Matériels et méthodes 89
2.4.2.3. Résultats 92
2.4.2.4. Conclusion de l'étude 94
2.4.3. Conclusion générale 95
2.5. Etude toxicologique 95
3. *CALOTROPIS PROCERA* W.T.AITON 95
3.1. Répartition géographique 95
3.2. Etude botanique 95
3.3. Etude chimique 96
3.4. Etude pharmacologique 99
3.5. Etude toxicologique 99
4. LA SPECIALITE FACA® 99
4.1. Les études sur le FACA® 100
4.2. Les traitements préventifs et curatifs 101
4.2.1. Traitement prophylactique 101
4.2.2. Traitement curatif 101
4.3. Toxicité 102
5. LA SPECIALITE NIPRISAN® (OU NICOSAN®) 102
5.1. Présentation de la spécialité Niprisan® 102
5.2. Etudes d'efficacité du Niprisan® 103
5.2.1. Wambebe et auteurs (2001) 103
5.2.2. Iyamu et auteurs (2002) 106
5.2.2.1. Objectif 106
5.2.2.2. Matériels/méthodes 107
5.2.2.3. Résultats 108
5.2.2.4. Conclusion de l'étude 113
5.2.3. George et auteurs (2011) 114
5.2.3.1. Objectif 114
5.2.3.2. Matériels et méthodes 114
5.2.3.3. Résultats 114
5.2.3.4. Conclusion de l'étude 115
5.2.4. Conclusion générale 116
5.3. Toxicité de la spécialité Niprisan® 116
6. LA SPECIALITE CIKLAVIT® 116

6.1. Propriétés du Cajanus cajan (L.) Huth *116*
6.1.1. Répartition géographique 116
6.1.2. Etude botanique 117
6.1.3. Etude chimique 117
6.1.4. Etude pharmacologique 118
6.1.5. Etude toxicologique 118
6.2. Etudes sur la spécialité Ciklavit® *118*
6.2.1. Iwu et auteurs (1988) 118
6.2.1.1. Objectif 118
6.2.1.2. Matériels et méthodes 118
6.2.1.3. Résultats 119
6.2.1.4. Conclusion de l'étude 122
6.2.2. Onah et auteurs (2002) 123
6.2.2.1. Objectif 123
L'objectif de cette étude a été de déterminer in vitro la cinétique de réversibilité des drépanocytes et la demi-vie de l'extrait aqueux des graines de Cajanus cajan dans ce processus de réversibilité. 123
6.2.2.2. Matériels et méthodes 123
6.2.2.3. Résultats 124
6.2.2.4. Conclusion de l'étude 124
6.2.3. Imaga et auteurs (2013) 125
6.2.3.1. Objectif 125
6.2.3.2. Matériels et méthodes 125
6.2.3.3. Résultats 125
6.2.3.4. Conclusion de l'étude 126
6.2.4. Conclusion générale 127
DISCUSSION **128**
CONCLUSION **130**
ANNEXES **131**
BIBLIOGRAPHIE **136**
SITOGRAPHIE **143**

Tables des tableaux et annexes

TABLEAU 1 : COMPARAISON DES RESULTATS DES GROUPES A ET B DURANT LEURS 6 PREMIERS MOIS ET LEURS 6 DERNIERS SELON L'AUTEUR 106

TABLEAU 2 : RESULTATS DU NIPRISAN® SUR LE NOMBRE DE CRISES DOULOUREUSES OSSEUSES ET LE NOMBRE D'HOSPITALISATIONS (GEORGE *ET AL.*, 2011) 115

TABLEAU 3 : EFFET COMPARATIF DE LA CAJAMINOSE SUR LE DELAI DE FALCIFORMATION (IWU *ET AL.*, 1988) 121

ANNEXE 1 : CRITERES D'INCLUSIONS POUR LE DEPISTAGE NEO-NATAL DE LA DREPANOCYTOSE (SITE INTERNET N°20) 131

ANNEXE 2 : LISTE DES PLANTES AYANT UNE ACTIVITE ANTI-FALCEMIANTE (DASH *ET AL.*, 2013) 132

ANNEXE 3 : LISTE DES PLANTES ALIMENTAIRES (PIUS T. MPIANA, 2016) 133

ANNEXE 4 : FICHE TECHNIQUE DE FACA® (DEMBELE SAMOUHAN, 2001) 134

Tables des figures

FIGURE 1 : TRANSMISSION GENETIQUE DE LA DREPANOCYTOSE (WOUNGLY MAVIAN, 2012) 25
FIGURE 2 : MOLECULE D'HEMOGLOBINE A AVEC 2 CHAINES ALPHA (VERT ET BLEU) ET 2 CHAINES BETA (CYAN ET JAUNE), LES HEMES REPRESENTEES EN ORANGE ET LES ATOMES DE FER EN ROUGE (SITE INTERNET N°1BIS) 26
FIGURE 3 : MOLECULE D'HEMOGLOBINE S (SITE INTERNET N°1BIS) 26
FIGURE 4 : GLOBULES ROUGES EN ABSENCE D'OXYGENE (DESOXYGENEE) CHEZ UN PATIENT NON ATTEINT DE DREPANOCYTOSE (SITE INTERNET N°29) 27
FIGURE 5 : GLOBULES ROUGES EN ABSENCE D'OXYGENE CHEZ UN PATIENT DREPANOCYTAIRE (SITE INTERNET N°29) 27
FIGURE 6 : FROTTIS SANGUIN D'UN PATIENT DREPANOCYTAIRE COMPOSE DE GLOBULES ROUGES NORMAUX ET DE DREPANOCYTES (FLECHE ROUGE) (SITE INTERNET N°34) 27
FIGURE 7 : REPARTITION MONDIALE DE LA DREPANOCYTOSE (GENTILINI, 2012) 30
FIGURE 8 : SCHEMA DE LA MUTATION DREPANOCYTAIRE ET DE SES CONSEQUENCES (LABIE & ELION, 2005) 32
FIGURE 9 : MECANISME PHYSIOPATHOLOGIQUE (ELION *ET AL.*, 2010) 33
FIGURE 10 : SCHEMA SIMPLIFIE DE LA SYNTHESE DU MONOXYDE D'AZOTE SELON L'AUTEUR 34
FIGURE 11 : FROTTIS SANGUIN CHEZ UN PATIENT DREPANOCYTAIRE COMPOSE DE DREPANOCYTES (FLECHE ROUGE) ET DE RETICULOCYTES DE STRESS (FLECHE BLEUE) (SITE INTERNET N°34) 35
FIGURE 12 : GLOBULE ROUGE DREPANOCYTAIRE REMPLI DE CRISTAUX ALLONGES A PARTIR DE POLYMERES D'HEMOGLOBINE (SITE INTERNET N°29) 38
FIGURE 13 : PHENOMENE DE POLYMERISATION DE L'HEMOGLOBINE S (SITE INTERNET N°15) 39
FIGURE 14 : POLYMERISATION DE DEUX MOLECULES D'HEMOGLOBINE S (SITE INTERNET N°1BIS) 40
FIGURE 15 : CANAUX IONIQUES IMPLIQUES DANS LA DESHYDRATATION DU GLOBULE ROUGE (BRUGNARA & FRANCESCHI, 2006) 42
FIGURE 16 : SCHEMA SYNTHETISANT LES PARTICULARITES DU DREPANOCYTE (GIROT *ET AL.*, 2003) 43
FIGURE 17 : FROTTIS SANGUIN MONTRANT LA PRESENCE DE CORPS DE JOLLY DANS LES GLOBULES ROUGES (SITE INTERNET N°34) 48
FIGURE 18 : SCHEMA DES ARTERES IMPLIQUEES DANS L'AVC (SITE INTERNET N°18) 50
FIGURE 19 : ECHELLE D'EVALUATION VISUELLE ANALOGIQUE (SITE INTERNET N°54) 52
FIGURE 20 : MOLECULE D'HYDROXYUREE D'APRES L'AUTEUR 57
FIGURE 21 : SPECIALITE SIKLOS® 100MG (SITE INTERNET N°5) 57
FIGURE 22 : SPECIALITE SIKLOS® 1000MG (SITE INTERNET N°5) 57
FIGURE 23 : INTERVENTION DE L'HEMOGLOBINE FŒTALE DANS LE PROCESSUS DE POLYMERISATION (GIROT *ET AL.*, 2003) 58
FIGURE 24 : DILUTIONS CENTESIMALES HOMEOPATHIQUES (QUEMOUN & PENSA, 2013) 74
FIGURE 25 : DILUTION KORSAKOVIENNE A PARTIR D'UNE TEINTURE MERE (SITE INTERNET N°3) 75
FIGURE 26 : DILUTION KORSAKOVIENNE A PARTIR DE LA PREMIERE DILUTION AVEC LE MEME FLACON QUE PRECEDEMMENT (SITE INTERNET N°3) 76
FIGURE 27 : TIGES DE *FAGARA ZANTHOXYLOIDES* (SITE INTERNET N°(53) 84
FIGURE 28 : FEUILLES DE *FAGARA ZANTHOXYLOIDES* (SITE INTERNET N°53) 84
FIGURE 29 : STRUCTURE DE LA BURKINABIN A, B ET C (OUATTARA *ET AL.*, 2009) 86
FIGURE 30 : PROPRIETES ANTI-FALCEMIANTES DE L'EXTRAIT D'ACETATE D'ETHYLE (OUATTARA *ET AL.*, 2009) 87
FIGURE 31 : PROPRIETES ANTI-FALCEMIANTES DES BURKINABIN A, B ET C COMPAREES AU CROMOGLYCATE DE SODIUM (OUATTARA *ET AL.*, 2009) 88
FIGURE 32 : EVOLUTION DU POURCENTAGE DE FALCIFORMATION DES GLOBULES ROUGES APRES UN TRAITEMENT AVEC DES CONCENTRATIONS CROISSANTES DE BURKINABINS (OUATTARA *ET AL.*, 2009) 88
FIGURE 33 : EFFET DU METABISULFITE DE SODIUM ET DES DIFFERENTS EXTRAITS DE *ZANTHOXYLLUM HEITZII* SUR LA FALCIFORMATION AVEC A : FRUITS B : FEUILLES C : ECORCES D : BOIS D'ECORCE (NANFACK *ET AL.*, 2013) 92
FIGURE 34 : EFFET DES EXTRAITS SUR LA REVERSIBILITE DE LA FALCIFORMATION AVEC IN : POURCENTAGE INITIAL DE LA FALCIFORMATION ; I : POURCENTAGE DE FALCIFORMATION APRES LE TRAITEMENT PAR L'EXTRAIT A UNE CONCENTRATION DE 250 µG/ML ; A : FRUITS ; B : FEUILLES ; C : RACINES ; D : BOIS DE RACINES (NANFACK *ET AL.*, 2013) 93
FIGURE 35 : POURCENTAGE D'HEMOLYSE DES DREPANOCYTES APRES UN TRAITEMENT PAR L'EXTRAIT A LA CONCENTRATION DE 250 µG/ML AVEC A : FRUITS ; B : FEUILLES ; C : RACINES ; D : BOIS DE RACINES ; HT : HEMOLYSE TOTALE (NANFACK *ET AL.*, 2013) 94
FIGURE 36 : FLEURS DE *CALOTROPIS PROCERA* (VERMA, 2013) 96
FIGURE 37 : MINERAUX PRESENTS DANS *CALOTROPIS PROCERA* (VERMA, 2013) 98
FIGURE 38 : LA SPECIALITE FACA® (SITE INTERNET N°10) (ANNEXE N°4) 99

FIGURE 39 : EVOLUTION DU POURCENTAGE DE CELLULES FALCIFORMES EN PRESENCE DE DIFFERENTES CONCENTRATIONS DE NIPRISAN® (IYAMU *ET AL.*, 2002) 108
FIGURE 40 : ACTIVITE ANTI-FALCEMIANTE A DOSE DEPENDANTE DU NIPRISAN® SUR LES CELLULES FALCIFORMES *(IYAMU ET AL.*, 2002) 109
FIGURE 41 : MORPHOLOGIE DES GLOBULES ROUGES EN L'ABSENCE DE NIPRISAN (IYAMU *ET AL.*, 2002) 110
FIGURE 42 : MORPHOLOGIE DES GLOBULES ROUGES EN PRESENCE DU NIPRISAN A UNE CONCENTRATION DE 0,05 MG/ML A T0 ET APRES 5 HEURES D'INCUBATION (IYAMU *ET AL.*, 2002) 110
FIGURE 43 : MORPHOLOGIE DES GLOBULES ROUGES EN PRESENCE DU NIPRISAN A UNE CONCENTRATION DE 0,5 MG/ML A T0 ET APRES 5 HEURES D'INCUBATION (IYAMU *ET AL.*, 2002) 110
FIGURE 44 : EFFET DU NIPRISAN A DIFFERENTES CONCENTRATIONS SUR LE TEMPS DE LATENCE (IYAMU *ET AL.*, 2002) 112
FIGURE 45 : EFFET DES DIFFERENTES CONCENTRATIONS DE NIPRISAN SUR LA SOLUBILITE DE LA DESOXYHEMOGLOBINE (IYAMU *ET AL.*, 2002) 113
FIGURE 46 : FEUILLES DE *CAJANUS CAJAN* (MOSHI *ET AL.*, 2012) 117
FIGURE 47 : GRAINES DE *CAJANUS CAJAN* (FOSSOU, 2011) 117
FIGURE 48 : EVOLUTION DU TEMPS DE FALCIFORMATION INFLUANT SUR LE POURCENTAGE DE DREPANOCYTES AVEC LES TROIS GROUPES DE TRAITEMENTS (IWU *ET AL.*, 1988) 120
FIGURE 49 : EFFET DE REVERSIBILITE DE L'EXTRAIT DE *CAJANUS CAJAN* ET DE LA CAJAMINOSE (IWU *ET AL.*, 1988) 122

Table des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

AVC : Accident vasculaire cérébral

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne de l'hémoglobine

CH : Centésimale hahnemannienne

Co-transport KCl : Co-transport Potassium/Chlore

CSF : Circular-shaped factor (facteur de la forme circulaire)

CVO : Crises vaso-occlusives

DH : Décimale hahnemannienne

DL 50 : Dose létale 50

DROM-COM : Départements et régions et collectivités d'outre-mer

EDTA : Ethylene diamine tetra-acetic acid (Acide éthylène diamine tétra-acétique)

ESF : Elongated-shaped factor (Facteur de la forme allongée)

EVA : Echelle visuelle analogique

HAS : Haute autorité de santé

HbA : Hémoglobine A

HbC : Hémoglobine C

HbS : Hémoglobine S

HLA : Human leucocyte antigen (Antigène des leucocytes humains)

Ig G : Immunoglobuline G

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IRSS : Institut de recherche en sciences de la santé

LDH : Lactate déshydrogénase

NCCIH : National center of complementary and integrative health

NHMRC : National health and medical research council (Australie)

NO : Monoxyde d'azote

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONU : Organisation des nations unies

PBS : Phosphate-buffered saline (Tampon phosphate salin)

Protéine ICAM-1 : Intercellular adhesion molecule 1 (Molécule d'adhésion intercellulaire)

Protéine VCAM-1 : Vascular cell adhesion molecule 1 (Molécule d'adhésion des cellules vasculaires)

Protéine VLA-4 : Very late antigen 4

STA : Syndrome thoracique aigu

TNF : Tumor necrosis factor

UI : Unité internationale

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

La drépanocytose est une pathologie très répandue dans le monde, avec 120 millions de personnes atteintes. En France, en 2012, 310 nouveau-nés atteints de la drépanocytose sur environ 821 000 naissances, ont vu le jour, évoluant, en 2013, à 441 naissances. Ces chiffres, en font la maladie génétique la plus fréquente dans notre pays, devenant une priorité pour l'OMS et l'ONU. Toutefois, pour l'opinion publique, cette pathologie est, encore perçue comme rare.

De plus en plus de dépistages sont effectués à la naissance. Bien qu'ils ne soient pas systématiques, ils sont obligatoires pour certaines populations ciblées, répertoriées par la HAS.

Le dépistage permet, si l'enfant est atteint de drépanocytose, une prise en charge précoce et spécialisée, afin de limiter les risques infectieux auxquels l'enfant s'expose.

Un accompagnement sera également nécessaire pour les parents. Celui-ci aura pour objet de leur expliquer l'étiologie de cette pathologie, la conduite à adopter, la nécessité ou non d'une hospitalisation et le mode de vie indispensable à mettre en œuvre, pour éviter les crises drépanocytaires.

Il conviendra de s'assurer de la bonne compréhension des parents. En effet, l'annonce de la maladie à la naissance est souvent un choc pour les parents et leur coopération est primordiale.

La prise en charge de la drépanocytose en France est bien évaluée, autant pour le traitement symptomatique que celui de fond. En parallèle, certains patients ont recours aux médecines complémentaires, souvent utilisées et appréciées pour certains, plus ponctuellement pour d'autres.

Les populations locales africaines, faute de moyens financiers, ont recours aux plantes indigènes. Des chercheurs ont pu réaliser des études prouvant l'efficacité de ces plantes dans la gestion des symptômes de la maladie et ainsi permettre une meilleure qualité de vie aux drépanocytaires.

En première partie de ce travail, les généralités concernant la drépanocytose seront abordées : sa physiopathologie avec les symptômes aigus et chroniques, détaillés par la suite, ainsi que les traitements symptomatiques et les traitements de fond.

Puis, en deuxième partie, quelques médecines complémentaires, utiles dans la réduction des symptômes chez les patients drépanocytaires seront détaillées.

Enfin, dans la troisième partie, certaines spécialités à base de plantes médicinales africaines seront présentées pour leur efficacité dans la prévention et/ou le traitement des symptômes drépanocytaires.

Partie 1

La drépanocytose

1. Définition

La drépanocytose (du grec « drépanos » qui signifie « faucille ») (Tohoubi, 2015) est une maladie génétique à transmission autosomique récessive (figure 1). Elle est très fréquente dans les populations de l'Afrique Subsaharienne (Mattioni *et al*., 2016).

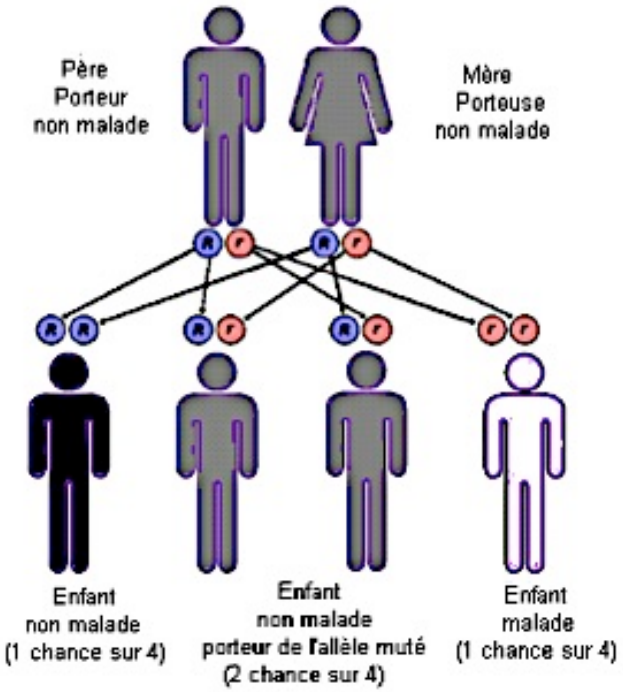

Figure 1 : Transmission génétique de la drépanocytose (Woungly Mavian, 2012)

Cette pathologie est due à une mutation du 6ème codon de la chaîne de la bêta-globine de l'hémoglobine, avec un remplacement d'un acide glutamique par une valine.

L'hémoglobine A (figure 2), hémoglobine normale, est remplacée par l'hémoglobine S (figure 3).

Les personnes héritant de la mutation de la chaine de la bêta-globine de leurs deux parents, sont homozygotes (SS) et développent la maladie. Celles qui héritent de la mutation d'un de leur parent, soit du père, soit de la mère, sont hétérozygotes (AS) et ne présentent aucun signe de la maladie. Ils peuvent, toutefois, transmettre la mutation à leurs enfants (Woungly Mavian, 2012).

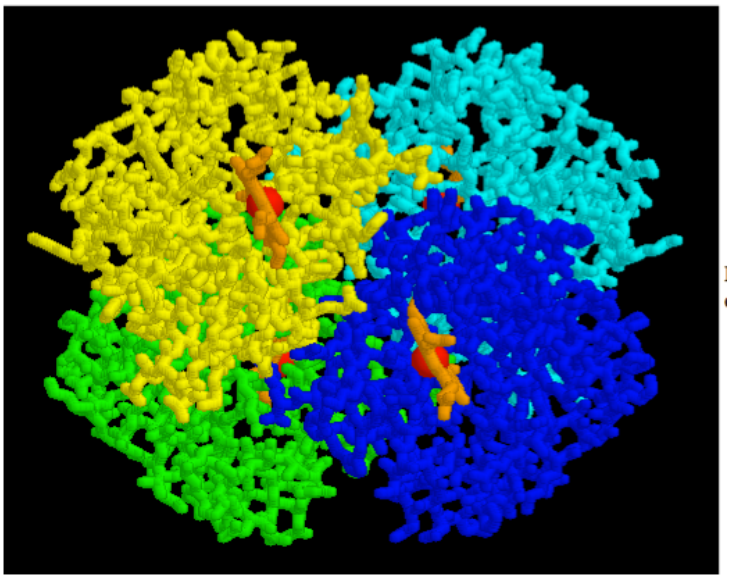

Figure 2 : Molécule d'hémoglobine A avec 2 chaînes alpha (vert et bleu) et 2 chaînes bêta (cyan et jaune), Les hèmes représentées en orange et les atomes de fer en rouge (Site internet n°1bis)

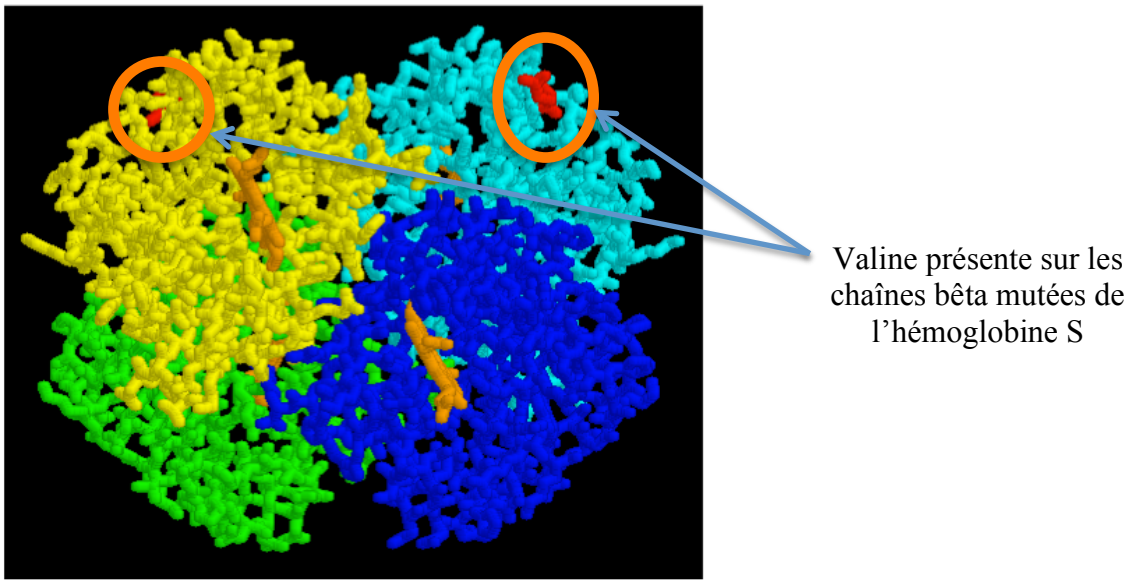

Figure 3 : Molécule d'hémoglobine S (Site internet n°1bis)

Cette hémoglobine anormale, appelée hémoglobine S (HbS) a la particularité de se polymériser dans sa forme désoxygénée (lorsqu'elle ne fixe pas l'oxygène), entrainant une déformation du globule rouge en forme de faux (drépanocyte) et une perte de plasticité des globules rouges, avec possibilité de survenue, entre autres, d'occlusions micro-vasculaires (figure 5 et 6) (Lionnet *et al*., 2009b).

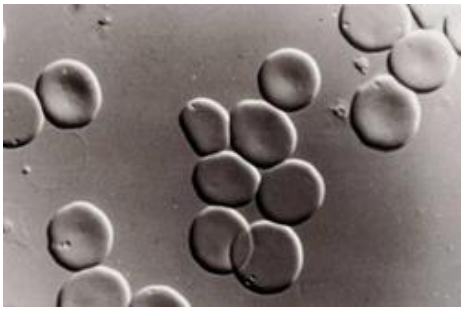

Figure 4 : Globules rouges en absence d'oxygène (désoxygénée) chez un patient non atteint de drépanocytose (site Internet n°29)

Figure 5 : Globules rouges en absence d'oxygène chez un patient drépanocytaire (site Internet n°29)

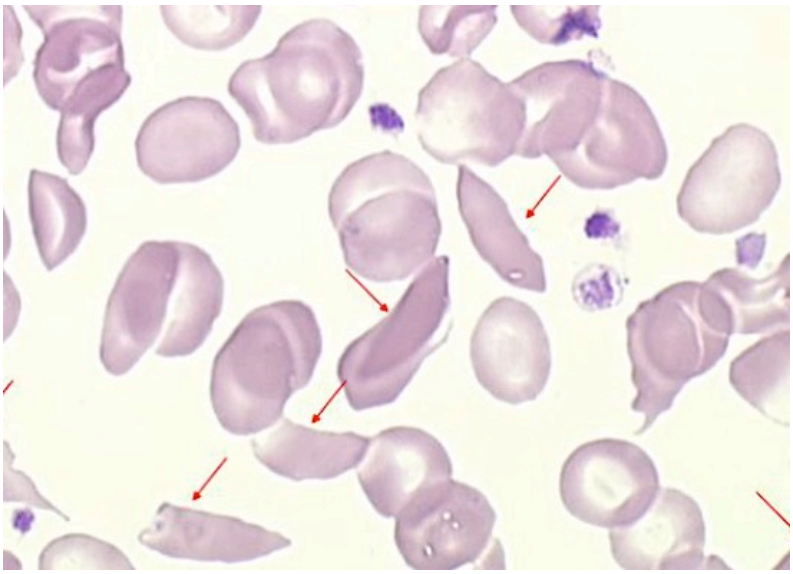

Figure 6 : Frottis sanguin d'un patient drépanocytaire composé de globules rouges normaux et de drépanocytes (flèche rouge) (Site internet n°34)

Il existe plusieurs génotypes de la drépanocytose : (Girot *et al*., 2003)

- Génotypes les plus fréquents considérés comme maladies drépanocytaires

- **Le génotype HbS-HbS (drépanocytose homozygote ; SS) : forme la plus fréquente**

Le patient a hérité de l'allèle de l'hémoglobine S de chacun de ses parents, entraînant la déformation des globules rouges sous forme de faux (facilement reconnaissable sur frottis sanguin) mais aussi, des anomalies morphologiques touchant la taille, le volume et la couleur érythrocytaire.

L'anémie de type normocytaire, est constante avec un taux d'hémoglobine variant de 6 à 10g/dL (valeurs normales chez l'homme : 14 à 18g/dL ; chez la femme : 12 à 16g/dL (Thiele, 2010)). Elle est régénérative avec un taux de réticulocytes supérieur à 250 $x10^9$/L (valeurs normales des réticulocytes : 50 à 100 $x10^9$/L).

Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une thrombocytose peuvent également être observées.

- **Le génotype HbS-HbC : hétérozygotie composite SC**

L'hémoglobine S est associée à un autre mutant de la chaîne bêta-globine (L'hémoglobine C).

L'anémie est moins importante, avec des valeurs du taux d'hémoglobine comprises entre 10 à 12g/dL, discrètement microcytaire. Le taux de globules blancs et de plaquettes est normal.

La concentration corpusculaire moyenne de l'hémoglobine (CCMH) est élevée, due à une déshydratation cellulaire, cela met en évidence la présence caractéristique de cellules denses.

La présence de drépanocytes est rare mais il est possible d'observer des globules rouges prenant des formes irrégulières.

Les patients doivent être considérés comme des patients homozygotes SS. En effet, la symptomatologie clinique (aiguë et chronique) est similaire. Néanmoins, les hétérozygotes SC sont davantage sujets à des splénomégalies persistantes ainsi qu'à des complications oculaires et osseuses (Wajcman *et al*., 1992).

- **Le génotype HbS-HbD : hétérozygotie composite SD**

L'hémoglobine S est associée à l'hémoglobine « D » correspondant à plusieurs mutants de l'hémoglobine.

Tous ces types hétérozygoties SD sont asymptomatiques sauf l'hétérozygotie SD Punjab. Elle est définie par une diminution du taux d'hémoglobine (entre 6 à 10g/dL), une hyper réticulocytose ainsi que des anomalies morphologiques du globule rouge, comme celles retrouvées dans la drépanocytose homozygote SS.

- **Le génotype Sβ-thalassémie : hétérozygotie composite Sβ thalassémie**

L'hémoglobine S est associée à une β thalassémie (absence de synthèse de bêta-globine).

Ces patients ont une anémie moins importante que les patients homozygotes SS (taux d'hémoglobine entre 7 à 11g/dL). Les anomalies érythrocytaires associent celles de la drépanocytose SS et de la thalassémie : présence de drépanocytes, formes irrégulières, taille et volume variables, hypochromie des globules rouges.

Au niveau clinique, ces patients ont une splénomégalie persistante.

- Génotype asymptomatique, à transmission possible à la descendance

- **Le génotype HbA-HbS (AS) : le trait drépanocytaire (sujet sain portant l'allèle drépanocytaire)**

L'hémogramme est normal sans anomalie des globules rouges. Par conséquent, aucun drépanocyte n'est observé chez un sujet porteur du trait drépanocytaire. Toutefois, il est possible d'en observer chez ces patients AS, si le test d'Emmel (test de falciformation) est effectué. Ce test est une technique provoquant la formation de drépanocytes lorsque les globules rouges sont mis en contact avec du métabisulfite de sodium. Il permet, en laboratoire, la mise en évidence rapide d'hémoglobine S (Girot *et al*., 2003).

2. Epidémiologie

En Afrique intertropicale, la drépanocytose représente la maladie génétique la plus fréquente. Le taux de prévalence du trait drépanocytaire, est de 2 à 30% selon les pays (Site internet n°47). Elle est aussi présente en Inde, dans le bassin Méditerranéen et également au Moyen-Orient.

Au cours des quatre derniers siècles, la drépanocytose s'est étendue vers l'Amérique du Nord et du Sud, ainsi qu'en Europe occidentale dus aux flux migratoires qui ont diffusé la mutation drépanocytaire d'Afrique et d'Asie dans ces continents (figure 7) (Gentilini, 2012).

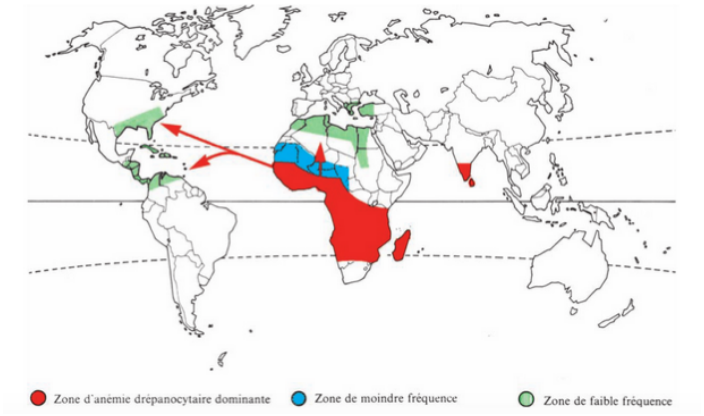

Figure 7 : Répartition mondiale de la drépanocytose (Gentilini, 2012)

L'organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé qu'il y avait 120 millions de porteurs de trait drépanocytaire dans le monde. En 2008, en France métropolitaine et dans les DROM-COM, 6000 à 7000 personnes étaient atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur (Lionnet *et al*., 2009).

Le dépistage néonatal est très important. En France, il n'est pas effectué systématiquement, contrairement aux départements d'Outre-Mer. En effet, un rapport de la Haute Autorité de Santé fondé sur une revue de littérature scientifique, relate qu'il n'y a aucun élément permettant de justifier le dépistage néonatal systématique, en France Métropolitaine, de la drépanocytose. Cette décision a été prise après l'audition d'experts médicaux, de représentants de l'association française du dépistage et de la prévention des handicaps de l'enfant, d'experts en sciences humaines et sociales ainsi que de représentants d'associations de patients. L'expertise de la maladie et du dépistage est concentrée auprès des professionnels de santé impliqués dans les centres de références.

Toutefois, il est réalisé systématiquement pour certaines populations ciblées (Annexe 1) (site internet n°25).

3. Physiopathologie

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la modification de la structure et des fonctions du globule rouge, plus particulièrement de l'hémoglobine, due à la mutation drépanocytaire : (Derbo Kzunda Pululu, 2006 ; Elion *et al*., 2010)

1. Modifications physico-chimiques de la bêta-globine
2. Rôle du monoxyde de carbone
3. Adhérence accrue des globules rouges à l'endothélium
4. Composante inflammatoire

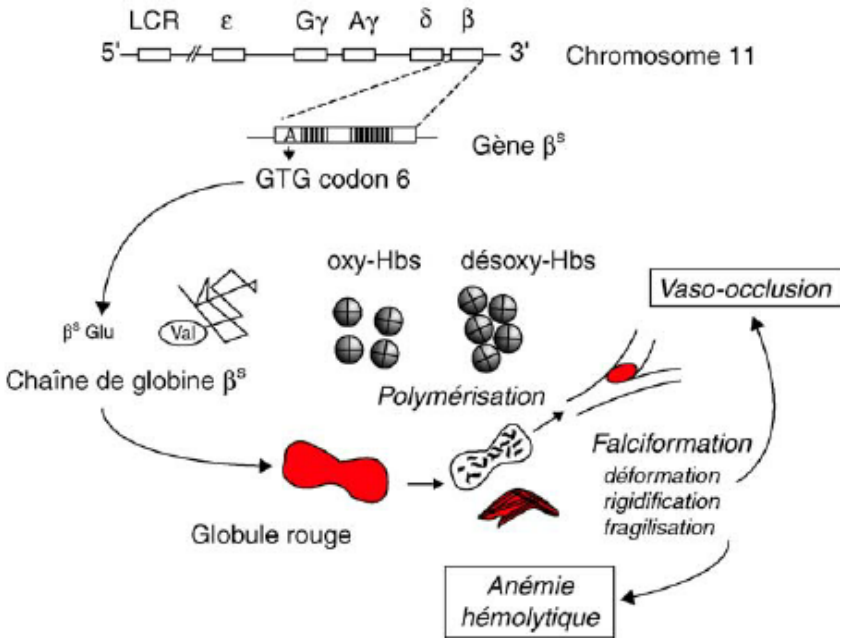

Figure 8 : Schéma de la mutation drépanocytaire et de ses conséquences (Labie & Elion, 2005)

1. Modifications physico-chimiques de la bêta-globine

La drépanocytose est liée à une mutation sur le 6ème codon du gène codant la chaine de la bêta-globine. Ce codon GAA (acide glutamique, hydrophile) devient GTA (valine, hydrophobe). Les modifications physicochimiques de cet acide aminé auront des conséquences importantes sur les interactions entre les différentes chaines de globines. En effet, la valine avec son site hydrophobe, situé à l'extérieur de la chaine β de l'hémoglobine S, va interagir avec la phénylalanine et la leucine, également hydrophobes. Ceux-ci sont des résidus présents sur la chaine β des autres hémoglobines S.

Ce phénomène provoque la formation d'agglomérats, appelés polymères d'hémoglobine S (figure 9). Ces polymères déforment les globules rouges (forme de faux), qui induiront des crises vaso-occlusives (Renaudier, 2014).

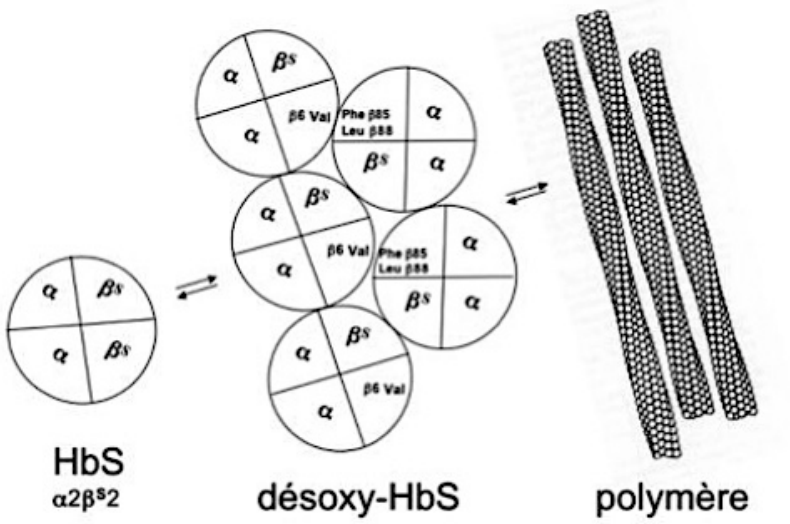

Figure 9 : Mécanisme physiopathologique (Elion *et al.*, 2010)

2. <u>Le rôle du monoxyde d'azote dans la régulation du tonus vasculaire</u>

La régulation du tonus vasculaire dépend d'un équilibre entre l'endothéline (médiateur de l'endothélium) possédant une action vasoconstrictrice et le monoxyde d'azote, avec une action vasodilatatrice.

Deux mécanismes de déplétion du monoxyde d'azote peuvent expliquer le rôle du monoxyde d'azote dans la drépanocytose.

Le premier concerne la destruction rapide de celui-ci.

Le monoxyde d'azote est éliminé par l'hémoglobine. Dans la drépanocytose, l'hémoglobine libre le détruit mille fois plus rapidement que celle contenue dans les globules rouges. Ceci explique le déséquilibre, avec une diminution du monoxyde d'azote et l'augmentation de l'endothéline (surtout lors de crises vaso-occlusives). Un état vasoconstrictif participe donc, au ralentissement circulatoire à l'origine des vaso-occlusions.

Le deuxième mécanisme concerne le déficit de production du monoxyde d'azote par destruction de son précurseur. En effet, l'hémolyse libère de l'arginine érythrocytaire qui dégrade la L-arginine (substrat de l'enzyme, NO synthase endothéliale, produisant le monoxyde d'azote) (figure 10).

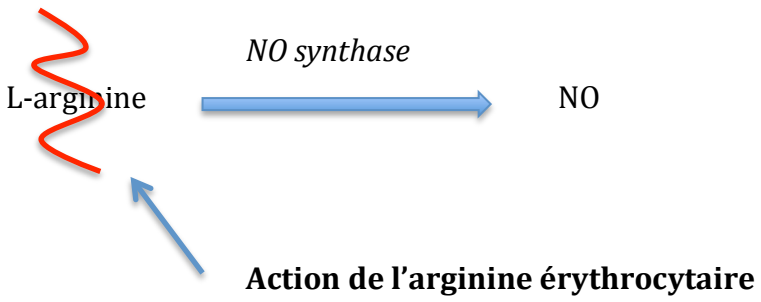

Figure 10 : Schéma simplifié de la synthèse du monoxyde d'azote d'après l'auteur

Le déficit en monoxyde d'azote entraîne la perte essentielle de l'action vasodilatatrice, qui ne permet plus de former l'équilibre avec l'action vasoconstrictrice de l'endothéline. Il entraîne, également la facilitation de l'activation plaquettaire, le dysfonctionnement endothélial, et l'anomalie d'expression des molécules d'adhérence.

3. L'adhérence accrue des globules rouges à l'endothélium vasculaire

Dans la drépanocytose, le remaniement des phospholipides membranaires entraîne des modifications d'interactions entre les globules rouges et leur environnement, une nouvelle dimension vasculaire et rhéologique est observée.

L'anémie chronique observée lors de la drépanocytose entraine une stimulation permanente de l'érythropoïèse, notamment en permettant la synthèse des « réticulocytes de stress ». Ces cellules adhèrent davantage à l'endothélium vasculaire que les autres cellules sanguines.

Ces réticulocytes de stress sont sortis prématurément de la moelle osseuse, exprimant à leur surface des protéines d'adhérence (utiles pour les maintenir dans la moelle) (figure 11). Celles-ci sont au nombre de deux : la glycoprotéine CD36 (ou glycoprotéine IV) et la protéine VLA-4 appartenant à la superfamille des intégrines. Ces protéines d'adhérence vont interagir avec des protéines de l'endothélium (la glycoprotéine CD36 et la protéine VCAM-1 de la superfamille des immunoglobulines). Par conséquent, la protéine VLA-4 se lie directement à la protéine VCAM-1 de l'endothélium vasculaire, préalablement activé par les cytokines pro-inflammatoires (Girot *et al.*, 2003) et la glycoprotéine CD36 du

globule rouge se lie avec la glycoprotéine CD36 de l'endothélium vasculaire par l'intermédiaire de la thrombospondine, protéine plasmatique libérée par les plaquettes. Ces protéines plasmatiques (thrombospondine, la glycoprotéine CD36 et le facteur de Von Willebrand) favorisent l'adhésion du globule rouge à l'endothélium.

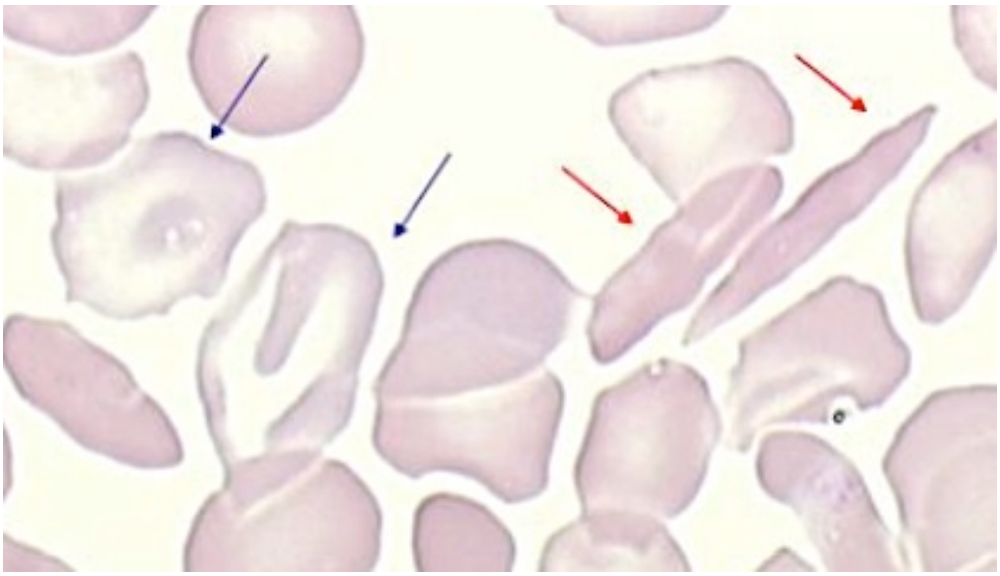

Figure 11 : Frottis sanguin chez un patient drépanocytaire composé de drépanocytes (flèche rouge) et de réticulocytes de stress (flèche bleue) (Site internet n°34)

4. Composante inflammatoire

Les leucocytes, essentiellement les polynucléaires neutrophiles, peuvent interagir, avec les globules rouges, mais aussi avec l'endothélium vasculaire et les plaquettes.

L'hyperleucocytose est fréquente dans la drépanocytose, les leucocytes adhèrent aux veinules post-capillaires, favorisant ainsi le ralentissement circulatoire.

En effet, les leucocytes par leur taille importante, réduisent, de façon plus importante, la lumière des vaisseaux comparés aux globules rouges (le globule blanc, plus particulièrement le polynucléaire neutrophile est plus grand que le globule rouge avec un diamètre de 14 à 20µm ; globule rouge 7µm).

L'endothélium vasculaire est activé par l'hypoxie, les infections et également les cytokines pro-inflammatoires. Ces stimuli activent les leucocytes, qui, à leur tour, activent l'endothélium vasculaire ; un cercle vicieux s'installe. Il en résulte que cette double

activation endothéliale et leucocytaire, provoque une expression plus importante des molécules adhésives contribuant à l'obstruction des vaisseaux.

L'interaction entre les leucocytes et les globules rouges, se fait dans un environnement inflammatoire, accompagné d'autres mécanismes comme l'exposition anormale de phosphatidylsérines à la surface des globules rouges et l'expression du facteur tissulaire par les cellules endothéliales circulantes. Ces deux phénomènes entrainent l'activation du système de coagulation.

Par conséquent, l'augmentation de la production de thrombine ainsi que les différents agents inflammatoires (le TNF, les interleukines, les prostacyclines) sont la base des phénomènes inflammatoires, entrainant la production de cytokines pro-inflammatoires.
Cette production de cytokines et l'inflammation récurrente augmentent la capacité d'adhésion aux leucocytes.

3.1. Processus de polymérisation des molécules d'hémoglobine drépanocytaire

La mutation n'entraine aucune modification physique des chaines de la bêta-globine, ni au niveau de la structure tertiaire (la globine β est restée intacte) ni au niveau de la structure quaternaire (la structure de l'hémoglobine est restée identique) (Site internet n°37). Pourtant, ses propriétés sont modifiées et l'hémoglobine S présente une capacité à fabriquer des polymères.

Cette polymérisation est caractéristique de l'hémoglobine S.

L'hémoglobine anormale possède un site hydrophobe.

La mutation entraîne la diminution de la solubilité de l'hémoglobine, ainsi que l'augmentation de la polymérisation de la forme désoxygénée (Lionnet *et al.*, 2009b ; Renaudier, 2014)

Différents facteurs induisent la polymérisation : (Lionnet *et al*., 2009 ; Mattioni *et al*., 2016)

- La concentration de l'hémoglobine (facteur essentiel)
- L'augmentation de la température
- L'abaissement du pH
- L'augmentation de la concentration ionique
- L'importance de la désoxygénation.

En conséquence, les drépanocytes auront certaines propriétés physiologiques et physiques propres :

- Manque de souplesse et circulation difficile au niveau des capillaires
- Présence d'une biréfringence optique (faisceau lumineux séparé en deux après la traversée du drépanocyte) (Site internet n°35).

La polymérisation aboutit à la formation d'un gel provenant de l'interaction entre le film d'eau entourant la globine et le site hydrophobe de la valine (Site internet n°37). Les délais de polymérisation et de falciformation dépendent du globule rouge.

La formation de polymères d'hémoglobine S à l'intérieur des globules rouges a pour conséquence de :

- Réduire la déformabilité globulaire
- Augmenter la rigidité des globules rouges, entrainant les phénomènes d'occlusions
- Augmenter la viscosité sanguine
- Provoquer l'hémolyse (Lionnet *et al*., 2009).

3.2. La falciformation du globule rouge

La polymérisation provoque la formation intracellulaire de cristaux allongés, constitués par des polymères d'hémoglobine, de l'ordre de 1 à 15 μm (diamètre normal d'un globule rouge : 7μm) (figure 12).

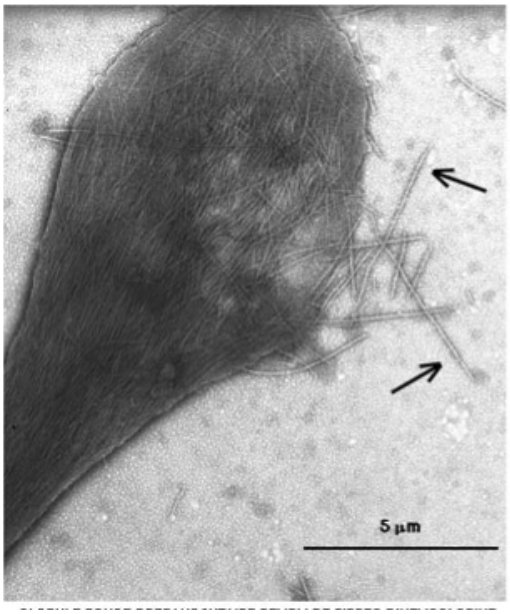

Figure 12 : Globule rouge drépanocytaire rempli de cristaux allongés à partir de polymères d'hémoglobine (Site internet n°29)

En effet, la transition entre l'oxyhémoglobine (hémoglobine fixant l'oxygène) vers la désoxyhémoglobine (hémoglobine ne fixant pas d'oxygène) fait apparaître un site hydrophobe, appartenant à la valine, l'acide aminé normal, l'acide glutamique, lui étant hydrophile.

Chez les patients drépanocytaires, ce site hydrophobe va interagir avec la phénylalanine en position 85 de la protéine et la leucine en position 88 de la protéine, également hydrophobes, d'une autre hémoglobine S, formant des « baguettes moléculaires » (Renaudier, 2014), avec pour conséquence, la modification de la forme du globule rouge en faux (drépanocyte) (figure 13 et 14).

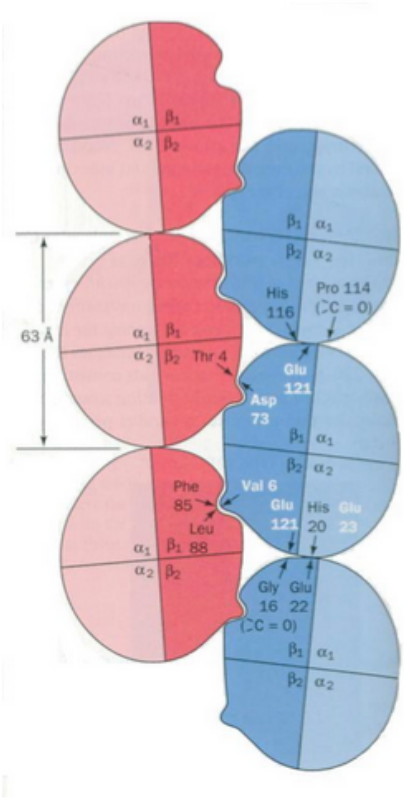

Figure 13 : Phénomène de polymérisation de l'hémoglobine S (Site internet n°15)

Légende : La valine, site hydrophobe, va interagir avec la phénylalanine en position 85 et la leucine en position 88 de la protéine (également hydrophobes) d'une autre hémoglobine S. Cette interaction a pour conséquence la formation de baguettes moléculaires déformant le globule rouge.

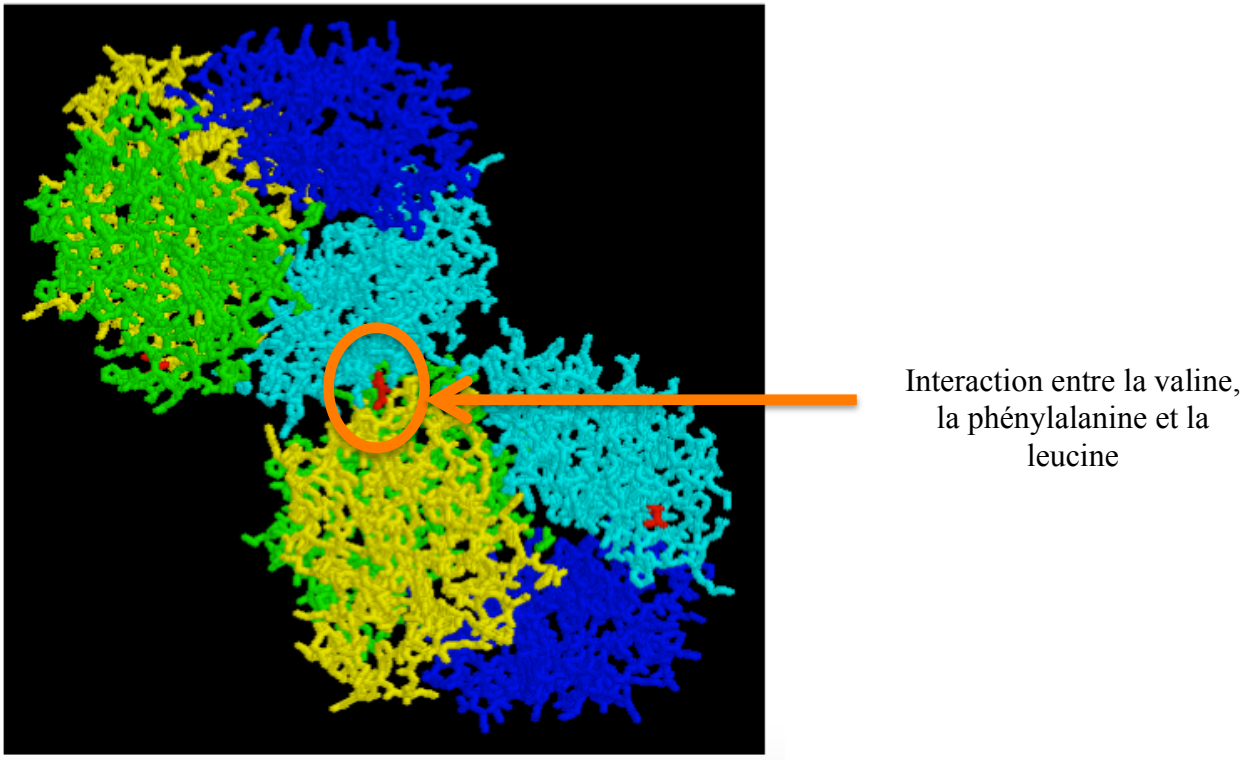

Figure 14 : Polymérisation de deux molécules d'hémoglobine S (Site internet n°1bis)

Le drépanocyte est une cellule dense, pouvant atteindre 40g/dL en hémoglobine (valeurs normales : 30 à 35g/dL (Elsevier Masson, 2008)) (Site internet n°17).

Le phénomène de falciformation va être réversible lors de la ré-oxygénation (les globules rouges reprennent leur forme ovoïde normale) mais petit à petit ce phénomène deviendra irréversible, donnant des drépanocytes. Ce critère dépend de la concentration intracellulaire en hémoglobine S (Galacteros, 2001 ; Lionnet *et al*., 2009).

3.3. Les particularités physiologiques du drépanocyte

Plusieurs particularités sont retrouvées :

⇨ Sensibilité à l'oxydation (Girot *et al*., 2003 ; Elion *et al*., 2010)

Les phénomènes d'oxydation aboutissent à la formation de méthémoglobine, responsable de l'hémolyse précoce des globules rouges ainsi qu'à la formation

d'hémichromes, formant des complexes avec les protéines membranaires du cytosquelette, en particulier la protéine bande 3.

Ces processus sont accompagnés d'une perte de l'hème et de la libération de Fe^{3+} favorisant un microenvironnement oxydant. Celui-ci participe à l'expression endothéliale de protéines impliquées dans l'adhésion des réticulocytes de stress et du recrutement des leucocytes (VCAM-1, ICAM-1, sélectine).

⇨ Perte d'asymétrie de la membrane drépanocytaire et production de microvésicules

L'asymétrie normale des phospholipides membranaires du globule rouge est perturbée, avec une exposition anormale de phosphatidylsérines à la face externe du drépanocyte, susceptibles d'interagir avec des mécanismes de coagulation.

Des immunoglobulines G (IgG) anti bande-3 vont se fixer au niveau des agglomérats des protéines bande 3 favorisant la phagocytose érythrocytaire par les macrophages *(Elion et al*., 2010).

Cette exposition anormale entraîne, également, une activation de la coagulation et l'adhérence du globule rouge à l'endothélium vasculaire, avec en conséquence un ralentissement circulatoire induisant des vaso-occlusions (Lionnet *et al*., 2009).

⇨ Tendance à la déshydratation (Elion *et al*., 2010 ; Aufradet 2012)

Induite par une dérégulation de l'homéostasie des cations, avec l'activation de deux canaux ioniques : le canal Gardos et le co-transporteur K-Cl (canal potassique activé par le calcium) (figure 15).

Le canal Gardos (Ca^{2+}/K^{+}) est présent au niveau de la membrane du globule rouge. Il est activé lors de l'augmentation du calcium intracellulaire, dépendante de la désoxygénation de l'hémoglobine. Son activation serait probablement induite lors de la fixation de l'endothéline à ses récepteurs, situés sur la membrane érythrocytaire. L'ouverture de ces canaux entraîne la fuite de potassium vers l'extérieur de la cellule, ainsi que des mouvements d'eau.

Le co-transporteur K-Cl est activé par l'acidification du pH, provoquée par le canal Gardos lors des mouvements ioniques qu'ils occasionnent, entraînant une augmentation de l'efflux de potassium. Le stress oxydatif peut, également intervenir dans son activation.

L'activation de ces deux types de canaux entraîne la déshydratation du globule rouge, augmentant ainsi la concentration intracellulaire en hémoglobine qui favorise la polymérisation.

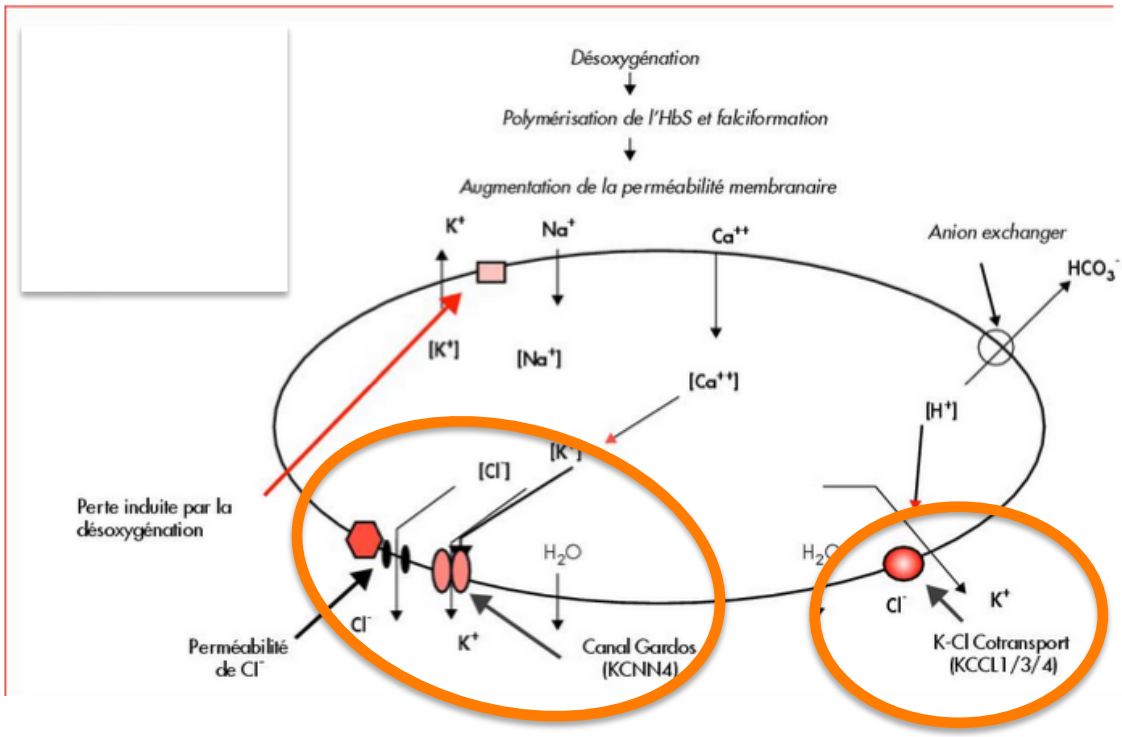

Figure 15 : Canaux ioniques impliqués dans la déshydratation du globule rouge (Brugnara & Franceschi, 2006)

Légende : Il existe une dérégulation de l'homéostasie des cations avec une activation de deux canaux : le canal Gardos, activé lors de l'augmentation du calcium intracellulaire, entrainant une fuite de potassium et d'eau à l'extérieur de la cellule et le le co-transporteur K-Cl, activé par l'acidification du pH entrainant un efflux de potassium. Ces 2 phénomènes engendrent la déshydratation du globule rouge avec une augmentation de la concentration intracellulaire en hémoglobine favorisant ainsi la polymérisation.

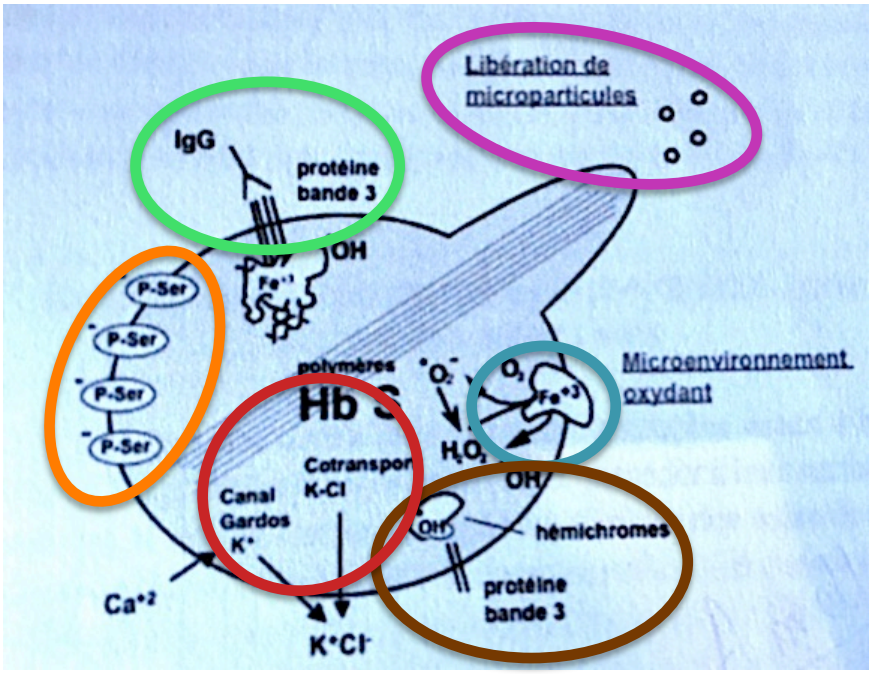

Figure 16 : Schéma synthétisant les particularités du drépanocyte (Girot *et al.*, 2003)

Légende
En vert : Immunoglobulines G anti-protéine bande 3 favorisant la phagocytose du globule rouge par les macrophages
En violet, libération de microparticules
En bleu, libération de Fe^{3+} et d'hèmes, favorisant un environnement micro-oxydant
En marron, les phénomènes d'oxydation favorisent l'interaction entre les hémichromes et la protéine bande 3
En rouge, dérégulation du canal Gardos et le co-transport K/Cl
En orange, exposition anormale des phosphatidylsérines pouvant interagir avec les mécanismes de coagulation

4. Les symptômes de la drépanocytose

Les symptômes de la drépanocytose ne vont pas être constamment présents avec une alternance de phases stables et de phases de complications aiguës.

Pendant les phases de stabilité, on retrouvera essentiellement des symptômes d'anémie, liés à l'hémolyse chronique, conséquence de la destruction des globules rouges de façon précoce et importante.

La durée de vie moyenne d'un globule rouge drépanocytaire est de 17 jours au lieu de 120 jours chez un sujet sain. La concentration d'hémoglobine chez un sujet malade sera

de 7 à 9 g/dL au lieu d'une valeur chez l'homme sain de 14-18 g/dL et chez la femme de 12 à 16 g/dL.

Nous distinguerons deux types de complications : aiguës et chroniques (Lionnet *et al*., 2009).

4.1. Les complications aiguës

4.1.1. Les crises vaso-occlusives (CVO)

La crise vaso-occlusive est le phénomène le plus fréquent chez le patient drépanocytaire.

Cette crise, d'une durée de 2 à 7 jours, est caractérisée par l'apparition brutale ou non de douleurs migratrices d'intensité forte, provoquées par les phénomènes d'occlusions micro-vasculaires et touchant plus particulièrement les os (bassin, rachis, sternum ou côtes). Plusieurs territoires peuvent être touchés simultanément.

La falciformation apparaît au pôle veineux du capillaire et provoque un micro-thrombus qui génère une réaction inflammatoire à l'origine de la douleur.

La conséquence principale de la falciformation est le ralentissement circulatoire lié à une adhérence des globules rouges falciformes à l'endothélium vasculaire, à l'intervention des leucocytes et des plaquettes activées ainsi qu'à l'augmentation du tonus vasculaire (diminution du taux de monoxyde d'azote et augmentation du taux d'endothéline) (Renaudier, 2014 ; Mattioni *et al*., 2016).

Les crises vaso-occlusives peuvent survenir sans raison, mais il existe également des facteurs favorisants à l'origine de ces crises :

- Stress physique ou psychologique
- Déshydratation
- Effort intense
- Infections
- Variations de la température : Froid, canicule (Lionnet *et al*., 2009)
- Prise de médicaments (corticoïdes, vasoconstricteurs) (Mattioni *et al*., 2016)

Les CVO peuvent être accompagnées de fièvre (pas plus de 38,5°C), associée à certains symptômes pouvant évoquer une infection sans pour autant conclure à des syndromes infectieux déclarés.

Les symptômes communs à une infection sont, par exemple, l'accentuation de l'hémolyse, l'augmentation des LDH (lactate déshydrogénase), la perte d'un ou deux grammes par décilitre d'hémoglobine ou encore une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

Lors de l'apparition d'une CVO, l'équipe médicale doit être vigilante à l'apparition d'un syndrome thoracique aigu, autre complication aiguë. Celui-ci, précédé d'une CVO, peut apparaître sans signe de gravité.

Les patients drépanocytaires doivent être en mesure de pouvoir reconnaître les situations dans lesquelles une hospitalisation est nécessaire lors de crises vaso-occlusives (fièvre supérieure à 39°C, femmes enceintes, signes fonctionnels pulmonaires) (Lionnet *et al*., 2009).

4.1.2. Le syndrome thoracique aigu

La deuxième complication aiguë après les CVO est représentée par le syndrome thoracique aigu, qui reste la première cause de mortalité des malades drépanocytaires. C'est une complication grave et fréquente des syndromes drépanocytaires majeurs pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Le syndrome thoracique aigu est dû à l'association d'un infiltrat radiologique avec un ou plusieurs signes associés (toux, dyspnée, fièvre, douleur thoracique, expectoration et anomalies auscultatoires à type de crépitants).

Parfois, celui-ci peut être masqué par l'intensité de la douleur de la crise, c'est pourquoi, lors d'hospitalisations, la survenue d'un syndrome thoracique aigu doit être surveillé. L'évaluation de la fréquence respiratoire, la saturation en air ambiant ainsi que l'auscultation pulmonaire sont nécessaires.

Faute de surveillance, on aura une aggravation rapide et sévère de l'état du patient avec une accentuation de la polypnée, une difficulté de s'exprimer, des sueurs ainsi que des troubles de la conscience.

Le mécanisme du syndrome thoracique aigu est encore mal connu. Quelques mécanismes ont été évoqués, comme une hypoventilation alvéolaire, des vaso-occlusions ou des infections possibles à pneumocoque, *Chlamydia* ou encore mycoplasmes.

Le syndrome thoracique aigu est favorisé par la douleur thoracique elle-même (et notamment l'hypoventilation alvéolaire liée à cette douleur thoracique), par l'utilisation trop importante de morphiniques ou de corticoïdes (utilisés pour traiter les crises) et par une atteinte cardio-pulmonaire. Il est d'autant plus important de surveiller une éventuelle apparition chez les femmes enceintes (Lionnet *et al*., 2009).

4.1.3. Le priapisme

Défini par une érection prolongée et douloureuse sans stimulation sexuelle (Roupret *et al*., 2005), le priapisme est dû à un phénomène vaso-occlusif des corps caverneux, provoquant un drainage veineux, une stase, une ischémie et une anoxie à l'origine des douleurs.

Environ 40% des patients drépanocytaires rapportent un priapisme (Roupret *et al*., 2005).

En l'absence de traitement, l'évolution peut être grave, avec une nécrose du muscle lisse (composant les corps érectiles) pouvant se transformer en fibrose, et entraîner une impuissance définitive.

La prise en charge est donc urgente (Lionnet *et al*., 2009). L'administration d'alpha-stimulants (Etiléfrine), d'antalgiques/anti-inflammatoires et d'une ponction évacuatrice des corps caverneux seront nécessaires (Roupret *et al*., 2005).

4.1.4. Les infections

Les mécanismes physiopathologiques expliquant la susceptibilité des patients aux infections ne sont pas encore déterminés. L'apparition d'infections chez les patients drépanocytaires, plus particulièrement chez les enfants, serait due à l'altération de la rate

(asplénie fonctionnelle) due à des hypoxies tissulaires répétées ainsi qu'aux crises de séquestration des drépanocytes (Lemercier *et al*., 1979). En effet, la rate est le lieu de prolifération des lymphocytes et de production des anticorps, nécessaires au bon fonctionnement du système immunitaire (Brooker, 2000).

La sensibilité aux infections peut être aussi due à un défaut d'opsonisation des lymphocytes et d'un défaut de la voie interne du complément (Derbo Kzunda Pululu, 2006). L'opsonisation est un processus par lequel les anticorps se fixent autour de l'antigène. Ce complexe antigène-anticorps va être reconnu par les macrophages qui procèderont à la phagocytose (Janeway *et al*., 2009). L'altération de la rate des patients drépanocytaires engendre une faible production d'anticorps, leur organisme ne peut donc pas assurer l'opsonisation.

4.1.4.1. Infections chez les enfants

La spécificité des bactéries présentes dans les infections pédiatriques, comme les pneumocoques, les salmonelles et *Haemophilus influenzae*, est expliquée par le déficit immunitaire. La première cause suspectée est l'asplénie fonctionnelle, accompagnée d'autres hypothèses comme l'altération et le défaut de la voie du complément avec diminution du pouvoir opsonisant.

Néanmoins, grâce à l'administration du vaccin anti-pneumococcique, la présence du pneumocoque a diminué de manière considérable (Girot *et al*., 2003).

4.1.4.2. Infections chez les adultes

Les infections chez l'adulte sont la deuxième cause de mortalité après les CVO.

Les facteurs responsables des infections sont similaires à ceux retrouvés dans la population pédiatrique, mais la moindre réponse des polynucléaires aux cytokines, peut aussi, être retrouvée. L'ensemble de ces facteurs, explique la présence d'infections à bactéries encapsulées comme *Streptococcus pneumoniae* (le plus fréquemment rencontré), *Haemophilus influenzae* ainsi que *Salmonella sp*. *Staphylococcus aureus* est retrouvé essentiellement dans les infections nosocomiales (Girot *et al*., 2003).

4.1.5. L'anémie

L'anémie est la conséquence d'un taux d'hémoglobine inférieur à la normale (Lionnet *et al*., 2009). Chez un patient drépanocytaire, l'anémie, à caractère hémolytique, est due à une destruction rapide des globules rouges par la rate. Le taux d'hémoglobine est compris entre 6 à 10 g/dL.

La durée de vie du globule rouge (120 jours en temps normal) est réduite à 10 à 12 jours, malgré une moelle stimulée. Une augmentation de la réticulocytose (supérieure à 250 000 x10^9/L; valeurs normales : 50 à 100 x10^9/L) est observée (Girot *et al*., 2003).

L'anémie retrouvée chez les patients drépanocytaires, est caractérisée de normochrome (coloration du globule rouge inchangée), normocytaire (taille inchangée) et régénérative (taux de réticulocytes supérieur à 250 x10^9/L).

Au niveau cytologique, outre la présence de drépanocytes, à partir du 4ème mois, les globules rouges drépanocytaires sont porteurs de corps de Jolly (figure 17), traduisant une asplénie fonctionnelle. En effet, à l'état physiologique, ceux-ci sont éliminés des globules rouges par les macrophages spléniques lors du passage dans le rein (Lévy, 2008).

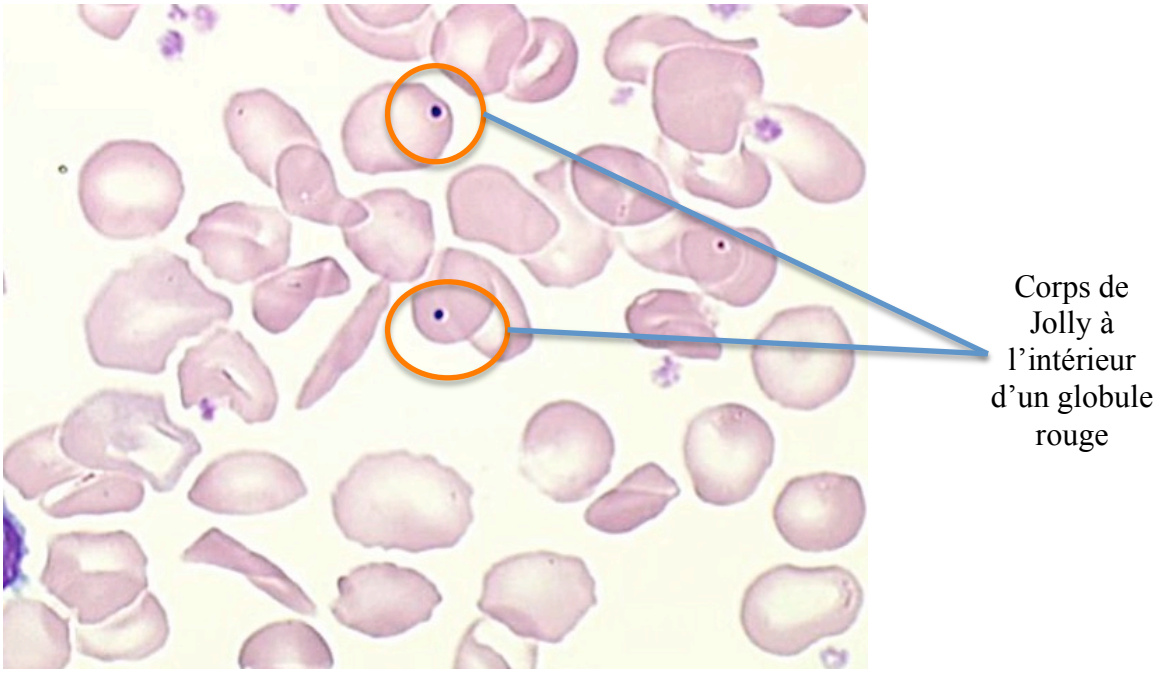

Figure 17 : Frottis sanguin montrant la présence de corps de Jolly dans les globules rouges (Site internet n°34)

Les patients ont donc très souvent une anémie chronique mais s'y adaptent bien. Lorsque l'anémie est plus sévère ou qu'elle revêt un caractère aigu, les symptômes peuvent être une fatigue importante, un ictère conjonctival facilement reconnaissable et une coloration foncée des urines (Site internet n°23). Ces trois derniers symptômes restent toutefois sans gravité (Site internet n°49).

L'anémie est un paramètre important à évaluer pour éviter toute éventuelle aggravation de celle-ci, pouvant entraîner une séquestration splénique avec des douleurs abdominales, une augmentation du volume de la rate, ou encore une pâleur excessive (Site internet n°49).

Il n'est pas nécessaire de la corriger systématiquement. L'évaluation du taux de base de l'hémoglobine ainsi que du nombre de réticulocytes, est important pour le suivi de l'anémie du patient drépanocytaire (Girot *et al*., 2003).

4.1.6. Les accidents vasculaires cérébraux

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) représentent la complication la plus grave. En effet, ils peuvent causer de lourdes séquelles neurologiques, voire le décès du patient. Dans environ 72% des cas, une atteinte des artères de la base du crâne est retrouvée (surtout au niveau du système carotidien : artères cérébrales antérieures, moyennes, ainsi que les artères carotides internes) (figure 18), tandis que 28% des cas touchent les petits vaisseaux (Site internet n°1).

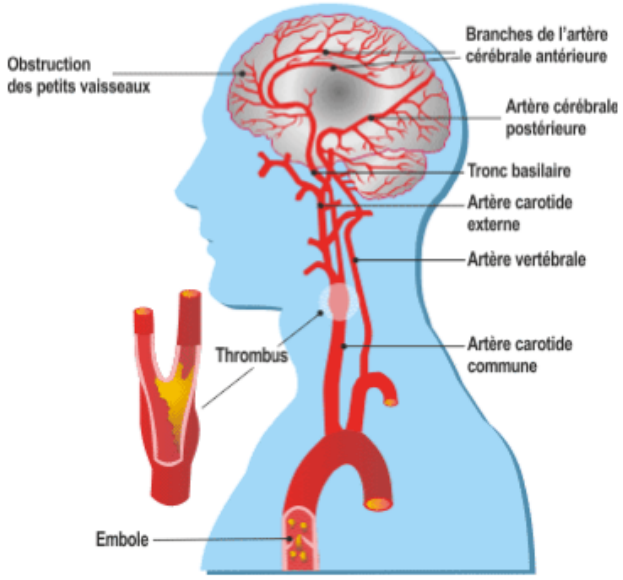

Figure 18 : Schéma des artères impliquées dans l'AVC (Site internet n°18)

Deux étiologies sont retrouvées : les AVC de type ischémique, retrouvés chez les enfants, et de type hémorragique plutôt retrouvés chez l'adulte.

Les AVC de type ischémique proviennent de phénomènes occlusifs, avec une mauvaise adhérence des hématies falciformées à l'endothélium vasculaire, une turbulence du débit sanguin ainsi que son augmentation.

Et les AVC de type hémorragique proviennent de la rupture d'une des artères du cerveau engendrant des hémorragies cérébrales, intraventriculaires et méningées (Kossorotoff, 2014).

Les causes favorisant l'apparition d'AVC sont diverses, par exemple : les antécédents de méningites, une concentration en hémoglobine basse ou encore une hyperleucocytose (Lionnet *et al*., 2009).

4.2. Les complications chroniques

On appelle complication chronique des symptômes qui se sont installés au fur et à mesure des années en lien avec des atteintes organiques provoquées par la maladie.

Ces complications peuvent être évitées si elles sont prévenues précocement (Lionnet *et al*., 2009).

Dans les complications chroniques, une atteinte ostéo-articulaire, rénale, pulmonaire, cardiaque, oculaire et également des ulcères cutanés peuvent être retrouvés et mettent en jeu le pronostic vital (Mattioni *et al*., 2016). En exemple, la répétition de CVO entraîne la déformation des articulations, l'apparition d'infections ostéo-articulaires, d'infarctus osseux ainsi que d'ostéonécroses des extrémités (tête humérale ou fémorale) pouvant mener à des difficultés de mobilité (Girot *et al*., 2003). Les AVC peuvent entrainer des séquelles plus ou moins importantes selon sa gravité : hémiplégie, aphasie (trouble du langage oral et écrit), mauvaise motricité au niveau des bras et des mains ainsi que la possibilité de récidives (Site internet n°27).

5. Les traitements

Les traitements utilisés dans la drépanocytose sont le plus souvent des traitements symptomatiques.

Il existe deux traitements qui sont, eux, des traitements de fond : la transfusion et l'hydroxyurée.

Des traitements « curatifs » sont également envisageables avec l'allogreffe de moelle osseuse et la thérapie génique.

5.1. Les traitements symptomatiques

5.1.1. Traitement des crises vaso-occlusives

La prise en charge se fait avec un traitement antalgique qu'il faut administrer le plus rapidement possible, tout en appréciant l'intensité de la douleur selon l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) (figure 19).

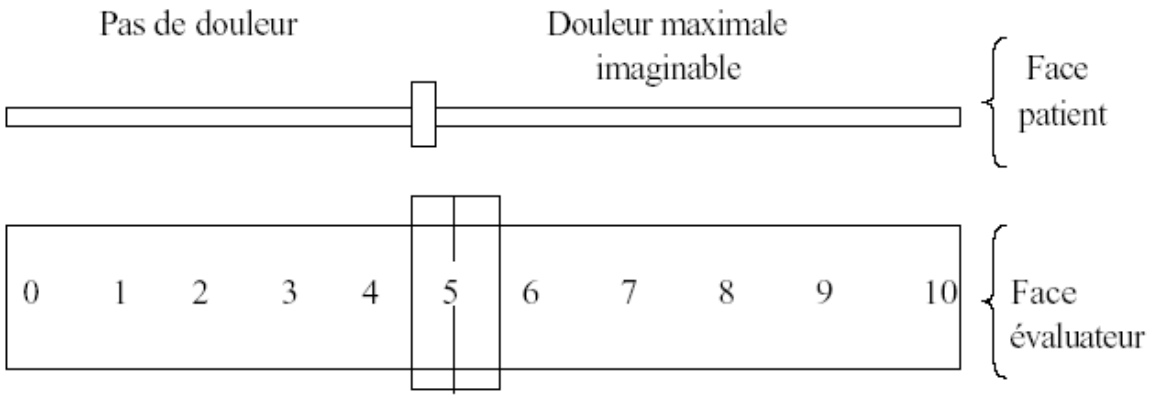

Figure 19 : Echelle d'Evaluation Visuelle Analogique (Site internet n°54)

Si l'EVA est supérieure à 4 (échelle allant jusqu'à 10), des doses fractionnées de morphine en intraveineuse seront administrées, relayées par une auto-administration.

En aucun cas, il n'y aura d'administration de morphine en continu quelque soit l'intensité de la douleur.

En complément du traitement antalgique, l'hydratation du patient est fondamentale pour éviter l'apparition des CVO. Il sera parfois nécessaire de mettre en place une oxygénothérapie, une supplémentation en acide folique, ou encore un traitement antibiotique, en cas d'infection. La prise en charge de l'anxiété pourra, également, être évaluée (Mattioni *et al*., 2016).

En ce qui concerne la transfusion, elle n'est pas nécessaire dans les CVO non compliquées, sauf cas exceptionnels (douleurs persistantes et résistantes aux traitements administrés) (Lionnet *et al*., 2009).

5.1.2. Traitement du syndrome thoracique aigu

Le traitement consiste en une oxygénothérapie, une hydratation adaptée, des antalgiques adaptés au type de douleur, ou encore de la kinésithérapie respiratoire.

Il est possible aussi d'instaurer une antibiothérapie précoce en cas d'infection pulmonaire détectée (Lionnet *et al*., 2009).

5.1.3. Traitement du priapisme

Le traitement du priapisme est une urgence. L'administration per os, d'étiléfrine (α-agoniste) sera nécessaire.

Si le traitement s'avérait inefficace, une hospitalisation serait justifiée et un drainage sans lavage ni aspiration sous anesthésie locale serait fait.

En parallèle, il faut administrer un antalgique, veiller à une hydratation suffisante et mettre en place, une oxygénothérapie (Lionnet *et al*., 2009).

5.2. Les traitements de fond

5.2.1. Prévention des infections bactériennes

5.2.1.1. Prévention bactérienne chez l'enfant

La prévention se fait, en priorité par rapport à *Streptococcus pneumoniae* en raison de sa gravité et des difficultés rencontrées (sa forte résistance et l'efficacité non optimale de la vaccination).

La prophylaxie se fait par deux méthodes : l'antibiothérapie et la vaccination.

Concernant l'antibiothérapie, la pénicilline V (Oracilline®) est très efficace selon l'étude « Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia » menée par Gaston et auteurs (1986). En France, chez un patient avec un génotype SC, l'utilisation de l'Oracilline® peut se faire jusqu'à 5 ans mais concernant les patients homozygotes l'arrêt à 5 ans n'est pas systématique, il doit être évalué selon les antécédents, le suivi et l'observance du traitement. En 2001, lors de l'édition du livre de Girot et auteurs « La drépanocytose », sa durée, la nature de l'antibiotique en fonction d'éventuelles résistances ansi que sa place par rapport à la vaccination restaient encore à déterminer.

La vaccination seule n'est pas suffisante pour prévenir l'apparition d'infections à pneumocoque, c'est pour cela qu'il est recommandé de l'associer à une antibioprophylaxie. Ces deux préventions combinées réduiront, de façon satisfaisante, l'apparition d'infections pneumococciques graves. En cas de splénectomie, cette association est fortement recommandée (Girot *et al*., 2003).

La HAS recommande, vis-à-vis de l'antibioprophylaxie antipneumococcique chez les enfants homozygotes âgés de 2 mois à 5 ans ou plus, une posologie de 100 000 UI/kg/jour (pour les enfants pesant jusqu'à 10kgs) ou 50 000 UI/kg/jour (pour ceux pesant de 10 à 40kgs) à répartir en deux prises dans la journée. La protection vaccinale doit être à jour contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, les infections à *Haemophilus influenzae* de type B, la rubéole, les oreillons, la rougeole, la tuberculose, l'hépatite B ainsi que le pneumocoque, la grippe et le méningocoque (Site internet n°22).

5.2.1.2. Prévention bactérienne chez l'adulte

La prévention est aussi centrée sur les infections à *Streptococcus pneumoniae*. Mais contrairement aux enfants, l'efficacité de la prophylaxie (antibiotique ou vaccinale) est encore mal connue. Malgré cela, l'antibioprophylaxie par Oracilline® est indiquée dans certaines situations chez des patients splénectomisés, drépanocytaires majeurs (Site internet n°7) mais également des patients sous traitements immunosuppresseurs ou atteints du VIH (Girot *et al*., 2003).

5.2.2. La transfusion sanguine

5.2.2.1. Généralités

La transfusion sanguine est utilisée dans les cas d'urgence ou de complications graves (Lionnet *et al*., 2009). Ce n'est pas le traitement de fond de première intention (Habibi *et al*., 2015a).

Elle est utilisée dans le but de corriger les anémies sévères mal tolérées ou de diminuer la proportion de globules rouges contenant l'hémoglobine S.

Le risque le plus important est l'hémolyse post-transfusionnelle (Habibi *et al*., 2015a).

Il existe deux types de transfusions :

- Le geste transfusionnel ponctuel (transfusion simple ou échange transfusionnel), pour prévenir ou traiter une complication aiguë.
- Le programme de transfusion, utilisé pour la prévention primaire ou secondaire des complications (Habibi *et al*., 2015a).

5.2.2.2. Indications de la transfusion sanguine

La transfusion doit être réévaluée périodiquement, en fonction de l'efficacité, de l'abord veineux, de la surcharge en fer et de l'apparition d'anticorps.

L'échange transfusionnel est acte transfusionnel associant une saignée et une transfusion dans le but de diminuer le taux d'hémoglobine S sans augmenter l'hématocrite (volume occupé par les globules rouges circulants dans le sang) (Girot *et al*., 2003).

<u>Complications aigues nécessitant des échanges transfusionnels ponctuels :</u>

- Accident vasculaire cérébral
- Syndrome thoracique sévère
- Crises vaso-occlusives très douloureuses qui ne sont pas ou qui ne peuvent pas être soulagées par les morphiniques en raison d'effets indésirables
- Crises vaso-occlusives chez la femme enceinte
- Priapisme aigu pris en charge tardivement
- Infections sévères
- Toute complication qui mettrait en jeu le pronostic vital

<u>Complications chroniques nécessitant un programme transfusionnel</u>

- Récidive du syndrome thoracique aigu grave ou lors de l'inefficacité ou de contre-indication à l'hydroxyurée
- Crises douloureuses fréquentes, dans les mêmes conditions que précédemment
- Hypertension artérielle pulmonaire
- Insuffisance rénale chronique sévère
- Ulcères de jambe

- Grossesse (non systématique)

La transfusion, répondant à des critères d'inclusion précis, n'est pas indiquée dans les cas suivants :

- Anémie chronique stable
- Crises douloureuses non compliquées
- Infections non sévères
- Ostéonécrose aseptique de la hanche ou de l'épaule
- Petite chirurgie ne nécessitant pas d'anesthésie générale

5.2.3. La splénectomie

Une séquestration splénique aiguë est une urgence pour laquelle la rapidité de la mise en place de la transfusion (traitement de première intention) est nécessaire. Elle est plus fréquemment rencontrée chez les enfants pouvant rapidement développer une asplénie et plus rarement chez l'adulte mais possible lorsque la rate est toujours fonctionnelle.

Cette séquestration est expliquée par la présence de zones à basse pression d'oxygène favorisant la falciformation des globules rouges et donc l'apparition d'infarctus répétés. Sa récidive est fréquente, la gestion de la prévention est compliquée car peu de moyens peuvent être mis en place. Cependant, après l'âge de 5 ans, une splénectomie peut être proposée. Une telle intervention ne peut se faire avant cet âge à cause des risques d'infections pneumococciques. La prévention sera, donc une surveillance simple ou la mise en place d'un programme transfusionnel, malgré que ces options n'assurent pas une prévention optimale (Girot *et al*., 2003 ; Habibi *et al*., 2005).

5.2.4. L'hydroxyurée

5.2.4.1. Généralités

L'hydroxyurée (ou hydroxycarbamide) (figure 20) est un antimétabolite, inhibiteur de la synthèse d'ADN, commercialisé sous le nom de SIKLOS® (figures 21 et 22). Cette molécule a eu l'Autorisation de Mise sur le Marché en Juillet 2007, avec le statut de

médicament orphelin[1] dans une indication de prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes et du syndrome thoracique aigu chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans, souffrant de drépanocytose symptomatique (Site internet n°57).

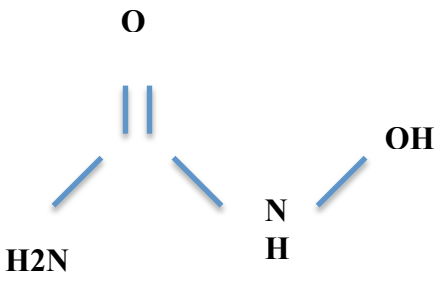

Figure 20 : Molécule d'hydroxyurée d'après l'auteur

Figure 21 : Spécialité Siklos® 100mg (site internet n°5)

Figure 22 : Spécialité Siklos® 1000mg (site internet n°5)

[1] Un médicament est dit « orphelin » lorsqu'il est destiné au traitement de maladies rares. Afin que les patients, souffrant d'affections rares bénéficient de la même qualité de traitement que les autres. Sachant que les maladies rares, par définition, touchent moins de cinq personnes sur 10 000 (Borensztein, 2006).

Le mécanisme d'action de l'hydroxyurée n'est pas encore totalement connu. Il entrainerait l'augmentation du taux d'hémoglobine F (hémoglobine fœtale) dans le sang en stimulant la prolifération des populations de globules rouges contenant cette hémoglobine (Lainé, 2004).

L'hémoglobine F s'intercale entre les molécules d'hémoglobines S, empêchant ainsi leur polymérisation. En effet, l'acide glutamique des chaines gamma ne s'intègre pas dans la polymérisation et interrompt la formation de polymères (figure 23) (Girot *et al*., 2003).

Il réduirait, également l'adhésion excessive des globules rouges sur l'endothélium vasculaire (Lionnet *et al*., 2009).

L'hémoglobine fœtale (hémoglobine F) est composée de 4 chaines de globines (2 alpha et 2 gamma). Chez le fœtus et le nouveau-né, elle est majoritairement présente, puis décroît dans la première année de vie, laissant place à l'hémoglobine A, et reste uniquement à l'état de traces (site internet n°4). Néanmoins, les patients drépanocytaires ont un taux d'hémoglobine F supérieur à la normale. Une relation entre le taux d'hémoglobine F et l'évolution de la pathologie peut être mise en évidence. En effet, si le taux de celle-ci est élevé, l'évolution de la drépanocytose sera moins sévère.

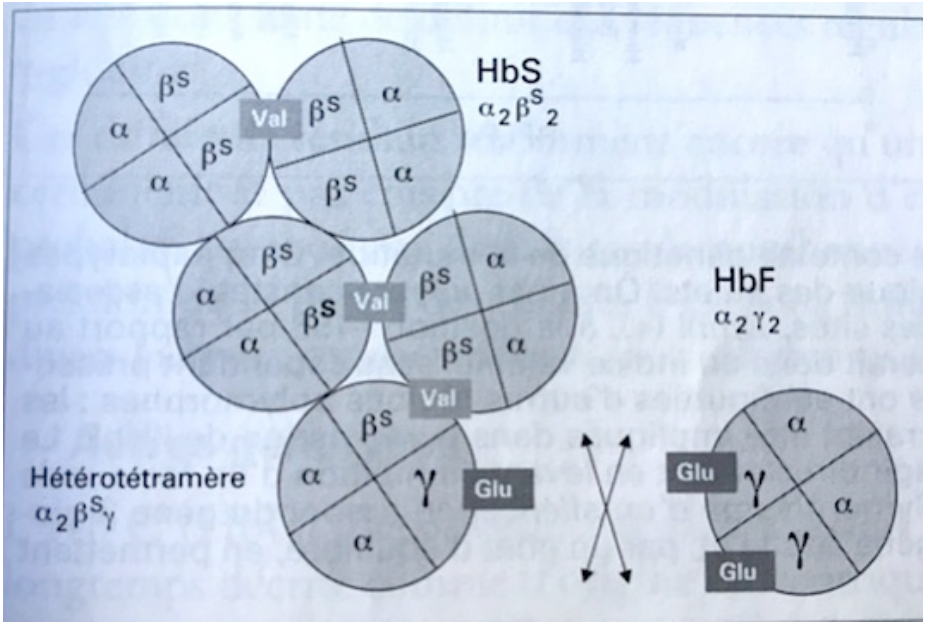

Figure 23 : Intervention de l'hémoglobine fœtale dans le processus de polymérisation (Girot *et al.*, 2003)

5.2.4.2. Efficacité de l'hydroxyurée

L'efficacité de l'hydroxyurée a été mise en évidence dans une étude de 1995, « effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia » (Charache *et al*., 1995) affirmant que traiter un patient par hydroxyurée dans les formes sévères, diminuerait ses crises vaso-occlusives, ses besoins transfusionnels, préviendrait les syndromes thoraciques aigus, et par conséquent réduirait le nombre de jours d'hospitalisations.

En effet, les auteurs ont montré l'amélioration rapide et significative des signes cliniques des patients drépanocytaires avec la prise d'hydroxyurée (dès les huit premières semaines de prise).

Une réduction significative du nombre de jours d'hospitalisation (en moyenne, 29 jours et 3 jours avec la prise d'hydroxyurée) a, également, été observée (Mellouli & Bejaoui, 2008).

Sur un suivi à long terme, une réduction de la mortalité est constatée.

L'hydroxyurée serait efficace, aussi bien, dans la forme homozygote que la forme hétérozygote S/β thalassémique, avec toutefois une utilisation exceptionnelle (Habibi *et al*., 2015a).

Pour constater l'efficacité de l'hydroxyurée, plusieurs critères sont à prendre en compte :

- La diminution des crises vaso-occlusives
- L'amélioration de l'état général
- L'augmentation du volume globulaire moyen
- L'augmentation de la concentration en hémoglobine
- L'augmentation du pourcentage du taux d'hémoglobine F
- La diminution de l'intensité de l'hémolyse

5.2.4.3. Tolérance de l'hydroxyurée

La tolérance s'avère bonne. Cependant quatre effets indésirables sont à prendre en considération :

- **Les effets indésirables fréquents (> 1/10 à < 1/100) et rarement graves**
  - Troubles hématologiques
    - La diminution des leucocytes est un paramètre habituel prouvant l'efficacité du traitement. Cet effet indésirable est propre à chaque patient et dose-dépendante (Lionnet *et al*., 2009a).
    - Une surveillance régulière de la numération sanguine (tous les trois mois) est recommandée. Une pancytopénie (diminution des 3 lignées sanguines) peut apparaître mais cela reste transitoire et réversible à l'arrêt du traitement ou lors de la diminution de posologies. Dans tous les cas, un suivi régulier de la numération sanguine doit être effectué en vue d'éventuelles adaptations posologiques.
    - Sachant que l'hydroxyurée diminue l'érythropoïèse, il est nécessaire que le patient garde sa supplémentation en folates (Habibi *et al*., 2015a).
  - Troubles dermatologiques
    - Sécheresse cutanée
    - Risque d'hyperpigmentation des ongles et de la peau (paumes et plantes)
    - Risque d'alopécie mineure

- **Les effets indésirables possibles mais peu documentés**
  - Les risques mutagènes et carcinogènes
    - Concernant le risque mutagène, une étude a démontré une augmentation de ce risque chez des enfants sous traitement au long cours mais en aucun cas chez les adultes. Par conséquent,

il n'y a pas de lien direct entre la prise d'hydroxyurée et le risque mutagène (Habibi *et al*., 2015a).

- Le risque carcinogène ne peut pas être déterminé comme étant la conséquence de la prise de l'hydroxyurée

- Les risques d'infertilité et tératogènes
  - Chez l'Homme, la diminution de la fertilité est peu documentée. L'hydroxyurée diminuerait la spermatogénèse, effet réversible à l'arrêt du traitement (Lionnet *et al*., 2009a).
  - Il n'y a aucune conséquence sur la fertilité féminine. Il est cependant conseillé d'arrêter le traitement par SIKLOS® entre 3 à 6 mois avant un désir de grossesse.
  - Aucun cas de malformations ne sera observé chez la femme prenant l'hydroxyurée pendant la grossesse, ni chez l'homme, dans les jours précédant la conception (Habibi *et al*., 2015a). Par mesure de précaution, il sera conseillé l'arrêt du traitement pendant la grossesse (Lionnet *et al*., 2009a).

Dans tous les cas, l'apparition de ces effets indésirables impose, la diminution des posologies de l'hydroxyurée voire l'arrêt du traitement (Lionnet *et al*., 2009b).

A noter que ces effets, préalablement expliqués aux patients, participent à la mauvaise observance du traitement. En effet, ceux-ci paraissent impressionnants et dangereux et pouvant effrayer le patient. Il sera nécessaire de le rassurer en lui expliquant, qu'avec une surveillance particulière, les effets indésirables seront anticipés (Habibi *et al*., 2015a).

5.2.4.4. Indications de l'hydroxyurée dans la drépanocytose

L'hydroxyurée est le traitement de première intention dans le traitement de fond des symptômes drépanocytaires. Il prévient l'apparition de crises vaso-occlusives et de syndromes thoraciques aigus.

L'accès à l'hydroxyurée se fait sous deux conditions : à partir de trois hospitalisations dans l'année, dues aux crises vaso-occlusives ou lors d'un syndrome thoracique aigu ou récidive de celui-ci (Habibi *et al*., 2015b).

Il serait également possible de l'utiliser dans la prévention des récidives des accidents vasculaires cérébraux. Cependant, l'hydroxyurée resterait une alternative, seulement lors de l'échec d'une transfusion sanguine ou d'une greffe de moelle osseuse. Ces deux thérapies restant le traitement de référence dans la prévention des AVC (Habibi *et al*., 2015a).

5.2.4.5. Modalités de prise de l'hydroxyurée

L'efficacité de l'hydroxyurée ne sera effective qu'à partir du 6ème mois de prise. Toutefois, il est possible d'observer la survenue de crises vaso-occlusives, mais cela ne reflète pas un échec.

La posologie moyenne quotidienne est de 20 à 30 mg/kg pouvant aller jusqu'à 35 mg/kg maximum, soit une posologie initiale d'environ 1000 mg/jour pour une personne de 70 kg.

La prise sera fractionnée en une à deux fois, en milieu de repas.

En cas d'insuffisance rénale, la posologie sera réduite de moitié (Habibi *et al*., 2015a).

5.3. Les traitements « curatifs »

Il existe deux types de traitements curatifs : la greffe de moelle osseuse et la thérapie génique.

5.3.1. L'allogreffe de moelle osseuse

Ce traitement a pour objectif de remplacer la moelle osseuse dysfonctionnelle du patient par une moelle saine d'un membre de la fratrie HLA compatible (De Montalembert & Girot, 2013). Elle est indiquée dans les formes graves de drépanocytose, représentées

par une vasculopathie cérébrale symptomatique ou non, ou lors d'un échec au traitement par hydroxyurée (récidive d'un STA ou des CVO malgré une compliance au traitement) (Site internet n°21). Mais, également lorsque les échanges transfusionnels sont rendus impossibles par l'état veineux du patient.

La décision d'effectuer une allogreffe est difficile. D'une part, un taux de mortalité ou de morbi-mortalité n'est pas négligeable. D'autre part, aucun facteur prédictif de sévérité n'est présent dans cette pathologie. En effet, la notion de sévérité est révélée lors de l'apparition des symptômes chroniques. Une greffe ne peut, donc, être programmée en prévention (Mattioni *et al*., 2016).

5.3.2. La thérapie génique

La thérapie génique est un traitement découvert récemment. Le Pr. Marina Cavazzana, ainsi que ses collaborateurs ont réalisé en septembre 2014, à l'Hôpital Necker-Enfants malades, une étude sur l'efficacité de la thérapie génique chez un adolescent drépanocytaire avec des résultats prometteurs. Le principe est de modifier les cellules souches hématopoïétiques défectueuses du patient. Elles subissent une modification en laboratoire, dans le but d'introduire le gène non muté permettant la production d'hémoglobine normale (hémoglobine A). La réintroduction de ce gène se fait par la mise en contact d'un lentivirus désactivé porteur du gène codant (virus vecteur) avec l'ADN du patient.

Cette thérapie permet la production d'un taux plus élevé d'hémoglobine normale chez un patient drépanocytaire (environ 50% d'hémoglobine normale sur la totalité de l'hémoglobine produite chez un même patient, selon les résultats des premières études effectuées (Site internet n°31). Cela a pour conséquence la diminution des fréquences de transfusions (Site internet n° 58).

Partie 2

Les médecines complémentaires

1. Qu'est ce que la médecine traditionnelle ?

La médecine traditionnelle est une médecine « aux pratiques, méthodes, savoirs et croyances en matière de santé qui impliquent l'usage à des fins médicales de plantes, de parties d'animaux et de minéraux, de thérapies spirituelles, de techniques et d'exercices manuels, séparément ou en association, pour soigner, diagnostiquer et prévenir les maladies ou préserver la santé » (Site internet n°46).

Plusieurs termes, souvent imprécis, peuvent être utilisés pour la caractériser : médecine « complémentaire », « alternative » ou même « douce ». Il s'agit d'une médecine, très souvent utilisée en complémentarité avec une médecine plus conventionnelle. Quatre-vingts pour cent de la population africaine, asiatique et latino-américaine l'utilisent (Matillon, 2014).

Cette médecine comporte environ 400 pratiques thérapeutiques.

L'OMS, l'INSERM, ainsi que le NCCIH (le Centre National de la Santé Complémentaire et Intégrative) présentent 4 catégories de médecines complémentaires :

- La thérapie biologique composée de produits naturels issus de plantes (Phytothérapie, Aromathérapie)
- La thérapie manuelle avec des techniques de manipulation (Ostéopathie, Chiropraxie)
- L'approche du corps-esprit (Hypnose, Méditation, Sophrologie)
- Les systèmes complets reposant sur les fondements théoriques et pratiques propres (Acupuncture, Homéopathie) (Site internet n°38).

De plus en plus de médecins sont intéressés par ces pratiques complémentaires. Au 1er Janvier 2016, environ 6115 médecins (toutes spécialités confondues) sur 285 840 en France et dans les DROM-COM (en 2015) (Site internet n°12) ont déclaré avoir suivi les formations nécessaires, en vue de l'obtention de titres pour les médecines complémentaires. Un cinquième des médecins les utiliseraient à l'hôpital.

Concernant l'obtention de ces titres, seules 4 médecines sont reconnues par le Conseil National de l'Ordre des Médecins, pouvant être apposées sur les plaques

nominatives ainsi que les ordonnances : l'homéopathie, l'acupuncture, la mésothérapie et la médecine manuelle d'ostéopathie (Site internet n° 38).

Les études scientifiques menées sur ces thérapies complémentaires dans la prise en charge des symptômes de la drépanocytose, commencent à se développer. Les résultats montrent un bénéfice dans la souffrance physique, ainsi que psychologique des patients drépanocytaires.

Nous allons aborder les médecines complémentaires les plus utilisées pour soulager ces symptômes : l'acupuncture, l'hypnose, l'ostéopathie, les massages thérapeutiques, l'homéopathie ainsi que la phytothérapie (Site internet n°28).

2. L'acupuncture

L'acupuncture est une médecine originaire de Chine. Elle repose depuis plus de 2500 ans sur les principes fondamentaux de la médecine traditionnelle chinoise, et depuis 2000 ans environ, sur le principe du Yin et du Yang, de la théorie des méridiens, de l'énergie vitale ainsi que le maniement des aiguilles.

C'est, seulement, au cours des XVIème et XVIIème siècles, que la pratique de l'acupuncture est arrivée en Europe (Site internet n°29).

Vers le XVIIIème et le XIXème siècle, une diminution de son utilisation a été constatée lors de l'arrivée des médecines conventionnelles. Mais au fil des années, les continents européen et nord-américain s'intéressent à nouveau à l'acupuncture.

En exemple, en 2007, aux Etats-Unis, 2 millions de personnes (sur environ 301 millions d'habitants (Site internet n°55) auraient utilisé l'acupuncture pour soigner essentiellement des douleurs musculaires et osseuses (Kundu & Berman, 2007).

Au cours du XXème Siècle, l'acupuncture a eu une reconnaissance mondiale (Site internet n°29).

L'utilisation de l'acupuncture est fondée sur le principe, qu'il existe deux forces opposées dans notre corps, avec un parfait équilibre entre elles. Cet équilibre est déterminé

par un flux continu de « Qi » qui est la force vitale. Lorsque celle-ci est déséquilibrée, nous sommes considérés comme malades (Kundu & Berman, 2007).

La méthode consiste en la pose d'aiguilles très fines, solides et métalliques (Kundu & Berman, 2007), introduites dans la peau au niveau des points d'acupuncture pour rééquilibrer le « Qi ». Les points stimulés provoqueraient une réaction en cascade d'endorphines, et de monoamines, soulageant ainsi la douleur.

Une étude intitulée « Acupuncture : an evaluation in the painful crises of sickle cell anemia » (Co *et al*., 1979) a été menée chez des adultes pour la réduction des crises douloureuses drépanocytaires, consistant en la pénétration d'aiguilles d'acupuncture.

Deux cas ont été évalués : des aiguilles introduites soit sur des sites douloureux, soit sur des endroits « factices ».

Sur 16 patients : 7 ont ressenti un soulagement de la douleur lorsque les aiguilles étaient positionnées au niveau des zones douloureuses, 2 ont ressenti un soulagement au niveau des zones « factices », 6 ont ressenti un soulagement dans les deux cas et 1 patient n'a pas ressenti de soulagement (Co *et al*., 1979).

Une des études, menée et relatée dans l'article intitulé « Acupuncture for pediatric pain and symptom management » (Kundu & Berman, 2007) a montré une efficacité, une sûreté et une acceptation de l'acupuncture chez des adultes pour soulager diverses douleurs (maux de tête, douleurs dorsales, douleurs chroniques).

L'acupuncture peut être réalisée chez des enfants. Néanmoins, elle est peu utilisée, une sensation de peur à la vue des aiguilles pouvant être observée.

La seconde étude réalisée, sur 243 enfants, pour le soulagement de diverses douleurs a pu démontrer, qu'en moyenne, l'échelle visuelle analogique (EVA : échelle permettant d'apprécier le niveau de douleur d'un patient) montre un score passant de 8 à 3, après 8 séances d'acupuncture réparties sur 6 semaines (Kundu & Berman 2007).

La troisième étude menée sur 33 enfants âgés de 6 à 18 ans, montre que 46% des enfants voient leurs douleurs s'estomper et 32% estiment que, par conséquent, leur activité

physique et leur vie sociale sont améliorées. Ces patients ont bénéficié de séances d'acupuncture de 20 minutes par session sur 6 semaines (Kundu & Berman, 2007).

Une autre étude intitulée « A retrospective review of acupuncture use for the treatment of pain in sickle cell disease patients : Descriptive analysis from a single institution » (Lu *et al*., 2014) décrit l'utilisation de l'acupuncture par les patients drépanocytaires. Cinquante pour cent d'entre eux, ayant déjà recours à d'autres médecines complémentaires, seraient prêts à entreprendre également des séances d'acupuncture.

Leurs douleurs sont significativement réduites après les séances d'acupuncture (le soulagement de 15 épisodes douloureux sur 16 ont été observés dans l'étude (Lu *et al*., 2014).

Ces différentes études montrent que l'acupuncture peut être efficace dans le soulagement de différents types de douleurs, même celles, présentes dans la drépanocytose.

Des études scientifiques supplémentaires doivent être réalisées dans le but de conforter les résultats déjà publiés.

3. L'hypnose

Cette pratique, anciennement appelée « magnétisme animal », a été définie par Mesmer, médecin au XVIIIème siècle. Au cours du XXème siècle, cette médecine a subi un changement important. En effet, Milton Erikson, psychiatre, l'appela « hypnose » et apporta des changements concernant la théorie, la pratique ainsi que les indications (Tosti, 2015).

L'hypnose induit un état modifié de conscience qui permettrait l'accès aux ressources de l'individu, le but étant de trouver des solutions aux problèmes à travers cette méthode. Elle est souvent utilisée dans les pathologies chroniques pour gérer la fatigue, les douleurs, mais aussi, le stress et les émotions (Meyer, 2014).

Une étude intitulée « Randomized trial of hypnosis as a pain and symptom management strategy in adults with sickle cell disease » (Wallen *et al*., 2014) explique que

l'efficacité de l'hypnose a été démontrée dans des cas de douleurs aiguës ou chroniques, ainsi que dans le soulagement des symptômes de pathologies pulmonaires pédiatriques.

Actuellement, aucun essai contrôlé et randomisé n'a prouvé l'efficacité de l'hypnose ou de l'autohypnose, dans la prise en charge des douleurs drépanocytaires.

Toutefois, cette étude menée chez des patients drépanocytaires, compare deux groupes, l'un pratiquant l'hypnose, l'autre étant un groupe « contrôle ». Des critères sont nécessaires pour conclure sur les bénéfices de cette pratique : l'évaluation de la douleur, de l'anxiété, du sommeil, de la dépression, des stratégies d'adaptation, ainsi que de l'utilisation des systèmes de santé (médecins, hospitalisations).

Grâce à cette comparaison, des hypothèses concernant l'efficacité de l'hypnose et de l'autohypnose dans la drépanocytose, peuvent être suggérées. Elle permettrait la réduction de la sévérité de l'intensité de la douleur au quotidien, et retarderait le délai d'apparition de la douleur avec un intervalle de confort plus important.

L'hypnose aurait, donc, un impact sur la qualité du sommeil, les absences répétées à l'école ou au travail et également, la diminution d'utilisation des systèmes de soins et de la consommation d'antalgiques (Wallen *et al*., 2014).

L'hypnose est de plus en plus utilisée pour diverses indications : les douleurs aiguës chez l'enfant, l'anesthésie ou encore, le sevrage tabagique. L'étude de comparaison montre que l'hypnose peut être une médecine complémentaire répondant aux attentes dans la prise en charge de la drépanocytose.

D'autres études scientifiques devraient être poursuivies dans le but de justifier, dans les années à venir, l'utilisation de l'hypnose dans la drépanocytose.

4. L'ostéopathie

4.1. Généralités

L'ostéopathie se définit comme « une pratique manuelle visant à diagnostiquer et à traiter une dysfonction au sens large du terme, un dérangement bénin, mécanique et/ou réflexe, d'une structure articulaire, vertébrale ou périphérique, des tissus mous ou des douleurs associées » (Vautravers, 2010)

Cette pratique utilise les massages et les mobilisations articulaires et vertébrales, considérés comme des mouvements forcés. Il existe aussi des techniques non forcées, avec des étirements post-isométriques (contracter-relâcher) (Vautravers, 2010).

4.2. Histoire de l'ostéopathie

L'ostéopathie a été énoncée à la fin du XIXème siècle par Andrew Taylor Still. Diplômé de médecine et spécialisé en chirurgie, il élabora les techniques de diagnostic et les méthodes de traitement de l'ostéopathie. Grâce à cela, il affina petit à petit ses connaissances en anatomie et en la physiologie du corps humain (Caure & Pilate, 2015).

En 1892, il fonda la première école d'ostéopathie, avec l'obtention du diplôme de doctorat de médecine ostéopathique, qui ne fût délivré qu'à partir de 1897.

L'ostéopathie a continué de se développer dans tous les Etats-Unis. Au début du XXème siècle, elle est autorisée et légalisée dans tous les états d'Amérique.

Cette médecine est apparue en Europe par John-Martin Littlejohn, l'un des élèves d'Andrew Taylor Still. En 1917, il créa la première école d'ostéopathie européenne à Londres.

Ce n'est qu'en 1990, que l'ostéopathie a été autorisée et légalisée au Royaume-Uni.

Entre temps, en 1960, l'ostéopathie apparaît en France grâce aux praticiens venus des Etats-Unis ainsi que du Royaume-Uni. Ce fût un succès en France. A partir du 4 Mars 2002, l'ostéopathie a été légalisée (Site internet n° 51).

A ce jour, une seule étude a été réalisée par un ostéopathe, lors de l'écriture de son mémoire « La main sur la plaie, étude de la drépanocytose » (Keita-aw, 2013). Cette étude a montré l'efficacité, sur un seul patient, de l'ostéopathie sur la drépanocytose. Malheureusement, ce seul cas n'est pas suffisant pour pouvoir réellement affirmer que l'ostéopathie est efficace dans les symptômes drépanocytaires. Néanmoins cela permet d'ouvrir des perspectives de recherches futures, pour mieux expliquer le bénéfice de l'ostéopathie.

5. Le massage thérapeutique

Le massage thérapeutique apporte des bénéfices physiques en améliorant les syndromes douloureux divers, notamment articulaires, ainsi que des bénéfices psychologiques, améliorant l'anxiété et le stress du patient.

L'étude intitulée « A randomized controlled trial of massage therapy in children with sickle cell disease » (Lemanek *et al*., 2009) détermine les effets à court terme des massages effectués par les parents sur de jeunes drépanocytaires. Les parents sont, préalablement, formés par des professionnels de santé pour réaliser les massages sur leur propre enfant.

Deux groupes ont été constitués : un groupe « test » dont les parents avaient été formés aux massages, considérés comme « soignants » et un autre groupe « contrôle » dont les parents ne l'étaient pas.

Une échelle, mise en place, chez les adolescents et les « soignants », évalue le niveau de dépression et d'anxiété au cours d'une étude menée sur un mois. Un professionnel de santé vient, à raison d'une fois par semaine, évaluer celle-ci et observer la technique des « soignants » pour la corriger, si nécessaire.

Le résultat de cette étude montre une diminution de la dépression, de l'anxiété, ainsi que des douleurs. Par contre, la dépression ainsi que l'anxiété sont constatées chez le « soignant ». Cela s'explique par les contraintes liées à la maladie, de nature imprévisible. A cela s'ajoute, le fait que le « soignant » doit savoir reconnaître les symptômes de la drépanocytose, nécessitant l'administration d'un traitement symptomatique et/ou d'un massage thérapeutique.

Lorsque les massages ont un réel bénéfice, les « soignants » se sentent plus confiants, éprouvant une sensation de maîtrise dans le soulagement de leur enfant (Lemanek *et al*., 2009).

Il existe aussi le massage neuromusculaire.

La thérapie de massage neuromusculaire, aussi appelée « la myothérapie des points de déclenchement », est une technique alternant différents niveaux de pressions sur une zone de spasmes musculaires douloureuse (Mueller, 2002).

Une étude de 2004 intitulée « Non pharmacologic management of sickle cell pain » (Paul Brown Bodhise, 2004) a décrit l'utilisation de la thérapie de massage de pression profonde, incluant la thérapie des points de déclenchement chez les patients drépanocytaires. Cette technique permettrait de réduire l'intensité des douleurs, des tensions, de la consommation d'opioïdes et de favoriser la relaxation. Ces effets bénéfiques entraîneraient l'amélioration des activités de la vie quotidienne (Paul Brown Bodhise, 2004).

Un cercle vicieux peut, rapidement, s'installer. En effet, certains patients souffrent de douleurs chroniques entraînant anxiété et dépression. Ces deux facteurs engendrent une augmentation de tensions musculaires (spasmes), favorisant de nouveau une composante anxiogène (Paul Brown Bodhise, 2004).

Les opioïdes soulagent les douleurs intenses mais sans disparition totale. L'étude montre une abolition de la rigidité des muscles ainsi que des spasmes par la thérapie des massages (Paul Brown Bodhise, 2004).

Selon les auteurs de l'étude, la thérapie de massage neuromusculaire soulageant la douleur, permettrait la diminution des admissions aux urgences et des hospitalisations ainsi que la réduction significative de leur consommation d'opioïdes. Les patients seraient plus détendus, moins stressés, ce qui leur permettrait de reprendre leurs activités quotidiennes.

Le mécanisme d'action des massages neuromusculaires n'est pas déterminé à ce jour, mais deux hypothèses ont été avancées :

- L'amélioration de la circulation sanguine dans les zones affectées grâce à une vasodilatation, diminution des vaso-occlusions et de leurs conséquences
- Suppression de la transmission de la douleur des fibres nociceptives (Aδ et des fibres C) : la fibre Aδ permet la première sensation au cours du phénomène douloureux avec une transmission à type de piqûre et la fibre C, à type de brûlure (Paul Brown Bodhise, 2004 ; Mann 2007).

Pour conclure, la technique de massage neuromusculaire est une méthode traditionnelle et complémentaire jouant un rôle important dans la prise en charge des douleurs chroniques, réduisant significativement les douleurs, l'anxiété/dépression, la consommation d'opioïdes et améliorant les activités de la vie quotidienne (Paul Brown Bodhise, 2004).

Il s'agit d'une médecine encore peu connue, notamment en ce qui concerne son mécanisme d'action. Cependant, l'intérêt des chercheurs pour la technique des massages thérapeutiques dans la drépanocytose, ouvre des perspectives pour de futures études scientifiques complémentaires.

6. L'homéopathie

L'homéopathie est une science médicale qui repose sur le principe de similitude, énoncé par Hippocrate. Ce principe est défini par « un médicament provoquant chez un sujet sain et sensible des symptômes identiques à ceux qu'il est susceptible de guérir chez un sujet malade » (Chemouny & Poulain, 2008).

Samuel Hahnemann, médecin et traducteur, a redécouvert le principe de similitude en traduisant le livre « *Materia medica* » du médecin écossais Cullen en 1790. Il a pu constater que le quinquina guérissait chez les malades, les fièvres intermittentes, alors qu'il provoquait des fièvres, à doses plus fortes, chez les sujets sains. Quelques années plus tard, il rédigea les grands principes de sa doctrine dans un ouvrage majeur « l'organon de l'art de guérir » (Chemouny & Poulain, 2008).

La technique homéopathique consiste à administrer des doses très faibles à infinitésimales, de substances susceptibles de provoquer, à des concentrations beaucoup plus élevées, chez l'Homme en bonne santé, des manifestations semblables aux symptômes présentés par le malade. Par exemple, la souche *Apis mellifica*, provenant du venin d'abeille provoque à doses élevées chez une personne saine, rougeur, chaleur, démangeaisons et œdème. Si une dose faible ou infinitésimale d'*Apis mellifica* est administrée, il y aura des effets contraires aux doses élevées, donc les patients piqués par une abeille verront leurs symptômes s'estomper.

L'homéopathie tient compte de l'individu et de ses réactions à la maladie dans un concept de globalité (Chemouny & Poulain, 2008).

Pour la préparation des thérapeutiques homéopathiques, des dilutions seront préparées selon la méthode de déconcentrations successives d'Hahnemann à partir d'une teinture mère d'une matière première d'origine végétale, animale ou minérale/chimique.

Préparation de la teinture mère

Les matières premières d'origine animale, minérale et chimique sont broyées et réduites sous forme de poudre, contrairement à celles d'origine végétale qui sont utilisées à l'état frais. Ces matières premières seront ajoutées à un mélange d'eau et d'alcool pour permettre leur macération (1/10 de matières premières ; 9/10 de solvant). Au bout de 15 jours, le liquide obtenu sera pressé et filtré pour obtenir la teinture mère.

Les teintures mères sont des solutions riches en principes actifs, certaines pouvant être toxiques. Il est parfois nécessaire de pratiquer, pour certaines, plusieurs déconcentrations successives (Quemoun & Pensa, 2013).

→ Déconcentrations successives selon la méthode Hahnemannienne (figure 24)

Dans un flacon, une partie de la teinture mère sera complétée avec 99 parties de solvant (eau ou alcool) puis dynamisée (plusieurs agitations énergiques), pour obtenir la première dilution Centésimale Hahnemannienne (ou 1CH).

Dans un nouveau flacon, 1 partie de la solution 1CH précédente sera complétée avec 99 parties de solvant, puis dynamisée, pour obtenir la deuxième dilution Centésimale Hahnemannienne (2CH) et ainsi de suite jusqu'à la dilution souhaitée (maximum 30CH).

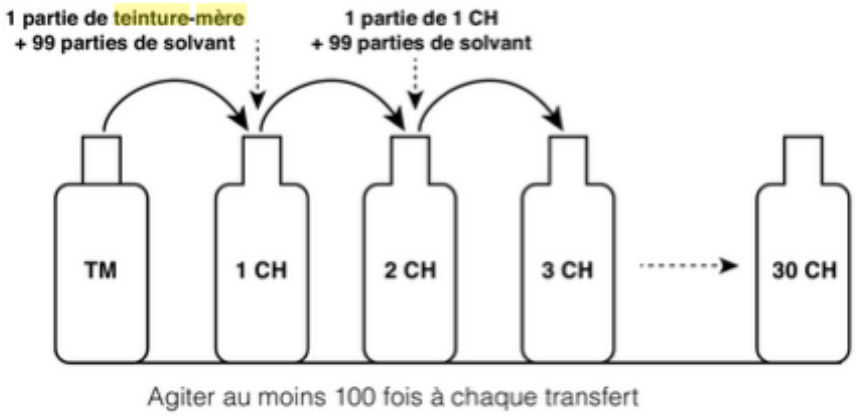

Figure 24 : Dilutions centésimales homéopathiques (Quemoun & Pensa, 2013)

Il existe une autre méthode de dilution : la dilution korsakovienne (ou « préparation à flacon unique »)

En 1830, l'homéopathe russe, Korsakov met au point une méthode de fabrication basée essentiellement sur l'importance de la dynamisation. Malheureusement, en 1948, la dilution korsakovienne jugée trop imprécise, sera interdite en France. Ce sera, 43 ans plus tard, que la France réintroduira les dilutions korsakoviennes pour cause d'harmonisation européenne (Brissonnet, 2003 ; Biardeau, 2016).

→ Dilutions korsakoviennes (figure 25 et 26)

Après la première dilution, le flacon est dynamisé une centaine de fois puis la solution est jetée. Les traces de liquide restant sur le flacon constituent la solution 1K (K étant l'unité des dilutions korsakoviennes).

Ce même flacon va être, de nouveau, rempli avec le solvant. La dynamisation va être effectuée, puis la solution jetée et ainsi de suite jusqu'à la dilution souhaitée.

La méthode de Korsakov réside dans le fait que, la trace des dilutions précédentes, restée dans le flacon, assure la continuité du processus (Quemoun & Pensa, 2013). Il n'y a, en principe, pas de limite dans le nombre des dilutions et dynamisations successives.

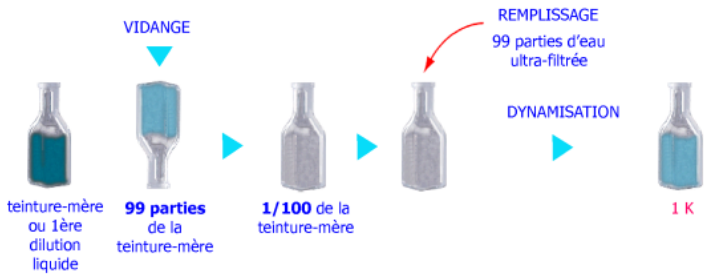

Figure 25 : Dilution korsakovienne à partir d'une teinture mère (Site internet n°3)

Figure 26 : Dilution korsakovienne à partir de la première dilution avec le même flacon que précédemment (Site internet n°3)

Une équivalence entre les deux types de dilutions peut être proposée, bien que ces deux méthodes de préparation diffèrent totalement dans leur principe.

A titre d'exemple, 10DH = 5CH = 30K ; 14DH = 7 CH = 200K (Quemoun & Pensa, 2013).

L'homéopathie est une médecine de plus en plus utilisée et prescrite par les médecins. Selon un rapport de l'institut IPSOS en 2012, 56% des Français ont déjà utilisé l'homéopathie (plus 13 points par rapport à 2004) et 36% des Français sont des utilisateurs réguliers (plus 15 points par rapport à 2004).

Elle est reconnue auprès de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) depuis 1965 (Site internet n°36)

A la différence des médicaments allopathiques, certains produits homéopathiques comme les tubes de granules ou les doses de globules n'ont pas obligatoirement besoin d'une AMM mais ils doivent respecter trois restrictions définies par l'article L.5121-13 du code de la Santé Publique :

- Voie d'administration orale ou externe
- Absence d'indication thérapeutique particulière sur l'étiquette ou dans toute information relative au médicament
- Degré de dilution garantissant l'innocuité du médicament. En particulier, le médicament ne peut contenir ni plus d'une partie par 10 000 de la teinture mère, ni plus d'un centième de la plus petite dose utilisée éventuellement en allopathie, pour les substances actives dont la présence dans un médicament allopathique entraîne l'obligation de présenter une prescription médicale (Site internet n°40).

Les spécialités homéopathiques, quant à elles, ont besoin d'une AMM pour être commercialisées et délivrées en pharmacie. Ce sont des médicaments qui notifient sur leur conditionnement et/ou la notice, une indication thérapeutique (le SEDATIF PC®, utilisé dans les états anxieux mineurs et dans les troubles mineurs du sommeil) ou qui ne peuvent pas respecter les trois critères énoncés ci-dessus (Site internet n° 40).

Dans les deux cas, une demande est effectuée par le laboratoire à l'ANSM pour déposer soit l'enregistrement, soit l'AMM en fournissant un dossier justifiant de la qualité, de la sécurité et de l'usage homéopathique du médicament.

Si l'ANSM accepte, le médicament est commercialisé et soumis à la pharmacovigilance (Site internet n°40) qui représente la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effets indésirables résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré (Site internet n°8).

Néanmoins, l'homéopathie reste controversée à ce jour. En effet le gouvernement australien avec le NHMRC (National Health and Medical Research Council) a démontré que l'homéopathie n'a pas plus d'efficacité qu'un placebo. Le NHMRC préconise même, de ne pas utiliser l'homéopathie dans les maladies chroniques sévères ou qui peuvent devenir sévères (Site internet n° 42).

D'un autre point de vue, une étude anglaise qui a travaillé sur l'efficacité de l'Oscillococcinum® a montré que celui-ci avait une réelle efficacité par rapport au groupe recevant le placebo.

Cette étude, menée sur 334 patients, a montré que l'Oscillococcinum® avait diminué significativement les symptômes au bout de 48h, avec une disparition plus rapide que le groupe qui recevait le placebo.

Mais, environ 16% du groupe recevant l'Oscillococcinum® n'a pas vu ses symptômes s'améliorer (Papp *et al*., 1998).

Quoiqu'il en soit, l'homéopathie connaît un vif succès chez les utilisateurs, pour certains maux de la vie quotidienne (les contusions, les états anxieux/dépressifs, les pathologies hivernales, les douleurs musculaires). Alors pourquoi ne pas s'intéresser à son utilisation dans les symptômes de la drépanocytose ? Pour le moment, aucune étude n'a été

effectuée pour montrer l'efficacité de l'homéopathie dans la prise en charge de ses symptômes.

7. La phytothérapie

La phytothérapie est une thérapeutique ancestrale qui daterait de 3000 ans avant notre ère. Cette médecine est pratiquée en effet depuis des siècles par différentes populations (égyptienne, chinoise, gréco-latine ou encore indienne pour n'en citer que quelques-unes), qui, au fil des années, ont pu partager leurs savoirs (Verbois, 2015).

Ces civilisations ont appris peu à peu à utiliser les plantes médicinales pour la prévention ou le traitement de certaines maladies. La plupart des pays utilisant les plantes médicinales sont des pays en voie de développement où les soins par les plantes restent la médecine la moins couteuse.

Concernant la classification des plantes, c'est le philosophe grec, Théophraste qui rédigea la première classification basée sur des critères morphologiques. Il instaura des catégories définies par des associations de caractères (ports des plantes, pétales, position de l'ovaire par rapport aux pièces florales, etc.). Trois siècles plus tard, si Dioscoride n'apporta pas de grands changements à l'ouvrage de Théophraste, c'est son ouvrage qui sera utilisé pendant quinze siècles.

Au cours du XVIème siècle, les frères Bauhin abordent dans leur classification la notion de genre (clairement définie qu'au cours du XVIIIème siècle par Joseph Pitton de Tournefort) et d'espèces, avec une clarification de nomenclature en introduisant la notion de nomenclature binomiale, qui sera formalisée au XVIIIème siècle, par le célèbre botaniste suédois, Linné. Au cours des cinquante dernières années, plusieurs classifications ont vu le jour mais il existe aussi des modifications de celles déjà existantes en fonction du progrès de la connaissance phytothérapique (Raynal-Roques, 1994).

Un siècle plus tard, l'examen botanique des végétaux, l'étude de leur composition chimique ainsi que leur efficacité seront étudiées. Ces études botaniques ont permis d'observer que les plantes possédaient des molécules actives sur diverses pathologies (Raven *et al*., 2000).

La phytothérapie est considérée comme une médecine à part entière. Au même titre que les autres médecines complémentaires, elle sera utilisée en complément des médecines allopathiques.

Lorsque les médicaments de synthèse ont commencé à être produits et utilisés, les plantes médicinales ont été reléguées au second plan.

Mais peu à peu, les patients s'y sont, de nouveau, intéressés, tout en les associant à leur traitement allopathique, souvent dans le cadre de pathologies chroniques. Diverses raisons ont justifié cet intérêt : les effets secondaires et les toxicités des médicaments allopathiques, en opposition à la phytothérapie qui n'engendre que peu ou pas d'effets indésirables (Schmidt *et al.*, 2008), lorsque cette thérapeutique est encadrée de professionnels de santé (possibilités d'interactions, principes actifs toxiques…)

L'efficacité de la phytothérapie dans les symptômes drépanocytaires sera plus détaillée dans la troisième partie, avec la présentation des différentes spécialités composées de plantes médicinales africaines. Le recours aux plantes reste la médecine la plus utilisée dans ces pays en voie de développement.

8. L'approche spirituelle dans la gestion des douleurs drépanocytaires

Il convient tout d'abord de distinguer spiritualité et religiosité. La spiritualité peut être décrite comme une connexion interne et personnelle au sacré alors que la religiosité est une expression formelle, institutionnelle et extérieure au sacré (Cooper-Effa *et al.*, 2001 ; Cotton *et al.*, 2009).
Si les définitions diffèrent, les deux concepts se rejoignent, et sont souvent associés dans la pratique.

La spiritualité ne fait pas partie de l'une des 400 médecines complémentaires répertoriées, mais il nous a semblé intéressant d'évoquer cet aspect de la prise en charge du patient drépanocytaire, notamment chez les populations africaines ou afro-américaines, les plus touchées par cette pathologie. Chez ces dernières en particulier, les croyances et pratiques religieuses occupent une place importante dans leur quotidien.

Selon Cooper-Effa et auteurs (2001), certaines échelles peuvent permettre d'apprécier ces tendances.

- Pour la spiritualité avec « The spiritual Well Being by Ellison » où l'on évalue la satisfaction, le sens de la vie et la croyance en Dieu.

- Concernant la douleur avec « The West Haven Yale Multidimensional Pain Inventory » permet de mesurer la capacité d'évaluation de la douleur des patients, ainsi que l'impact de cette douleur dans leur vie quotidienne (incluant la perception et le soutien psychologique)

Concernant les patients aux affections sévères, 80% d'entre eux ont une spiritualité très importante.

Dans l'étude « Religious/Spiritual Coping in Adolescents with Sickle Cell Disease » (Cotton *et al*., 2009), chez ces adolescents, l'aspect religieux se manifeste sous deux formes principales, à savoir une forme positive (la plus largement répandue), où les personnes prient en demandant à Dieu de les aider dans les épreuves qu'ils peuvent traverser ou même de les soulager dans les périodes les plus douloureuses, et la forme négative où la situation est vécue comme une punition divine.

Les résultats de cette étude montrent que les adolescents qui avaient une importante croyance religieuse ou spirituelle, se « relevaient » plus rapidement, étaient moins dépressifs, leur qualité de vie était améliorée, par rapport aux personnes qui ont une croyance religieuse moindre (Cotton *et al*., 2009). Plus de la moitié de l'échantillon a une forte croyance en Dieu, environ 70% des personnes prient au moins une fois par semaine dont la moitié assiste aux messes au moins une fois par semaine. La quasi-totalité des participants développent les mêmes croyances que leurs parents (Cotton *et al*., 2009).

En conclusion de cette étude, les parents prient pour le soulagement des symptômes ou pour faire face à la pathologie de leur enfant. Les adolescents suivent l'exemple de leurs parents. Ils croient en Dieu et prient à leur tour pour faire face à leur propre pathologie, demandant à Dieu de les aider dans ces épreuves.

La religion permet non seulement, de se rattacher à une entité lorsque l'on est atteint d'une pathologie majeure, mais aussi de trouver un autre moyen de soulager la

douleur. Dans une autre étude « Religious coping and hospital admissions among adults with sickle cell disease », les résultats ont montré qu'une importante croyance religieuse permettait de réduire l'admission à l'hôpital (Bediako *et al*., 2011).

Partie 3

La phytothérapie d'origine africaine

1. L'utilisation de la phytothérapie dans la drépanocytose

L'approche phytothérapique montre une avancée dans la médecine africaine, pour la gestion des symptômes de la drépanocytose. Ces plantes ont été étudiées, dans le but de prouver principalement leur efficacité anti-falcémiante. Pour l'instant, environ 75 plantes, ont été répertoriées par des chercheurs au Congo. Pour la plupart, l'activité anti-falcémiante proviendrait des anthocyanes ainsi que des acides organiques qui composent les plantes (Mpiana & Ngbolua, 2016).

Dans cette même thérapeutique, l'étude Dash et auteurs (2013) a répertorié une vingtaine de plantes, ayant une activité anti-falcémiante (Annexe 2) (Dash *et al*., 2013).

Dans l'article de Mpiana (2016), la notion d'alicament est abordée. En effet, un alicament, notion d'aliment et de médicament, est un aliment ayant un effet bénéfique sur la santé. L'auteur a recensé dans la médicine traditionnelle congolaise, 15 plantes alimentaires possédant une activité anti-falcémiante (Annexe 3).

Ces plantes sont intéressantes à plusieurs titres. Ce sont des plantes qui n'ont pas besoin d'essais toxicologiques, pouvant être conseillées sans risque de surdosages, d'effets indésirables ou même, d'interactions médicamenteuses, et pouvant être, aisément, intégrées dans l'alimentation quotidienne (Mpiana & Ngbolua, 2016).

L'utilisation de la phytothérapie, dans certains pays d'Afrique, est de plus en plus répandue pour différentes raisons : médecines conventionnelles onéreuses, et par conséquent, inaccessibles à tous les patients, et toxicités parfois importantes.

Nous avons décidé dans le cadre de ce travail, de présenter trois spécialités phytothérapiques, parmi les plus utilisées en Afrique, dans le traitement de la drépanocytose. Deux espèces majeures, *Fagara zanthoxyloïdes* et *Calotropis procera* rentrent dans la composition de ces spécialités. Nous exposons leur étude ci-dessous.

2. *Fagara zanthoxyloïdes* Lam.

2.1. Répartition géographique

Fagara zanthozyloïdes est communément appelé le Fagarier.

La Fagarier est un arbre qui se trouve au Sénégal ainsi qu'au Cameroun (Rombi *et al*., 2015).

2.2. Etude botanique

Le Fagarier appartient à la famille des Rutaceae. Il s'agit d'un arbre de 7 à 10m de hauteur.

Les parties utilisées, pour leurs propriétés thérapeutiques, sont les racines, les feuilles et les écorces de racines et de tiges (figure 27 et 28). Chaque partie de cet arbre dégage une odeur citronnée (Rombi *et al*., 2015).

Figure 27 : Tiges de *Fagara zanthoxyloides* (Site internet n°(53)

Figure 28 : Feuilles de *Fagara zanthoxyloides* (Site internet n°53)

2.3. Etude Chimique

Les métabolites secondaires retrouvés dans cette plante, et pouvant avoir une activité thérapeutique sont assez nombreux :

- Acide vanillique
- Acide divanilloylquinique
- Acide parahydroxybenzoïque
- Acide parafluorobenzoïque

} Acides phénoliques (racines)

- Acide hydroxy-2-méthylbenzoïque (écorce des tiges) (Rombi *et al*., 2015)

2.4. Etudes pharmacologiques

2.4.1. Ouattara et auteurs (2009)

Fagara zanthoxyloïdes est l'espèce la plus citée dans la prévention et le traitement des crises drépanocytaires. Ses écorces de racines, ayant une activité anti-falcémiante, sont utilisées dans la médecine traditionnelle des pays de l'Afrique de l'Ouest, plus particulièrement au Burkina Faso.

2.4.1.1. Objectif

L'objectif de cette étude a été d'évaluer les propriétés anti-falcémiantes de trois isomères de l'acide divanilloylquinique (Burkinabin A, B et C), identifiés dans les écorces de racines de *Fagara zanthoxyloïdes* (figure 29).

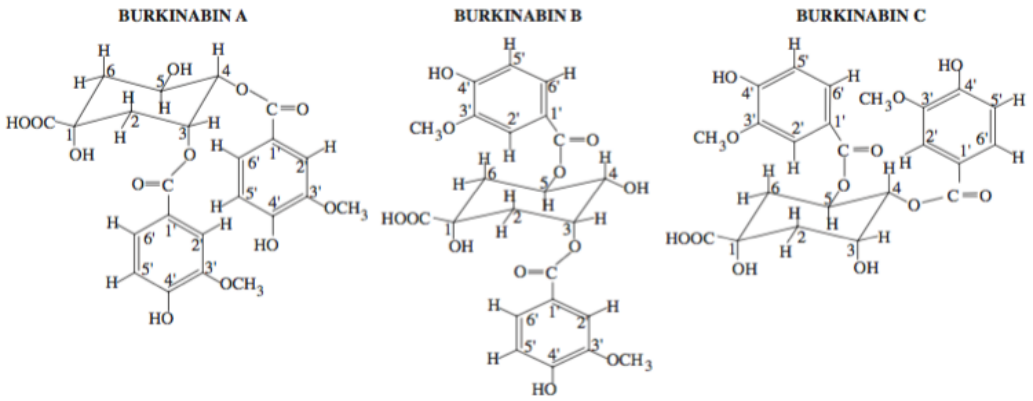

Figure 29 : Structure de la Burkinabin A, B et C (Ouattara *et al.*, 2009)

2.4.1.2. Matériels et méthodes

- <u>Récolte et traitement des écorces de racines</u>

Les écorces de racines ont été collectées au Burkina Faso puis identifiées par le département botanique à « l'Institut de Recherche en Science de la Santé » (IRSS) du Burkina Faso. Ensuite, elles ont été lavées, séchées, broyées et enfin, réduites sous forme de poudre.

- <u>Extraction et isolation des Burkinabins</u>

Une partie de la poudre d'écorces de racines a macéré avec 1 litre de solvant (eau et alcool, ajoutées en quantités égales) puis a été percolée avec 4 litres du même solvant à température ambiante.

L'extrait a été concentré sous pression réduite, pour donner une suspension aqueuse, rendue basique (pH 8) avec du carbonate de sodium (Na_2CO_3). Puis, elle a été extraite à plusieurs reprises avec du diéthyl-ester. Elle a été, ensuite rendue acide en ajoutant de l'acide acétique 4% avec des extractions à plusieurs reprises avec l'acétate d'éthyle.

Cette solution finale d'acétate d'éthyle a été asséchée avec du sulfate de sodium (Na_2SO_4) puis le solvant organique a été retiré. Les Burkinabins A, B et C de cet extrait, ont ensuite été séparées par chromatographie liquide à haute performance.

- Les essais concernant l'activité anti-falcémiante

Le choix des patients s'est fait dans l'hôpital universitaire Brugmann à Bruxelles où ils étaient suivis. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique de l'hôpital et le consentement des patients était obligatoire.

Les échantillons de sang ont été prélevés puis mis dans des tubes en présence d'EDTA pour être centrifugés, dans le but de dissocier le plasma et les globules rouges. Ceux-ci ont été lavés plusieurs fois avec du PBS (tampon phosphate alcalin, permettant de rincer les cellules et de maintenir une isotonicité).

Le cromoglycate de sodium, possédant une forte activité anti-falcémiante, a été utilisé en tant que solution contrôle (Toppet *et al*., 2000).

Pour évaluer l'activité de l'extrait d'acétate d'éthyle et des trois Burkinabins, les chercheurs ont mélangé 100 µL d'acétate d'éthyle ou de Burkinabin + 50 µL de PBS + 50µL d'échantillons sanguins de patients homozygotes (SS).

La solution témoin (solution permettant de s'assurer du bon déroulement des essais) était composée de 50 µL d'échantillon sanguin et de 150 µL de PBS.

2.4.1.3. Résultats

Conc. ($mg\,ml^{-1}$)	% Sickle cells ethyl acetate extract
0	66.6 ± 0.8
0.125	41.0 ± 1.3
0.25	26.3 ± 1.0
0.5	20.1 ± 0.8
1	14.7 ± 1.1
2	13.1 ± 1.1

Figure 30 : Propriétés anti-falcémiantes de l'extrait d'acétate d'éthyle (Ouattara *et al.*, 2009)

Concernant l'extrait d'acétate d'éthyle, l'augmentation de sa concentration est corrélée à la diminution du pourcentage de cellules falciformes.

Parallèlement, l'activité anti-falcémiante de chacune des trois Burkinabins a été testée, avec comparaison par rapport au cromoglycate de sodium.

Table 2. Antisickling properties of burkinabins A–C[a].

Conc. (μmol ml^{-1})	Conc. (mg ml^{-1}) cromoglycate (MW = 512)	Conc. (mg ml^{-1}) burkinabins (MW = 492)	% Sickle cells			
			Burkinabin A	Burkinabin B	Burkinabin C	Cromoglycate
0	0	0	66.4±1.2	67.3±2.5	65.5±1.4	67.1±0.9
0.125	0.064	0.061	62.2±1.9	59.9±3.1	40.9±1.8	35.4±1.3
0.25	0.128	0.123	40.9±2.6	36.0±1.2	28.2±2.8	27.9±0.9
0.5	0.256	0.245	35.7±1.4	31.2±1.6	20.8±1.3	20.5±1.5
1	0.512	0.491	28.1±2.0	22.3±2.0	14.6±1.1	18.8±1.2
2	1.024	0.982	19.0±1.1	16.7±1.4	12.5±1.0	17.3±0.8
4	2.048	1.964	15.3±1.0	14.3±0.9	11.4±0.8	16.0±0.7

Figure 31 : Propriétés anti-falcémiantes des Burkinabin A, B et C comparées au cromoglycate de sodium (Ouattara *et al.*, 2009)

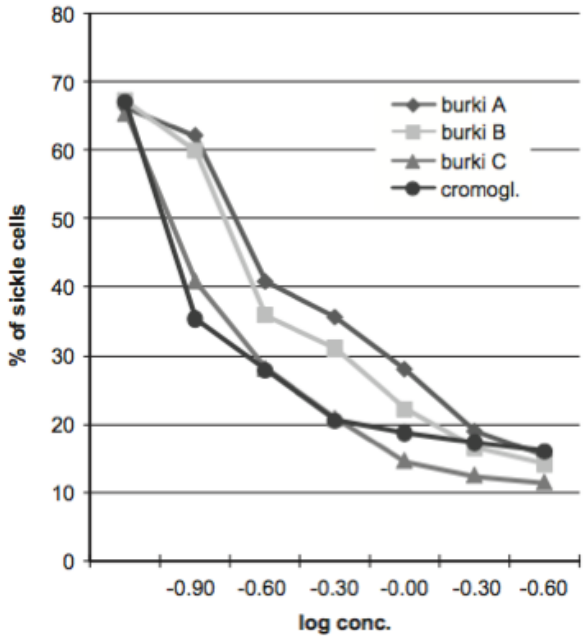

Figure 32 : Evolution du pourcentage de falciformation des globules rouges après un traitement avec des concentrations croissantes de Burkinabins (Ouattara *et al.*, 2009)

Là encore, l'augmentation de la concentration en Burkinabins est corrélée à une diminution du pourcentage de cellules falciformes.

L'observation plus précise de chacune des Burkinabins, a montré que la Burkinabin C a des résultats plus similaires au cromoglycate de sodium, par rapport aux deux autres Burkinabin.

2.4.1.4. Conclusion de l'étude

Les chercheurs de cette étude ont montré que les Burkinabins, contenues dans l'extrait d'acétate d'éthyle du *Fagara zanthoxyloïdes*, avaient une importante activité anti-falcémiante, plus particulièrement la Burkinabin C (activité du même ordre que le cromoglycate de sodium (Ouattara *et al*., 2009)).

2.4.2. Nanfack et auteurs (2013)

Cet article a étudié l'espèce *Zanthoxyllum heitzii* (Aubrév. & Pellegr.) P.G. Waterman, l'un des cultivars de *Fagara zanthoxyloïdes* trouvé dans l'Ouest du Cameroun.

2.4.2.1. Objectif

Le but de cette étude a été de prouver l'efficacité de l'activité anti-falcémiante de *Zanthoxyllum heitzii*, ses effets de réversibilité sur les drépanocytes, ainsi que la réduction de l'hémolyse des globules rouges.

2.4.2.2. Matériels et méthodes

- <u>Récolte des plantes</u>

Les feuilles, les racines, les fruits ainsi que les écorces de tiges, récoltés dans l'Ouest du Cameroun, ont été identifiés au « National Herbarium of Cameroon ».

- Préparation de la plante pour les essais

Toutes les parties de la plante, choisies pour les essais, ont été séchées à l'air libre puis broyées. La macération d'une partie de ces plantes séchées, s'est faite dans 1,5 litres d'eau. Ce macérat a été filtré puis concentré à sec.

- Collecte des échantillons sanguins

Les échantillons sanguins ont été prélevés chez des patients drépanocytaires homozygotes âgés de 19 à 31 ans, consultant à l'Hôpital Central de Yaoundé.

Le consentement des patients était obligatoire.

- Induction *in vitro* de la falciformation

La première étape est l'induction de la falciformation permettant une meilleure observation de l'efficacité des molécules anti-falcémiantes qui seront utilisées, par la suite, dans les essais.

Cinq millilitres d'échantillons sanguins de patients homozygotes ont été centrifugés pour récupérer la phase contenant les globules rouges. Ces globules rouges ont ensuite été conservés dans une solution saline.

Le protocole a été de mélanger 100 µL de globules rouges de patients homozygotes avec 100 µL de métabisulfite de sodium à 37°C. Au microscope, le délai de polymérisation, « time course » en anglais, a été étudié. Le nombre de cellules a été compté toutes les heures pour ensuite évaluer le pourcentage de cellules falciformes, présentes dans le milieu.

En effet, le métabisulfite crée une condition d'hypoxie pour les globules rouges. *In vitro*, la désoxygénation des globules rouges drépanocytaires par le métabisulfite de sodium provoque une polymérisation progressive des molécules d'hémoglobines, augmentant la formation de cellules falciformes.

- Activité anti-falcémiante *in vitro* des extraits de *Zanthoxyllum heitzii*

Différentes concentrations d'extraits aqueux de *Zanthoxyllum heitzii*, ont été préparées dans une solution saline permettant de déterminer, d'une part l'efficacité de l'activité anti-falcémiante et d'autre part, de définir la partie de plante ayant la meilleure efficacité et sa concentration.

Pour l'étude, 100 µL de globules rouges de patients homozygotes (préalablement mis en contact avec du métabisulfite de sodium) ont été ajoutés à 100 µL d'extraits à différentes concentrations de chaque partie de la plante (250 ; 500 ; 1000 µg/mL). Chaque mélange a été incubé à 37°C pendant 2 heures, temps nécessaire pour l'obtention d'une falciformation. Le témoin était un mélange de 100 µL de globules rouges de patients homozygotes avec 100 µL de solution saline.

Après incubation, les mélanges ont été rincés plusieurs fois puis examinés au microscope. Les cellules falciformes ainsi que le nombre total de cellules ont été comptés pour déterminer le pourcentage total de cellules falciformes dans le milieu.

- Effet de réversibilité des extraits de *Zanthoxyllum heitzii*

Les échantillons sanguins fraichement collectés, ont été dilués dans une solution saline (pour le témoin) et dans différentes concentrations d'extraits (pour l'essai).

Le pourcentage de cellules falciformes a été compté.

2.4.2.3. Résultats

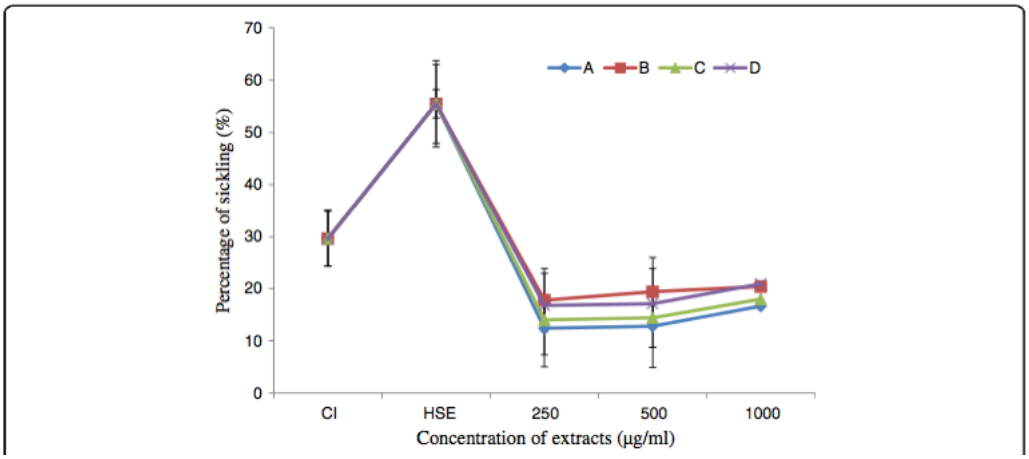

Figure 33 : Effet du métabisulfite de sodium et des différents extraits de *Zanthoxyllum heitzii* sur la falciformation avec A : Fruits B : Feuilles C : Ecorces D : Bois d'écorce (Nanfack *et al.*, 2013)

- <u>Inhibition de la falciformation</u>

Dans un premier temps, les auteurs ont montré que le métabisulfite de sodium avait rapidement provoqué le phénomène de falciformation (le pourcentage de cellules falciformes était de 30% avant l'induction, passant de 55% de drépanocytes après l'induction). Dans ce cas, le métabisulfite de sodium provoque un taux moyen d'induction de 25% après deux heures d'incubation.

Dans un second temps, les chercheurs ont comparé le pourcentage de cellules falciformes après l'administration des différentes concentrations des extraits et selon la partie de plante utilisée.

Ils ont pu faire deux constats :

- La concentration à 250 µg/mL de l'extrait avait une meilleure efficacité dans la réduction du pourcentage de drépanocytes par rapport aux autres concentrations
    - La concentration à 250 µg/mL réduisait d'environ 40% le nombre de drépanocytes
    - La concentration à 1000 µg/mL réduisait d'environ 35% le nombre de drépanocytes

- Le fruit est la partie de la plante ayant la meilleure efficacité dans l'activité anti-falcémiante

- <u>Effet de réversibilité des cellules falciformes</u>

Il a été démontré qu'avant l'introduction de l'extrait à la concentration de 250 µg/mL, il n'y avait aucun effet de réversibilité. Lors de son introduction, les différentes parties de plantes permettaient une réduction de la falciformation, avec toujours une meilleure efficacité du fruit (taux initial à 32% ; taux final à 12% soit 20% de réduction).

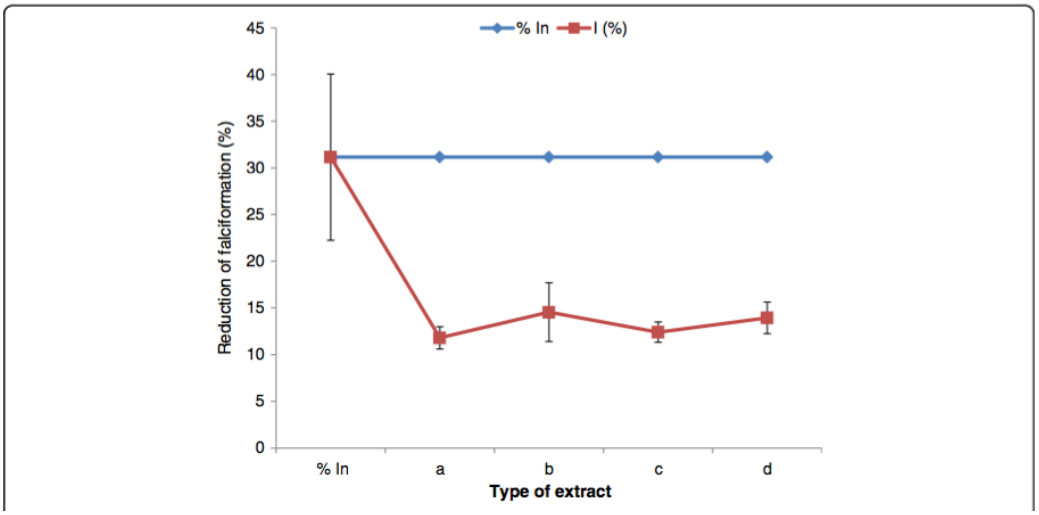

Figure 34 : Effet des extraits sur la réversibilité de la falciformation avec In : pourcentage initial de la falciformation ; I : Pourcentage de falciformation après le traitement par l'extrait à une concentration de 250 µg/mL ; A : Fruits ; B : Feuilles ; C : Racines ; D : Bois de racines (Nanfack *et al.*, 2013)

- Hémolyse des drépanocytes

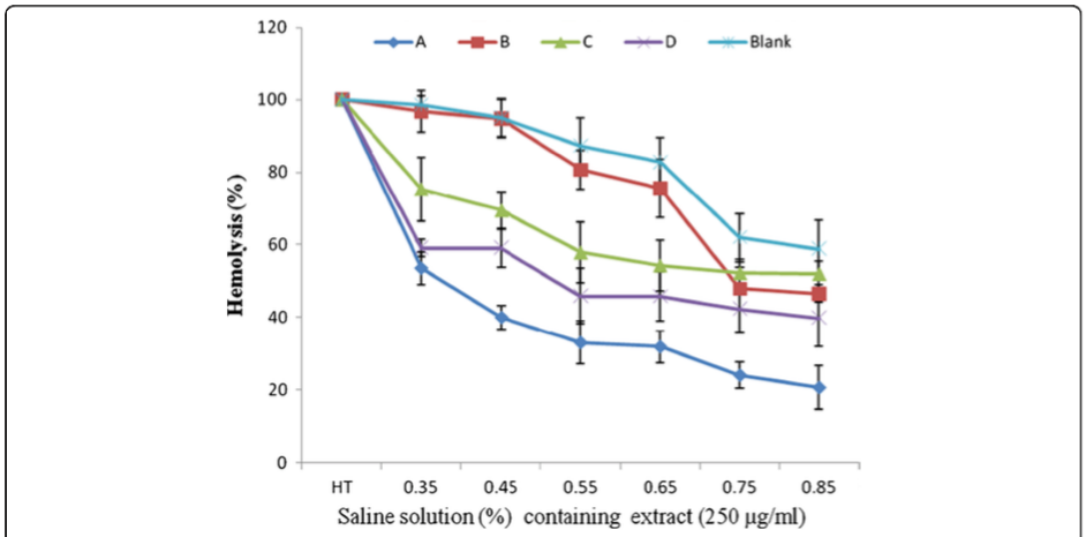

Figure 35 : Pourcentage d'hémolyse des drépanocytes après un traitement par l'extrait à la concentration de 250 µg/mL avec A : Fruits ; B : Feuilles ; C : Racines ; D : Bois de racines ; HT : Hémolyse totale (Nanfack *et al*., 2013)

Les chercheurs ont montré qu'il y avait une diminution significative du pourcentage d'hémolyse lorsque la concentration de la solution saline, contenant l'extrait à 250µg/mL, augmentait. Toutes les parties de la plante étudiées permettaient une diminution du pourcentage d'hémolyse, mais le fruit a montré une réduction plus importante.

2.4.2.4. Conclusion de l'étude

Le criblage qualitatif phytochimique a montré la présence de molécules bioactives comme les alcaloïdes, les phénols, mais aussi des mucilages et des saponines. Les flavonoïdes, quant à eux, sont présents dans toutes les parties étudiées sauf dans les racines.

Dans cette étude, les activités de ces extraits (activité anti-falcémiante, l'effet de réversibilité et la réduction de l'hémolyse) seraient dues à ces molécules bioactives. Le mécanisme d'action de l'activité anti-falcémiante des extraits peut être lié, soit à leur habilité à inhiber la polymérisation de l'hémoglobine *in vitro*, soit à modifier la structure environnementale de l'hémoglobine (Nanfack *et al*., 2013).

2.4.3. Conclusion générale

Ces deux études montrent l'intérêt de l'activité anti-falcémiante, des Burkinabins, isomères de l'acide vanilloylquinique du *Fagara zanthoxyloïdes* dans la prise en charge des symptômes drépanocytaires. Concernant, *Zanthoxyllum heitzii*, ayant également une activité anti-falcémiante, il permettrait, également la réversibilité des cellules falciformes ainsi que la diminution de leur hémolyse.

L'article « The Nigerian Zanthoxylum : chemical and biological values » d'Adenisa (2005) avait démontré que d'autres types de composants pouvaient participer à l'activité anti-falcémiante comme les dérivés de l'acide phénolique (Site internet n°2). Cette notion était en accord avec l'article de Nanfack et auteurs (2013), seconde étude vue ci-dessus.

2.5. Etude toxicologique

L'absence de toxicité chronique de l'extrait aqueux de *Fagara zanthoxyloïdes* chez l'humain a été démontrée par différents auteurs (Bossokpi, 2003).

Néanmoins, une étude sur la souris (Isaacs-Sodeye *et al*., 1975), a montré une DL50[2] de 20g/kg de poids corporel, avec mort par arrêt respiratoire (aucune toxicité par voie orale jusqu'à 50g/kg de poids corporel).

3. *Calotropis procera* W.T.Aiton

3.1. Répartition géographique

Calotropis procera, appelé aussi « Pommier de Sodome », pousse dans les zones désertiques voire semi-désertiques des régions côtières de la mer Rouge et de l'Océan Indien, sur des sols que l'on peut considérer comme dégradés, toujours à proximité de ruisseaux secs.

3.2. Etude botanique

Calotropis procera est un arbuste de la famille des Apocynaceae qui a une hauteur de 3 à 5 mètres.

[2] La dose létale 50 (DL50) est une échelle de mesure pour évaluer la toxicité d'une substance. Dose nécessaire pour tuer 50% d'un groupe d'animaux testés.

Il est extrêmement résistant à la sécheresse.

Il contient un latex toxique renfermant une substance, la calotropine (hétéroside cardiotonique) ayant des propriétés anti-syphilitiques et désinfectantes.

Figure 36 : Fleurs de *Calotropis procera* (Verma, 2013)

3.3. Etude chimique

Une étude sur la phytochimie du *Calatropis procera* a pu mettre en évidence les différents composés suivants selon les parties de la plante : (Nikiema Wendpagnagdé, 2005)

- Feuilles
  - Cardénolides
  - Polysaccharides
- Tiges
  - Cardénolides
  - Glycosides cardiotoniques
- Fruits
  - Cardénolides
- Racines
  - Glycosides
  - Triterpènes
  - Digitanols
- Fleurs
  - Flavonoïdes
  - Anthocyanines
  - Stérols

- Latex
    - Stérols
    - Acide triterpéniques
    - Hétérosides cardiotoniques
    - Alcaloïdes
    - Protéasess
    - Enzymes protéolytiques

Pour l'écorce de racines, on retrouve la présence d'alcaloïdes, de saponines, de triterpènes et de stérols (sous forme hétérosidique) (Ouedraogo, 2001), ainsi que des minéraux comme le magnésium (minéral en plus grosse quantité), le calcium et le fer (figure 37) (Verma, 2013).

Elements Tested	Samples description					
	Calotropis Gigantea			*Calotropis Procera*		
	Latex	Leaves	Bark	Latex	Leaves	Bark
Al	300.00	nd	nd	200.00	nd	nd
Ca	300.00	3987	1774	340.00	3694	1650
Cd	100.00	4.54	2.27	120.00	2.10	2.12
Co	690.00	4.20	3.62	80.00	2.54	2.52
Cr	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Cu	0.00	5.75	11.96	0.00	6.01	7.23
Fe	1000.00	164.81	61.44	50.00	72.69	38.32
Mg	40000.00	1544.00	1401.00	39400.00	11.32	529.00
Mn	27.00	26.20	3.43	17.00	8.07	nd
Ni	50.00	nd	nd	50.00	nd	nd
Pb	0.00	0.55	0.31	0.00	0.36	0.33
Zn	106.00	11.77	19.60	23.00	11.62	8.93
K(%)	nd	3.85	3.67	nd	3.82	4.29
N(%)	nd	3.82	1.97	nd	4.46	1.44
P(%)	nd	0.34	0.46	nd	0.58	0.29

Nd = Non détecté ; (valeurs en mg/kg)

Figure 37 : Minéraux présents dans *Calotropis procera* (Verma, 2013)

3.4. Etude pharmacologique

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de l'activité anti-falcémiante du *Calotropis procera* dans la drépanocytose, avec une inhibition de la falciformation dose-dépendante (Ouedraogo, 2001).

3.5. Etude toxicologique

Calotropis procera est utilisé dans la spécialité FACA® sous forme de poudre d'écorces de racines. Selon les études toxicologiques, la poudre de racines serait considérée comme faiblement toxique, comparée au latex, très toxique voire mortel (Nikiema Wendpagnagdé, 2005).

En effet, par voie orale, aux doses de 100, 500 mg, 1 et 2 g par kilogramme de poids corporel, aucune toxicité n'est observée.

Concernant la voie péritonéale, la drogue peut être faiblement toxique, la dose létale étant de 973mg par kilogramme de poids corporel (Dembele Samouhan, 2001).

4. La spécialité FACA®

Figure 38 : La spécialité FACA® (site internet n°10) (Annexe n°4)

Au Burkina Faso, le FACA® (figure 38) est un médicament ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché et commercialisé dans ce pays. Pour l'instant, la commercialisation en France ou dans d'autres pays, ne peut être faite. Le Burkina Faso n'a pas assez de moyens financiers pour demander l'AMM (Site internet n°35).

Cette spécialité est composée de *Fagara zanthoxyloides* ainsi que de *Calotropis procera* (Nikiema *et al*., 2010).

4.1. Les études sur le FACA®

L'étude sur l'efficacité des gélules de FACA® a été réalisée sur des enfants de 5 à 15 ans atteints de drépanocytose. Quatre groupes de traitements ont été constitués, avec des doses administrées de J0 à J3 :

- Groupe Fagara : 20mg/kg/24h par voie orale (Poudre d'écorces de racines)
- Groupe Calotropis : 7mg/kg/24h par voie orale (Poudre d'écorces de racines)
- Groupe FACA® : 5mg/kg/24h par voie orale (Gélules de poudre d'écorces de racines
- Groupe Hydergine® : ½ à 1 ampoule en intraveineuse selon le poids de l'enfant (Guissou *et al*., 1995)

A savoir que l'Hydergine® était un vasodilatateur qui permettait une inhibition de la falciformation, favorisait la réversibilité de la falciformation et l'oxygénation, en levant l'effet vaso-constrictif. Cette molécule était le médicament de référence pour la prévention et le traitement des crises vaso-occlusives (Dembele Samouhan, 2001). Mais ce médicament a vu son autorisation de mise sur le marché (AMM) être retirée en Janvier 2014 car le rapport bénéfice/risque était devenu défavorable (Site internet n° 6).

Cette étude a montré que, les plantes étudiées indépendamment, présentaient une efficacité sur l'inhibition de la falciformation des globules rouges mais qu'associées, l'effet thérapeutique était plus intéressant, avec une synergie entre elles (Guissou *et al*., 1995).

L'association des deux plantes a montré une inhibition de la falciformation *in vitro,* dépendant du temps de contact, et une réduction des crises drépanocytaires *in vivo* (Guissou *et al*., 1995).

4.2. Les traitements préventifs et curatifs

4.2.1. Traitement prophylactique

L'étude menée sur des enfants au Burkina Faso, pour évaluer le traitement prophylactique, a duré 3 mois et demi.

Le traitement a été instauré après un arrêt de 72h du traitement habituel, à raison de 1 à 2 gélules par jour selon le poids de l'enfant. Aucun autre traitement n'était admis, comme les antalgiques, par exemple.

L'étude a constaté que, l'anémie ainsi que la fréquence des urines foncées avaient diminué, mais que l'ictère était toujours présent. Les crises drépanocytaires, à peu près de 2 crises sur une période de 6 mois, ne se manifestaient plus grâce au traitement prophylactique.

Une bonne tolérance a été observée durant l'étude (Dembele Samouhan, 2001).

4.2.2. Traitement curatif

Le traitement curatif a été étudié sur 3 mois. Avant une instauration de FACA®, l'anémie, l'asthénie, l'ictère, les douleurs osseuses et ostéo-articulaires ont été relevés. Le suivi de ces symptômes ont été fait à J1, J3 du traitement et lorsque les symptômes avaient disparu.

La posologie était de 2 à 4 gélules par jour selon le poids et la sévérité des symptômes.

Au niveau des résultats, avant l'instauration du traitement, les enfants avaient environ 1 crise par mois sur une durée en moyenne de 3 jours et demi. Les symptômes étaient des douleurs osseuses et ostéo-articulaires.

En fin de traitement, l'asthénie et les deux types de douleurs avaient disparu chez tous les enfants qui avaient participé à l'étude. Les drépanocytes avaient significativement diminué dès les premières heures de prise du traitement et cela, jusqu'à la fin du traitement. Par contre, la durée des crises est restée à 3 jours et demi.

La posologie représentait à peu près 8 mg/kg/jour chez un enfant d'environ 32 kg.

Le traitement curatif a été très bien toléré (Dembele Samouhan, 2001).

4.3. Toxicité

Elle reste faible, avec une dose létale de 50 à 600 mg/kg de poids corporel.

5. La spécialité Niprisan® (ou Nicosan®)

5.1. Présentation de la spécialité Niprisan®

Quatre espèces végétales rentrent dans la composition du Niprisan® :

- Les graines de *Piper guineense* Schumach.&Thonn.
- Les tiges de *Pterocarpus osun* Craib
- Le fruit de *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M.Perry
- Les feuilles de *Sorghum bicolor* (L.) Moench

Ce médicament a été testé à la phase clinique II qui est une phase où les essais se font sur des patients en nombre limité (une centaine). Cette phase permet de déterminer les posologies optimales, l'efficacité et la tolérance par rapport au placebo. Il est possible à ce niveau, de commencer à déterminer les interactions médicamenteuses ainsi que la pharmacocinétique (Vicaut *et al*., 2011).

Malgré les résultats incomplets des essais de la phase III, la commercialisation du Niprisan® au Nigéria a été autorisée, se basant sur les essais de la phase II et sur les études toxicologiques, montrant une sûreté d'utilisation et l'absence de toxicité (Iyamu *et al*., 2002).

Cette spécialité permettrait la réduction des symptômes de la drépanocytose. Elle est utilisée chez les Nigérians pour prévenir les crises douloureuses (Iyamu *et al*., 2002).

Le Niprisan® aurait montré, environ 90% de protection des globules rouges face à la falciformation lorsqu'ils sont exposés à une basse tension en oxygène. Il présenterait aussi, une action de réversibilité de falciformation des drépanocytes et inhiberait la polymérisation de l'hémoglobine (Wambebe *et al*., 2001).

5.2. Etudes d'efficacité du Niprisan®

5.2.1. Wambebe et auteurs (2001)

Il s'agit d'une étude randomisée, réalisée en double-aveugle avec un contrôle placebo et un échange de traitement à la moitié de l'essai.

Le but de celle-ci est de montrer l'efficacité et la tolérance du Niprisan® en prenant comme références :

- ✓ La réduction de la fréquence des crises de douleurs sévères
- ✓ L'absentéisme au travail
- ✓ Les hospitalisations

Le critère d'inclusion est la manifestation d'au moins 3 crises douloureuses ou crises vaso-occlusives durant l'année. Les crises douloureuses sont considérées comme des douleurs aiguës qui nécessitent un traitement avec des morphiniques par voie orale, AINS en parentéral ou per os.

2 groupes vont être analysés :

- o Le groupe A recevait les six premiers mois, le Niprisan®, puis les six derniers mois, le placebo
- o Le groupe B recevait les six premiers mois, le placebo, puis les six derniers mois, le Niprisan®

Un mois de délai a été effectué avant l'échange des 2 produits.

Pour un meilleur suivi des résultats, chaque mois, les patients avaient rendez-vous avec un professionnel de santé pour constater les signes vitaux et le poids. Une prise de sang était faite ainsi qu'un relevé des potentiels effets indésirables du Niprisan®. Les patients annotaient, chaque jour, dans un journal, leur état de santé allant du « très bien au très mauvais », ainsi que leurs symptômes cliniques.

En ce qui concerne le nombre de crises, la comparaison des patients dans le groupe A au bout d'un an, a montré une **augmentation significative** du nombre moyen de crises lors

du passage du Niprisan® au placebo et d'une **diminution minime** lorsqu'ils sont passés du placebo au Niprisan®. Dans les 6 premiers mois, le nombre était de l'ordre de 2 crises alors qu'avec le placebo, 4 crises pouvaient apparaître.

Ce qui montre une efficacité du Niprisan® dans la réduction du nombre de crises.

La comparaison entre les deux groupes A et B, dans les 6 premiers mois, par rapport au nombre de crises, était **significativement plus élevé dans le groupe B** (avec le placebo) que le groupe A (avec le Niprisan®). Dans les 6 derniers mois, il n'y a **pas de différence significative** entre les deux groupes montrant que l'ordre d'administration du Niprisan® est à prendre en compte.

Il faut donc, que le Niprisan® soit administré en premier pour une meilleure efficacité dans la réduction du nombre de crises.

En ce qui concerne la fréquence des douleurs sévères, dans les 6 premiers mois, il y a une diminution significative de la fréquence des douleurs sévères par patient et par mois entre le groupe A (Niprisan®) et le groupe B (Placebo) (environ 1 crise dans la groupe A atteignant environ 3 crises dans le groupe B). Dans les 6 derniers mois, la fréquence des douleurs sévères est réduite significativement, que ce soit pour les patients du groupe A ou du groupe B qui ont fait le changement de produits.

En ce qui concerne l'absentéisme au travail, dans les 6 premiers mois, il y a une différence significative entre les patients qui reçoivent le Niprisan® (1,18 par personne par mois) et les patients qui reçoivent le placebo (3,27 par personne par mois).
Dans les six derniers mois, pour le groupe A il n'y a pas de différence significative entre les deux périodes de 6 mois alors que pour le groupe B il y en a une.

Les deux voies d'analyses suggèrent que ni l'effet du Niprisan®, ni l'ordre d'administration n'est important, pour l'efficacité de lutter contre l'absentéisme au travail.

En ce qui concerne les hospitalisations, la fréquence des états de santé en dessous de la moyenne et les douleurs relatives à la pathologie sont plus basses chez les patients du

groupe A que ceux du groupe B, dans les six premiers mois. La diminution de cette fréquence est aussi vue chez les patients qui sont passés du placebo au Niprisan®.

Cependant, c'est seulement dans les six derniers mois que le changement dans la fréquence de l'état de la santé en dessous de la moyenne est statistiquement significative allant de 5,22 hospitalisations par personne par mois avec le placebo à 3,12 hospitalisations par personne par mois avec le Niprisan®.

Pour conclure, le Niprisan® est un médicament qui permettrait de réduire le nombre de crises, la fréquence des douleurs sévères ainsi que l'absentéisme au travail.

Le Niprisan® prévient les crises douloureuses et en aucun cas, traite la drépanocytose.

Au niveau des effets indésirables, aucun effet grave n'a été reporté, seulement des maux de tête ou de gorge. Seulement 4 personnes sur 84 ont eu un rash, qui s'est résolu par l'arrêt d'une semaine du Niprisan® (Wambebe *et al*., 2001).

Tableau 1 : Comparaison des résultats des groupes A et B durant leurs 6 premiers mois et leurs 6 derniers selon l'auteur

	Groupe A **Niprisan® → Placebo**		**Groupe B** **Placebo → Niprisan®**	
	6 premiers mois	**6 derniers mois**	**6 premiers mois**	**6 derniers mois**
Nombre de crises	Moins élevées	Pas de différence significative	Plus élevées	Pas de différence significative
Fréquence des douleurs	Environ 1 crise par personne par mois	Diminution	Environ 3 crises par personne par mois	Diminution
Absentéisme au travail/école	Environ 1 absence par personne par mois	-	Environ 3 absences par personne par mois	-
Hospitalisations	Diminution	5 par personne par mois	Augmentation	3 par personne par mois

5.2.2. Iyamu et auteurs (2002)

5.2.2.1. Objectif

Le but a été de démontrer l'efficacité anti-falcémiante du Niprisan® et de ses capacités à moduler les globules rouges sur différents paramètres :

- ✓ Analyse de la forme des globules rouges
- ✓ Formation de méthémoglobine
- ✓ La cinétique de la polymérisation
- ✓ La solubilité de l'hémoglobine HbS désoxygénée

5.2.2.2. Matériels/méthodes

Les échantillons sanguins ont été prélevés chez des patients drépanocytaires homozygotes, consultant dans la clinique « The Children's Hospital of Philadelphia ». Avant le prélèvement, les chercheurs se sont assurés que les patients n'avaient pas été transfusés, ni traités par de l'hydroxyurée ces six derniers mois.

Le Niprisan®, aussi appelé Nix-0699 dans cette étude, a été fourni par le « National Institutes For Pharmaceutical Research and Development » à Abuja (Nigéria).

Un consentement des patients a été, obligatoirement, demandé.

- Falciformation des globules rouges

L'activité anti-falcémiante a été étudiée sous une atmosphère à basse pression en oxygène (4%) à 37°C, en présence de différentes concentrations de Niprisan® (Témoin ; 0,05mg/mL ; 0,2 mg/mL ; 0,5 mg/mL) pendant 5 heures.

L'analyse morphologique des globules rouges a été observée par le biais d'un système d'analyses d'images assistées par ordinateur. Le CSF (circular-shaped factor), représentant le degré de déviation de la forme ronde et l'ESF (elongated-shaped factor), représentant le degré d'élongation, sont tous deux utilisés pour distinguer dans un milieu, les globules rouges falciformes des globules rouges normaux, afin de déterminer le degré de déformation.

5.2.2.3. Résultats

- <u>Inhibition de la falciformation</u>

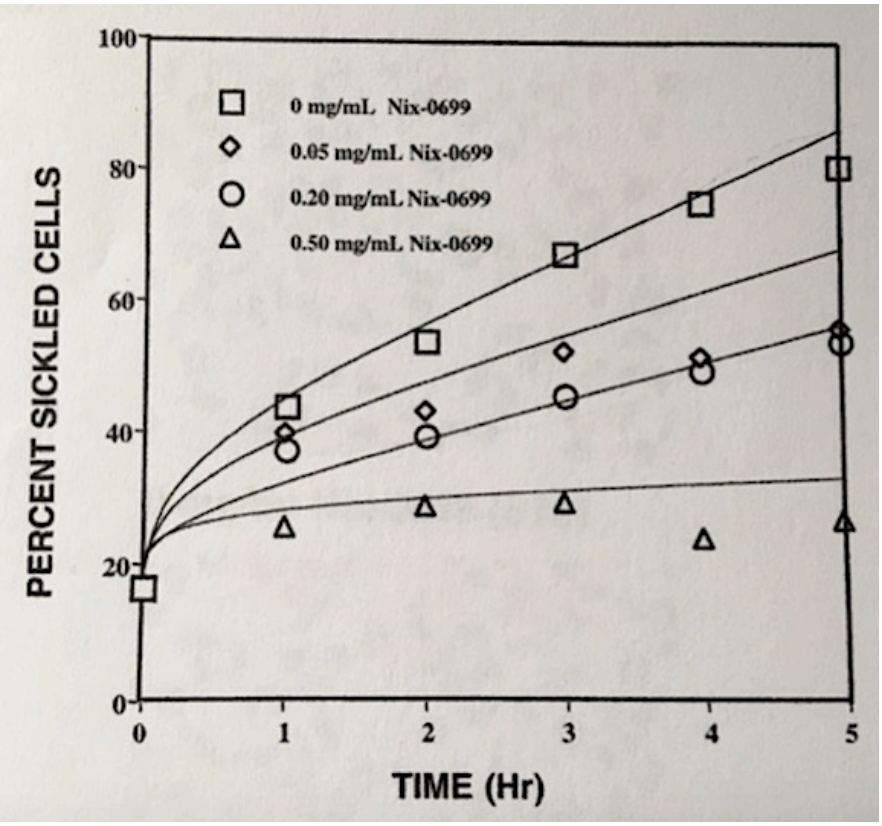

Figure 39 : Evolution du pourcentage de cellules falciformes en présence de différentes concentrations de Niprisan® (Iyamu *et al.*, 2002)

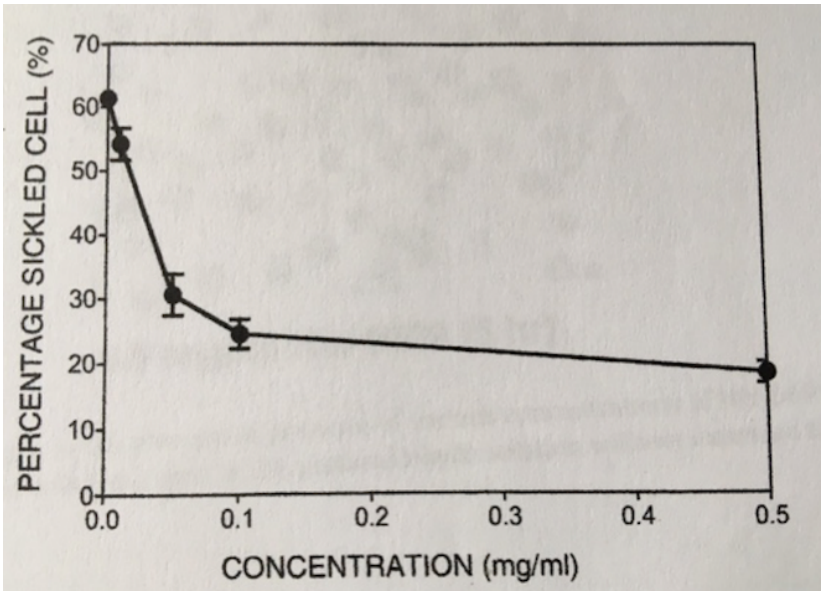

Figure 40 : Activité anti-falcémiante à dose dépendante du Niprisan® sur les cellules falciformes *(Iyamu et al.*, 2002)

Les chercheurs ont comparé le pourcentage de cellules falciformes, en présence ou non, des différentes concentrations de Niprisan® au bout de 5h d'incubation. Sans traitement, le pourcentage de drépanocytes avoisine les 80%. Au contraire, la présence de Niprisan® permettait une diminution significative du pourcentage de falciformation dose-dépendante. En effet, à la concentration à 0,05 et à 0,2 mg/mL, le pourcentage de drépanocytes était d'environ 50%, alors qu'à celle de 0,5 mg/mL, ce pourcentage pouvait diminuer jusqu'à 20%.

Cela permet donc d'affirmer qu'il y a une relation entre la concentration du Niprisan® et le degré de son activité anti-falcémiante. Sur la figure 37, le pourcentage de cellules falciformes, diminue de façon significative avec de très faibles variations de la concentration en Niprisan® (réduction de 40% de drépanocytes, du témoin à la concentration de 0,5 mg/mL).

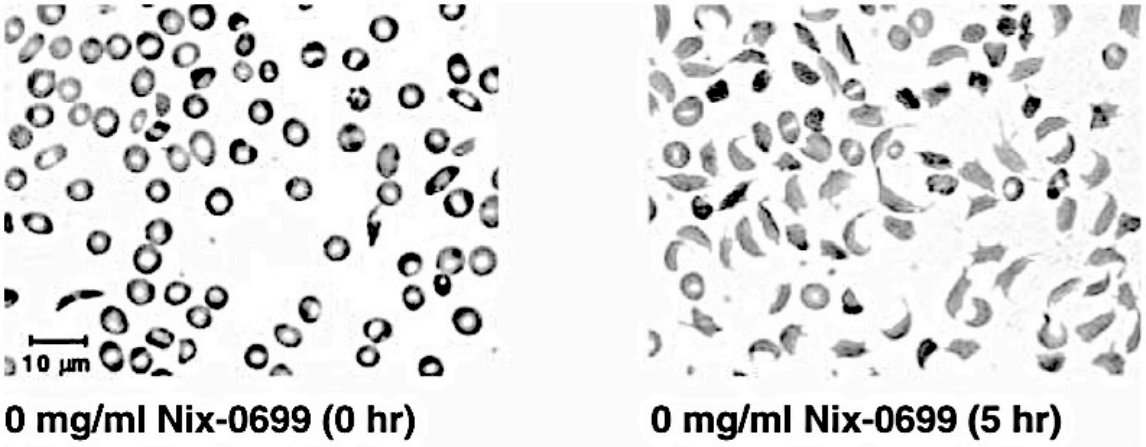

Figure 41 : Morphologie des globules rouges en l'absence de Niprisan (Iyamu *et al.*, 2002)

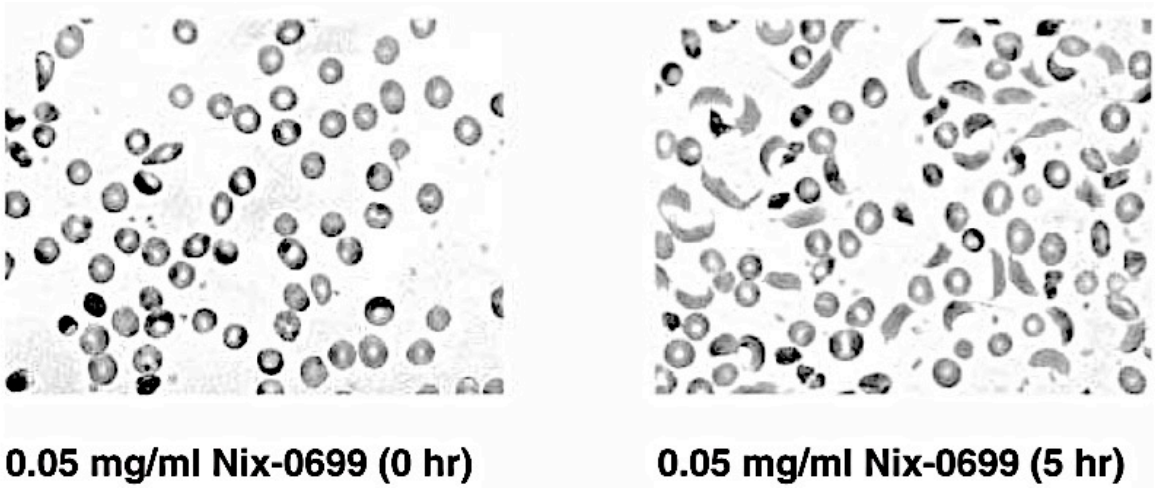

Figure 42 : Morphologie des globules rouges en présence du Niprisan à une concentration de 0,05 mg/mL à T0 et après 5 heures d'incubation (Iyamu *et al.*, 2002)

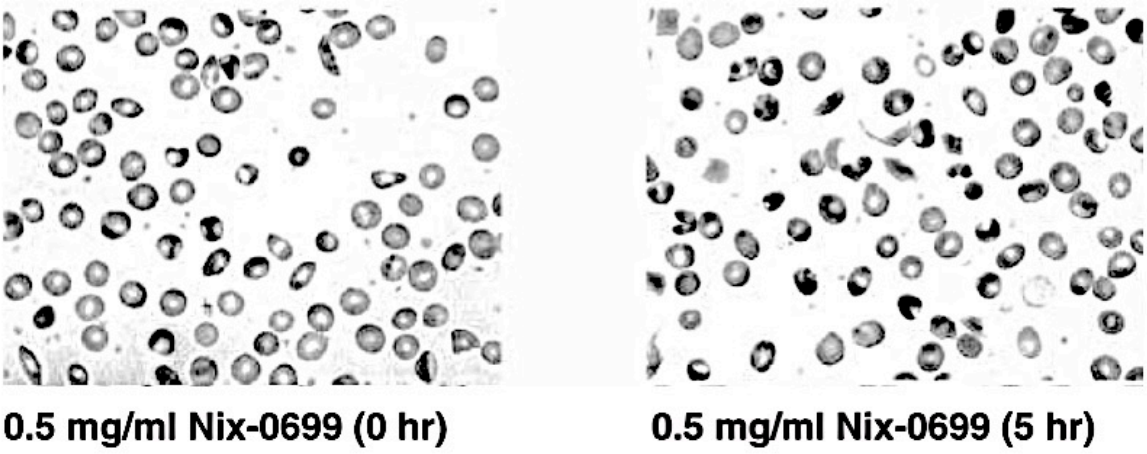

Figure 43 : Morphologie des globules rouges en présence du Niprisan à une concentration de 0,5 mg/mL à T0 et après 5 heures d'incubation (Iyamu *et al.*, 2002)

- Formation de méthémoglobine, lyse des érythrocytes et formation d'une dénaturation de la membrane de l'HbS

Les échantillons sanguins de patients homozygotes ont été incubés avec trois concentrations différentes de Niprisan®, ce qui a permis d'affirmer que ce dernier ne réduisait ni la lyse des drépanocytes, ni la formation d'une dénaturation de la membrane de l'HbS, ni la formation de méthémoglobine.

- Cinétique de polymérisation de la désoxyhémoglobine

Il existe un temps de latence de polymérisation, nommé *delay time* en anglais, précédant la formation du gel cristallin de l'hémoglobine. D'après Sunshine et auteurs (1978), un médicament prolongeant le temps de latence avant la polymérisation, serait une bonne thérapeutique chez les patients drépanocytaires. En effet, l'allongement du temps de latence permettrait de diminuer la probabilité de falciformation des globules rouges (Sunshine *et al*., 1978).

Pour déterminer si le Niprisan® jouait un rôle sur le temps de latence, les chercheurs ont étudié la cinétique de la polymérisation de l'hémoglobine S en présence de deux concentrations de Niprisan® (0,025 et 0,05 µg/mL) ainsi que du témoin.

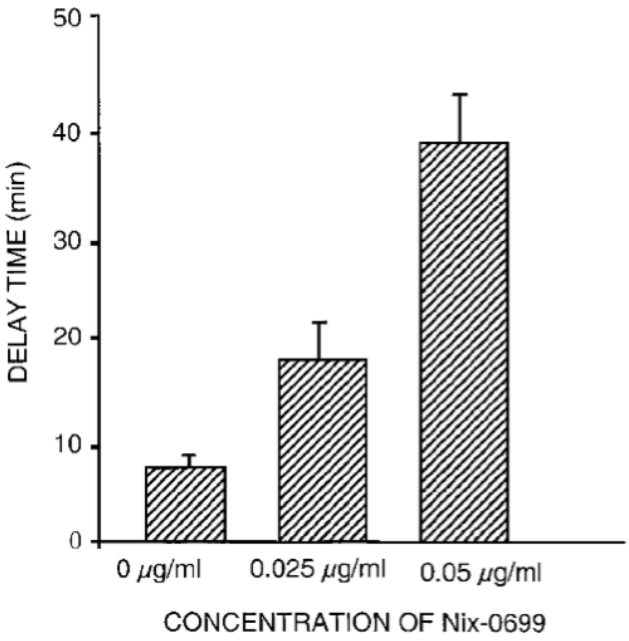

Figure 44 : Effet du Niprisan à différentes concentrations sur le temps de latence (Iyamu *et al.*, 2002)

Le temps de latence augmentait significativement, en présence des différentes concentrations de Niprisan, comparé au témoin. Le temps de latence débutant à 10 minutes (témoin) pour atteindre, environ 40 minutes pour la concentration à 0,05 µg/mL. Le Niprisan® a donc, un effet sur le temps de latence de l'hémoglobine S, entraînant ainsi une diminution de sa polymérisation.

- Solubilité de la désoxyhémoglobine

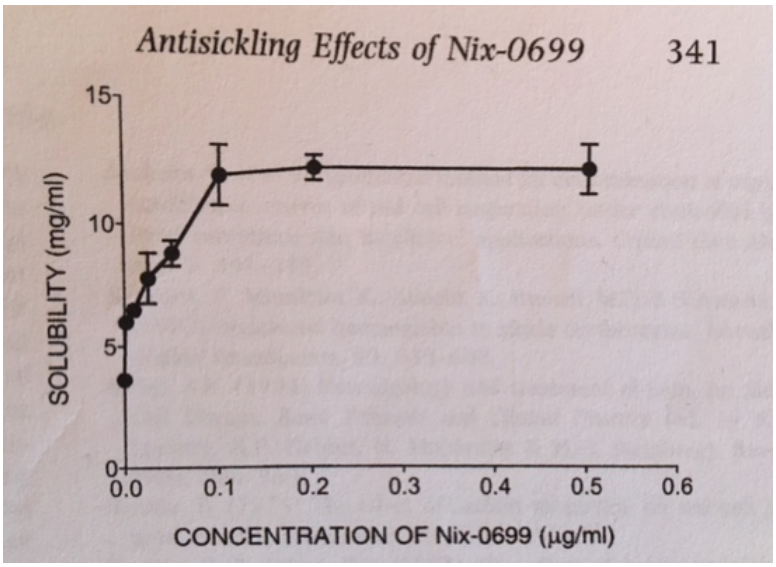

Figure 45 : Effet des différentes concentrations de Niprisan sur la solubilité de la désoxyhémoglobine (Iyamu *et al.*, 2002)

L'addition de Niprisan® augmente significativement la solubilité de façon dose-dépendante. A partir de la concentration à 0,1 µg/mL, l'effet sur la solubilité, est maximal.

5.2.2.4. Conclusion de l'étude

Les chercheurs ont montré que le Niprisan® avait une activité anti-falcémiante dose-dépendante, ne nécessitant que de faibles concentrations de médicament. Plusieurs méthodes ont été observées : de façon directe, le Niprisan® agissait directement sur les cellules falciformes pour leur donner, à nouveau une forme normale. Mais aussi, de façon indirecte, il permettait d'allonger le temps de latence et augmentait la solubilité de l'hémoglobine S désoxygénée, empêchant ainsi la polymérisation, et par conséquent la falciformation (Iyamu *et al*., 2002).

Malgré le constat de l'efficacité de l'activité anti-falcémiante, le mécanisme d'action du Niprisan® reste encore inconnu. L'étude suppose que :

- Le Niprisan® aurait une affinité particulière pour l'HbS

- Le Niprisan® augmenterait l'affinité de l'oxygène pour l'HbS
- L'effet du Niprisan® ne se produirait pas au niveau de la membrane de la cellule car il y a une efficacité même à une dose peu élevée
- L'effet du médicament se ferait directement en interagissant avec l'HbS car le traitement à doses faibles conduisent à une prolongation importante du temps de retard à la polymérisation de la désoxyhémoglobine, de plus l'expérimentation de la gélation et de la solubilité conforte cette idée

5.2.3. George et auteurs (2011)

5.2.3.1. Objectif

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité du Niprisan® chez des enfants drépanocytaires Nigérians.

5.2.3.2. Matériels et méthodes

L'étude s'est déroulée chez des enfants de 6 mois à 16 ans à « University Of Port Harcourt Teaching Hospital » au Nigéria. Le Niprisan® a été donné de façon quotidienne aux enfants.

Les informations obtenues pour la réalisation de l'étude étaient : le génotype de l'hémoglobine, l'âge et le sexe, mais aussi, l'historique des crises drépanocytaires, le type de crises et le nombre d'admissions à l'hôpital, avant et après la prise du médicament.

5.2.3.3. Résultats

Dans cette étude, concernant les douleurs osseuses, 72,2% des patients avaient plus de trois épisodes de douleurs avant le commencement, en sachant que la crise vaso-occlusive est le symptôme le plus fréquemment rencontré. Après l'administration de Niprisan®, une diminution significative du nombre de patients ayant plus de trois épisodes de douleurs, a été observée (35,7%).

Dans leur article « Phytomedicines (medicines derived from plants) for sickle cell disease », Cordeiro et auteurs (2004) sont en accord avec ce présent article. Parmi les enfants ayant pris le Niprisan®, environ 70% d'entre eux, n'ont pas eu de douleurs durant l'année et environ, 30% en ont eu, mais nettement moins nombreuses et moins fréquentes (Cordeiro & Oniyangi, 2004).

Concernant les hospitalisations, 40,2% des patients ont été admis avant le commencement de Niprisan® alors qu'après son administration, seulement 11,3% ont été hospitalisés. L'étude « Efficacy of Niprisan in the prophylactic management of patients with sickle cell disease » de Wambebe et auteurs (2001) est en accord avec cette présente étude.

Tableau 2 : Résultats du Niprisan® sur le nombre de crises douloureuses osseuses et le nombre d'hospitalisations (George *et al.*, 2011)

	Avant la prise de Niprisan®	Après la prise de Niprisan®
Pourcentage de personnes ayant plus de 3 épisodes de douleurs osseuses	72,2%	35,7%
Pourcentage d'hospitalisations	40,2%	11,3%

5.2.3.4. Conclusion de l'étude

Cette étude montre qu'il y aurait une réduction de la fréquence et du nombre de crises douloureuses chez les enfants prenant du Niprisan®, ainsi qu'une diminution du nombre d'hospitalisations (George *et al.*, 2011).

5.2.4. Conclusion générale

Ces différentes études ont permis de montrer l'efficacité du Niprisan® dans le soulagement des symptômes drépanocytaires. Son rôle a été observé au niveau des drépanocytes, avec une activité anti-falcémiante comprenant l'allongement du temps de latence de polymérisation et l'augmentation de la solubilité de la désoxyhémoglobine. Cela a eu pour conséquence la réduction de la fréquence et du nombre de crises, de l'absentéisme au travail et du nombre d'hospitalisations des patients.

Les études déjà parues sont un début dans l'observation de l'efficacité du Niprisan® dans la drépanocytose. Cependant, d'autres études complémentaires doivent être entreprises pour conforter les études existantes, ainsi qu'approfondir certains points comme le(s) mécanisme(s) d'action et la toxicité de cette spécialité.

5.3. Toxicité de la spécialité Niprisan®

Le Niprisan® n'a pas de toxicité rapportée (pas de toxicité aiguë du foie ou des reins, démontrée grâce à la surveillance de l'activité des enzymes du foie et de la créatine du sérum (Iyamu *et al*., 2002)) ni d'effets indésirables graves.

L'obtention de l'efficacité nécessite des doses peu élevées. Par voie orale, la prise est de 12 mg/kg pendant, au moins, 6 mois (Wambebe *et al*., 2001).

6. La spécialité Ciklavit®

Le Ciklavit® est une spécialité qui n'est pas encore commercialisée, elle est en cours d'études.

Ce médicament est composé de graines de *Cajanus cajan* (L.) Huth.

6.1. Propriétés du *Cajanus cajan* (L.) Huth

6.1.1. Répartition géographique

Le *Cajanus cajan*, Pois d'angole en Français, est un arbuste de 3 mètres de hauteur, poussant dans les régions tropicales ou subtropicales dans le monde (Site internet n° 14).

6.1.2. Etude botanique

C'est une plante de la famille des Fabaceae.

Ses feuilles ont des poils blanchâtres. Ses fruits sont des gousses contenant des graines comestibles (figure 46 et 47) (Site internet n° 14).

Figure 46 : Feuilles de *Cajanus cajan* (Moshi *et al.*, 2012)

Figure 47 : Graines de *Cajanus cajan* (Fossou, 2011)

6.1.3. Etude chimique

Les feuilles et les graines n'ont pas la même composition chimique, avec en conséquence, différentes indications.

La feuille contient des tanins et des stérols. La graine, des glucides (le principal constituant), des protides riches en acides aminés comme la phénylalanine, des lipides, des acides phénoliques et quelques vitamines (Site internet n° 14).

6.1.4. Etude pharmacologique

Les feuilles n'ont aucune activité dans la drépanocytose, elles sont antibactériennes.

Ce sont les graines qui possèdent l'activité anti drépanocytaire, réduisant le taux de globules rouges falciformes (Site internet n°14)

6.1.5. Etude toxicologique

Les graines de *Cajanus cajan* ne présentent pas de toxicité aiguë (N'Draman-Donou *et al*., 2015).

6.2. Etudes sur la spécialité Ciklavit®

6.2.1. Iwu et auteurs (1988)

6.2.1.1. Objectif

Le but a été de démontrer les effets bénéfiques du *Cajanus cajan* dans la prévention de la falciformation des globules rouges chez les patients drépanocytaires ainsi que ses effets de réversibilité, dus à la cajaminose, un aminoglycoside.

6.2.1.2. Matériels et méthodes

- <u>Récolte de la plante</u>

Les graines de *Cajanus cajan* ont été fournies par un producteur commercial à Nsukka (Nigéria).

- Collecte d'échantillons sanguins

Les échantillons sanguins de patients sains et de patients drépanocytaires homozygotes ont été collectés dans le service de pédiatrie de l'Hôpital universitaire du Nigéria.

6.2.1.3. Résultats

Dans un premier temps, les chercheurs de cette étude ont montré que la cajaminose pouvait allonger le temps de falciformation des globules rouges. En effet, ils ont comparé les résultats de trois groupes : un premier groupe où les échantillons sanguins ont été mis en présence avec du métabisulfite de sodium, un deuxième avec du métabisulfite de sodium associé à l'extrait de *Cajanus cajan* et un troisième avec du métabisulfite de sodium associé à la cajaminose.

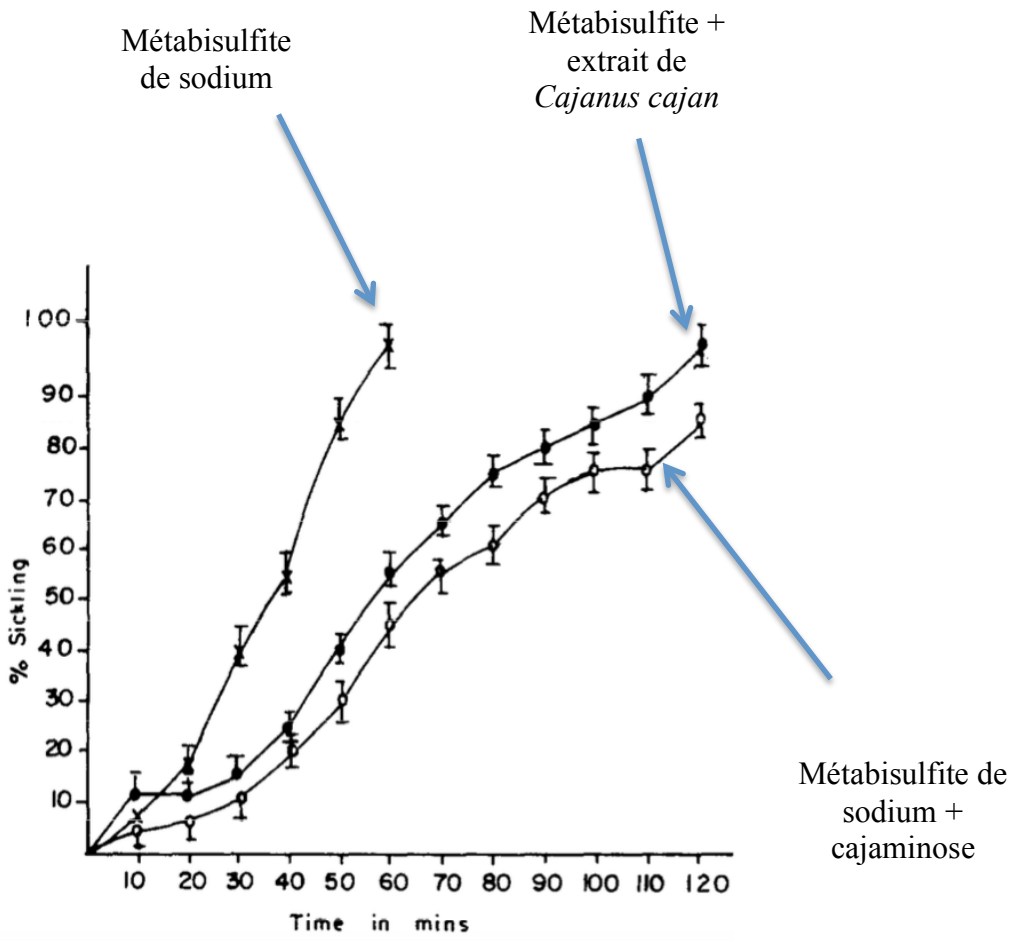

Figure 48 : Evolution du temps de falciformation influant sur le pourcentage de drépanocytes avec les trois groupes de traitements (Iwu *et al.*, 1988)

Pour rappel, le métabisulfite de sodium est une molécule induisant une forte falciformation. Les chercheurs ont constaté qu'avec celui-ci, le début de falciformation se faisait au bout de 10 minutes avec un effet maximal au bout de 60 minutes. En présence du métabisulfite associé à l'extrait de *Cajanus cajan*, le début de falciformation débutait, également au bout de 10 minutes mais ayant un effet maximal au bout de 120 minutes. Cependant, l'extrait n'avait aucune influence sur le pourcentage de drépanocytes, étant le même qu'avec le métabisulfite seul.

Concernant le traitement du métabisulfite associé à la cajaminose, les résultats sont similaires à ceux de l'extrait. Par contre cette association a une influence sur la diminution du pourcentage de drépanocytes (15% en moins qu'avec les deux traitements précédents).

Tableau 3 : Effet comparatif de la cajaminose sur le délai de falciformation (Iwu *et al.*, 1988)

	Métabisulfite de sodium seul	Métabisulfite de sodium + extrait de *Cajanus cajan*	Métabisulfite de sodium + cajaminose
Délai d'action de la falciformation	10 minutes	10 minutes	10 minutes
Délai nécessaire pour l'effet maximal	60 minutes	120 minutes	120 minutes
Pourcentage de drépanocytes au bout de 120 minutes	95%	95%	80%

Dans un second temps, les chercheurs ont évalué l'effet de la cajaminose sur la réversibilité des cellules falciformes. Sur une courbe, ils ont comparé le pourcentage de falciformation en présence du métabisulfite de sodium et des drépanocytes à l'état physiologique. Puis, l'effet de réversibilité de deux traitements a été étudié, avec l'extrait de *Cajanus cajan* à 10% et avec la cajaminose à 1%.

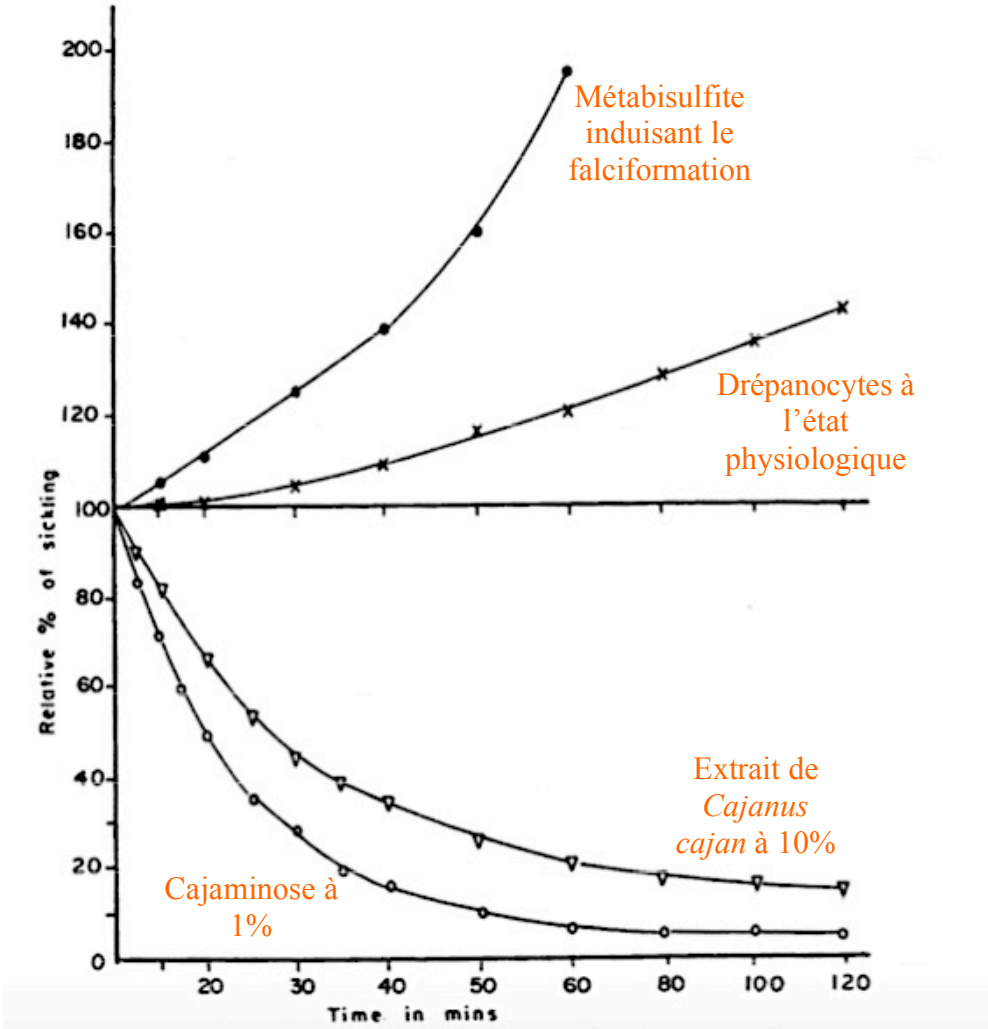

Figure 49 : Effet de réversibilité de l'extrait de *Cajanus cajan* et de la cajaminose (Iwu *et al.*, 1988)

La présence d'extrait de *Cajanus cajan* à 10% a entrainé une réduction significative du nombre de drépanocytes (au bout de 120 minutes, il ne restait que 15% de cellules falciformes). Mais la présence de cajaminose, a diminué de manière plus importante, ce pourcentage (au bout de 120 minutes, seulement 5% de drépanocytes restaient).

6.2.1.4. Conclusion de l'étude

La cajaminose n'empêche pas la formation de drépanocytes, que ce soit au début ou à la fin de l'essai, malgré une diminution de 15% par rapport aux deux autres traitements. Son mécanisme d'action est de retarder le temps de falciformation, ainsi que d'exercer un

effet de réversibilité des globules rouges falciformes, évitant ainsi le déclenchement de symptômes drépanocytaires (Iwu *et al*., 1988).

6.2.2. Onah et auteurs (2002)

6.2.2.1. Objectif

L'objectif de cette étude a été de déterminer *in vitro* la cinétique de réversibilité des drépanocytes et la demi-vie de l'extrait aqueux des graines de *Cajanus cajan* dans ce processus de réversibilité.

6.2.2.2. Matériels et méthodes

- Récolte de la plante

Les graines de *Cajanus cajan* ont été achetées sur le marché de Jos au Nigéria puis elles ont été identifiées par un médecin du département de botanique de l'Université de Jos.

- Criblage phytochimique

Celui-ci a mis en évidence la présence de composés comme des acides aminés, des phénols, des tanins, des saponines ainsi que des glycosides.

- Collecte d'échantillons sanguins

Les échantillons sanguins, fraichement collectés, ont été prélevés sur des patients âgés de 10 à 15 ans qui n'avaient, auparavant pris aucun traitement.

Les échantillons ont été centrifugés pour récupérer la phase contenant les globules rouges. Ceux-ci ont été lavés et conservés dans une solution saline (PBS).

- Induction *in vitro* de la falciformation

Les échantillons de sang préalablement lavés ont été mis en présence de métabisulfite de sodium pendant 90 minutes pour provoquer le phénomène de falciformation.

- Activité anti-falcémiante *in vitro* de l'extrait de *Cajanus cajan*

Différentes concentrations d'extrait aqueux (0,5 ; 1 ; 1,5 ; 2 ; 2,5 mg/mL) ont été préparées avec de la solution saline (PBS) puis ajoutées aux drépanocytes ayant subi, préalablement l'induction de falciformation.

6.2.2.3. Résultats

Les études cinétiques *in vitro* ont montré que l'efficacité des extraits sur la réversibilité de falciformation était dose-dépendante. Les chercheurs ont donc supposé que le pourcentage de réversibilité avec le temps était directement proportionnel à la concentration de l'extrait induisant cette réversibilité.

Ils ont pu observer qu'en moyenne la demi-vie de l'extrait était de 115 minutes, déduisant que celui-ci avait une durée d'action raisonnable.

En accord avec de précédentes études (Iwu *et al*., 1988 ; Imaga *et al*., 2013), entres autres, les chercheurs ont suggéré que la cajaminose et l'acide hydroxybenzoïque avaient une activité anti-falcémiante. Les études phytochimiques sur l'extrait aqueux ont permis de confirmer la présence de phénylalanine, d'autres acides aminés ainsi que des phénols.

6.2.2.4. Conclusion de l'étude

L'extrait aqueux de graines de *Cajanus cajan* a des propriétés anti-falcémiantes ainsi qu'un effet sur la réversibilité des drépanocytes (Onah *et al*., 2002).

6.2.3. Imaga et auteurs (2013)

6.2.3.1. Objectif

Les auteurs ont voulu montrer, également, les effets sur la falciformation et la réversibilité des globules rouges, retrouvés dans la précédente étude.

6.2.3.2. Matériels et méthodes

Deux groupes ont été constitués :

- Le groupe des sujets « tests »
  - Ce groupe a reçu une dose orale chaque jour pendant deux semaines de Ciklavit®
  - Les échantillons ont été préparés avec 150µL de sang de patients drépanocytaires + 2mL de solution saline + 1mL de métabisulfite de sodium

- Le groupe des sujets « contrôles »
  - Ce groupe n'a pas eu de traitement préalable au Ciklavit®
  - Les échantillons ont été préparés avec 150µL de sang de patients drépanocytaires + 1mL de solution saline + 1mL de métabisulfite + 1mL de Ciklavit

Les résultats de ces groupes ont été relevés à J0, J7, J14, J21 et J28.

6.2.3.3. Résultats

- <u>Activité anti-falcémiante *in vitro* de Ciklavit®</u>

L'étude a montré que les deux semaines préalables d'administration du Ciklavit®, réduisaient le pourcentage de cellules falciformes au 14ème jour (environ 13% à 17% chez les sujets « tests » après 120 minutes d'expérimentation). En effet, le pourcentage de

cellules falciformes chez les sujets « tests » a été relativement plus bas que chez les sujets « contrôles ».

En lien, le retrait du Ciklavit® a entrainé une augmentation du pourcentage de cellules falciformes chez les sujets.

- Notion de supplémentation du Ciklavit®

Le Ciklavit® est également constitué de protéines, vitamine C et zinc, permettant une supplémentation nécessaire chez les patients drépanocytaires. En effet, les concentrations sanguines des vitamines et des minéraux sont souvent basses chez ces patients incluant aussi, la vitamine A, B6, E, les caroténoïdes et le magnésium.

Ces déficiences peuvent résulter d'un stress oxydatif, à l'origine de crises-vaso-occlusives.

La déficience en zinc est un problème commun chez les patients drépanocytaires.

Le zinc contenu dans le Ciklavit® permettrait de réduire la déshydratation des globules rouges, de prévenir les crises vaso-occlusives ainsi que de réduire les douleurs drépanocytaires. Une étude menée sur des enfants a montré que la supplémentation en zinc permettait, aussi, une amélioration de la croissance, et qu'elle stimulait les défenses immunitaires, protégeant d'éventuelles infections (Imaga *et al*., 2013).

6.2.3.4. Conclusion de l'étude

Nous n'observons pas les mêmes résultats dans les tableaux et courbes, comparés aux constatations des chercheurs en faveur de l'efficacité de l'activité anti-falcémiante du Ciklavit®. Cette étude doit être complétée par d'autres.

Le Ciklavit® est une spécialité avec différentes indications dans la drépanocytose. Au niveau des globules rouges, il permettrait l'inhibition significative de la falciformation ainsi que leur réversibilité rapide pour celles déjà falciformés. Au niveau des carences de

minéraux ou de vitamines, il aurait un rôle dans la supplémentation des patients *(Imaga et al*., 2013).

6.2.4. Conclusion générale

Le Ciklavit® est une spécialité qui contient un certain nombre de composés actifs comme la cajaminose, la phénylalanine ou l'acide hydroxybenzoïque, permettant un allongement du délai de la falciformation, ayant pour conséquence l'apparition retardée des symptômes drépanocytaires. Il a également un effet de réversibilité sur les drépanocytes.

Beaucoup de notions sont encore à définir sur le Ciklavit®, c'est pour cela que ces études doivent être complétées par de futures recherches pour approfondir la notion d'efficacité, de mécanisme d'action ainsi que de toxicité.

Discussion

La drépanocytose est une maladie génétique dont les traitements conventionnels sont bien connus (traitements symptomatiques, curatifs et de fond). Nous les avons présentés et décrits dans la première partie de cette recherche. Toutefois, il nous a semblé intéressant de voir dans la seconde partie de ce travail, la possibilité de recourir à certaines médecines, complémentaires des traitements conventionnels déjà mis en place.

L'acupuncture, étudiée chez l'adulte ainsi que l'enfant dans le soulagement de la douleur engendrée par la drépanocytose, avec en conséquence l'amélioration de la vie sociale et de la reprise de l'activité physique.

L'hypnose, ayant une efficacité dans la réduction de l'intensité de la douleur au quotidien et dans l'allongement du délai d'apparition de la douleur.

Le massage thérapeutique réduisant l'anxiété et la dépression ainsi que les douleurs drépanocytaires.

Le massage neuromusculaire réduisant l'intensité des douleurs et des tensions, la consommation d'opioïdes et favorisant la relaxation. La disparition de ces douleurs a entrainé une diminution des admissions aux urgences et des hospitalisations. Le patient se sent mieux et peut donc reprendre ses activités de la vie quotidienne (travail, loisirs).

L'approche spirituelle, citée dans la littérature, et utilisée dans la gestion des symptômes drépanocytaires. Ce concept n'est pas considéré comme une médecine complémentaire, mais nous avons trouvé intéressant de l'intégrer dans ce travail. En effet, la drépanocytose touche plus fréquemment les populations africaines ou afro-américaines. Chez ces derniers, les pratiques religieuses occupent une place importante dans leur quotidien, leur permettant de faire face à leur pathologie. Plusieurs études ont montré une réduction de la douleur chez les patients qui priaient en comparaison avec ceux qui ne priaient pas.

Dans la troisième partie de ce manuscrit, la phytothérapie, plus particulièrement celle d'origine africaine, s'avère efficace, dans certains pays d'Afrique (Burkina Faso et Nigéria) où des spécialités à base de plantes sont commercialisées ou en cours de commercialisation dans le but de prévenir ou de traiter les symptômes drépanocytaires. Plusieurs études menées sur les différentes spécialités présentées (FACA®, Niprisan® et Ciklavit®) ont été réalisées. Les résultats sont satisfaisants en termes d'efficacité et d'intérêt dans la prise en charge des patients drépanocytaires. Pour chaque spécialité, les différentes études montrent des résultats concordants.

Dans un avenir proche, il serait tout à fait envisageable, en France, de pouvoir bénéficier de ces spécialités, sous réserve de commercialisation par l'industrie pharmaceutique.

De notre point de vue, les études faites sur ces différentes thérapies complémentaires sont encore trop peu nombreuses à ce jour, et les résultats doivent être interprétés avec le recul nécessaire.

De futures recherches devraient être mises en œuvre afin de démontrer le ou les mécanismes d'actions. Egalement, le recours à un large panel d'adultes et d'enfants permettrait une meilleure validation des résultats. Il serait aussi judicieux d'évaluer à court et à long terme l'efficacité des méthodes et des remèdes.

D'autres aspects mériteraient également d'être abordés, tel que l'action préventive ou curative de ces médecines, leur délai d'action, ou encore leur fréquence d'utilisation pour un effet optimal. En ce qui concerne la phytothérapie, les posologies ainsi que la possible toxicité des plantes devraient être explorées de façon plus approfondie.

Tout cela prouve qu'à travers les différentes études menées, les chercheurs ainsi que les professionnels de santé s'intéressent de plus en plus à ces médecines traditionnelles pour la drépanocytose. Leur but est de faire découvrir à leurs patients l'existence d'un autre type de médecine que celle conventionnelle. A cet effet, il serait intéressant de former davantage de professionnels de santé à la prise en charge de cette pathologie. Une communication mutuelle serait nécessaire entre les praticiens hospitaliers et libéraux, afin de valoriser ces médecines et de les proposer plus aisément aux patients.

Conclusion

La drépanocytose dans le monde constitue une préoccupation majeure de santé publique.

Il s'agit en effet de la principale maladie génétique. Elle doit être gérée avec une attention toute particulière afin de palier aux symptômes, d'apparition fréquente, parfois intenses et douloureux.

Une prise en charge rapide est impérative pour éviter toute complication. Malgré un traitement quotidien pris rigoureusement, les hospitalisations sont souvent nécessaires.

Les traitements conventionnels offrent aux patients, une meilleure qualité de vie et œuvrent pour la prévention d'éventuelles complications. Toutefois, les médecines complémentaires (phytothérapie, homéopathie, ostéopathie etc.) permettent un soulagement des symptômes de la drépanocytose en association avec ces traitements conventionnels. En effet, certains bénéfices sont observés (réduction de l'intensité des douleurs ainsi que leur fréquence, réduction de la consommation d'opioïdes, diminution des hospitalisations, inhibition de la falciformation et, également, la réversibilité des globules rouges falciformes) avec le retour à un bien-être autant physique que psychologique

Les populations africaines se tournent vers la médecine traditionnelle par les plantes, plus abordable financièrement et plus accessible localement. La phytothérapie africaine, spécialement indiquée dans la drépanocytose, est une approche intéressante pour une possible future commercialisation en Europe.

De nombreuses études complémentaires devraient toutefois être entreprises afin d'étayer les connaissances actuelles (efficacité et toxicité notamment).

Annexes

Annexe 1 : Critères d'inclusions pour le dépistage néo-natal de la drépanocytose (Site internet n°20)

Critères de ciblage des nouveau-nés à risque de syndrome drépanocytaire majeur en France métropolitaine, 2012[3]

Origine géographique des populations concernées par la drépanocytose (régions à risque) :
Départements français d'outre-mer : Antilles, Guyane, la Réunion, Mayotte Tous les pays d'Afrique subsaharienne et le Cap-Vert Amérique du Sud (Brésil), Noirs d'Amérique du Nord Inde, Océan Indien, Madagascar, Île Maurice, Comores Afrique du Nord : Algérie, Tunisie, Maroc Italie du Sud, Sicile, Grèce, Turquie Moyen-Orient : Liban, Syrie, Arabie Saoudite, Yémen, Oman
Actuellement, pour que le nouveau-né soit dépisté
1. Les deux parents doivent être originaires d'une région à risque. 2. Un seul des deux si le deuxième n'est pas connu. 3. S'il existe des antécédents de syndrome drépanocytaire majeur dans la famille. 4. S'il existe un doute pour les critères 1, 2, 3.

Annexe 2 : Liste des plantes ayant une activité anti-falcémiante (Dash *et al.*, 2013)

Table 1

List of plants and their parts having antisickling properties

Name of the plant and parts used	Sickling/ Polymerization test	Description	Results	Ref. No.
Cyperus esculentus (seeds)	Both	Methanol and aqueous extracts were used.	Methanol extract showed pronounced antisickling and anti-gelation activity.	17
Xylopia aethiopica (spice) *Monodora myristica* (spice)	Both	Crude aqueous extract and Batch Process extraction were used.	Crude Aqueous Extraction exhibited profound antisickling and polymerization activities.	18
Alchornea cordifolia (leaves-anthocyanins)	Sickling	Ethanol and aqueous extract was carried out.	Aqueous extract showed a higher antisickling activity.	19
Hymenocarida acida (leaves-saponins)	Sickling	Ethanol extracts at 0.5, 1.0 and 2.0% w/v were taken.	The activity was found to be dose dependent.	20
Parquetina nigrescens (leaves and stem)	Sickling	Percentage reversal and inhibition of sickling parameters were analyzed	untreated SS cell suspensions had over 65% sickle cell	21
Vigna unguiculata (anthocyanins)	Sickling	Aqueous and ethanol extracts were tested for their antidrepanocytary activity.	Both ethanol and aqueous extracts showed pronounced antisickling activity.	33,34
Cajanus cajan (beans)	Sickling	Ethanol and methanol extracts were carried out for antisickling activity.	Both showed significant antisicikling activity.	22
Khaya senegalensis (stem, bark and leaves)	Sickling	Aqueous extract was prepared for the activity.	It showed profound antisickling activity.	23
Cissus populnea (roots)	Sickling	Cold methanol and aqueous extracts were carried out.	Aqueous extract showed a higher antisickling activity.	24
Allium sativum (bulb)	Sickling			25-29
Morinda lucida (anthocyanins)	Sickling	Aqueous and ethanol extracts were carried out.	Ethanol extract was found to exhibit highest antisickling activity.	30
Carica papaya (ripe fruit) *Sorghum bicolor* (leaves)	Sickling	Aqueous extracts of fermented mixture of the two were performed and was incubated for 5 days for antisickling test.	The day 5 aqueous extract was found to have the highest antisickling properties	31
Nigella sativa (oil extract)	Sickling		The oil extract has significant antisickling activity.	32
Aloe vera (leaves and gel)	Both			14
Fagara zanthoxyloides (roots)	Sickling			15,16
Entadrophragma utile (bark) *Chenopodium ambrosioides* (leaves) *Petiveria alliacea* (roots)	Sickling	Crude methanol and aqueous fractions were carried out	The extracts of the three plants at 1.0 and 0.1mg/ ml were observed to exhibit significant antisickling activity.	36
Anacardium occidentale (leaves) *Psidium guajava* (leaves) *Terminalia catappa* (leaves)	Polymerization		Polymerization of deoxy HbS molecules was seen after 60s.	37
Plumbago zeylanica (roots) *Uvaria chamae* (roots)	Sickling	Crude methanol and aqueous extract were used for antisickling activity.	P.zeylanica showed a significantly higher antisickling activity.	38
Garcinia kola (leaves, seeds and seed pods)	Sickling	Crude methanol and aqueous fractions were carried out.	The leaf extracts exhibited the greatest antisickling activity.	35
Piper guineensis, *Pterocarpa osun*, *Eugenia caryophyllala and Sorghum bicolor* (Leaves)	Sickling			11
Pterocarpus santolinoides and Aloe vera (leaves)	Sickling			12,13
Afromomum albo violaceum (leaves) *Cymbopogon densiflorus* (leaves) *Bridelia ferruginea* (leaves) *Ceiba pentandra* (leaves) *Coleus kilimandcharis* (leaves) *Dacryodes edulis* (leaves) *Caloncoba velwitchia* (leaves) *Annona senegalensis* (leaves) *Percea Americana* (leaves)	Sickling	Aqueous and ethanol extracts were tested for their antidrepanocytary effects.	Antidrepanocytary activity was found in atleast one extract in all the tested plants.	25

Annexe 3 : Liste des plantes alimentaires (Pius T. Mpiana, 2016)

Tableau 1
Plantes comestibles utilisées contre la drépanocytose et leur activité.

Famille	Nom scientifique	Nom vernaculaire	Partie utilisée	Activité antifalcémiante	
				Extrait aqueux	Extrait alcoolique
Annonaceae	*1. Annona reticulata*	Cœur de bœuf (français) Mustaferi (Swahili)	feuilles, fruits	++	++
Burseraceae	*2. Dacryodes edulis* (G.don) H.J.LAM	Nzete ya safu (lingala)	feuilles	+	+
Caricaceae	*3. Carica papaya* L	Papayer(Français), paypay(Lingala), thipapayi (tshiluba)	fruits	+++	++
Convolvulaceae	*4. Ipomea batata* L	Patate douce (français)	feuilles, tubercules	+++ +++	+ ++
Fabaceae	*5. Cajanus cajan* (L) Mill SP	Wandu (Kikongo)	graines feuilles	+++ +++	++ ++
	6. Vigna unguiculata (L) Wlap	Niébé(Francais), mbuengi (Lingala,Kikongo) Kunde (Swahili), Nkunda (Tshiluba)	feuilles, graines	+++ ++	++ +
	7. Vigna radiata (L) R. Wilczek	Kambulu (Tshilumba)	graines	++	++
Laureaceae	*8. Persea americana* Mill	Avocatier (français), nzete ya savoka(Lingala)	feuilles	-	-
Lamiaceaea	*9. Ocimum basilicum*	Basilique (français), mazulu (Kikongo), disulu (Luluwa)	feuilles	++	+
	10. Ocimum graticimum	Lumba lumba (Lingala), tshidibu luenyi (Tshiluba)	feuilles	+++	++
Malavacea	*11. Adansonia digitata*	Baobab (français)	écorses	+++	++
Moringaceae	*12. Moringa oliefera*	Moringa (lingala)	feuilles	+++	++
Myrtaceae	*13. Psidium goyava* (L)	Goyavier (français), mapela (swahili)	feuilles fruits	++ ++	++ +
Poaceae	*14. Cymbopogon densiflorus* Stapf	tshikota (Tshiluba)	feuilles	+	+
	15. Sorghum bicolor L	Sorgho (français)	graines	++	+
Zingiberaceae	*16. Afromomum albo violaceum*	Tondolo (Lingala), matungulu podi(swahili)	feuilles	+	+

Annexe 4 : Fiche technique de FACA® (Dembele Samouhan, 2001)

Fiche technique de FACA® [73]

U - PHARMA
03 BP 7192 OUAGADOUGOU 03
Téléphone : 36 33 64 / 36 32 15
Fax : (226) 36 28 38 / 36 03 94
OUAGADOUGOU / BURKINA FASO

FACA®
80 mg gélules enfants

COMPOSITION

FA – CA	**poudre végétale**	80 mg
Excipient QSP		87,5mg

FORME PHARMACEUTIQUE ET PRESENTATION :
Gélules vert – blanc, taille 3 en sachets de 100 gélules

FABRICANT - EXPLOITANT :
U - PHARMA 03 BP 7192 OUAGADOUGOU 03 BURKINA FASO

CLASSE PHYTO - THERAPEUTIQUE
Antifalcifémiant, anti-inflammatoire, analgésique.

PROPRIETES :
Ce produit inhibe la falciformation des hématies drépanocytaires, le processus inflammatoire et douloureux accompagnant. Il est doué de propriétés antimicrobiennes.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES :
Traitement symptomatique de la crise drépanocytaire chez l'enfant. Traitement préventif des manifestations morbides liées à la maladie drépanocytaire.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI :

En traitement curatif :
La posologie est de 4 à 6 gélules par jour, à prendre de préférence en trois prises au moment des repas. Avaler les gélules avec un verre d'eau. L'effet de FACA se manifeste dans les 24 à 48 heures suivant son administration, cependant la durée minimale du traitement est de 10 jours.

En traitement préventif :
La posologie est de 1à 2 gélules par jour, pendant un mois.

EFFETS SECONDAIRES :
Irritations gastriques, diarrhée. En cas de surdosage, diarrhée cédant à l'arrêt du traitement.

CONTRE - INDICATIONS :
Ulcères gastro-duodénaux évolutifs. Syndromes douloureux digestifs de cause non déterminée. Cas relevant de la chirurgie.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI :

Mises en garde :
Le traitement symptomatique de la crise drépanocytaire ne dispense pas le malade de l'observance des principes d'hygiène de vie du drépanocytaire, tels que prodigués par le médecin traitant (éviter les surmenages de tous ordres, en particulier dans le domaine des activités physiques et/ou intellectuelles – ensoleillements prolongés, atmosphères pauvres en oxygène). Dans tous les cas, il faut toujours demander l'avis du médecin traitant, devant toute crise douloureuse, avant la prise du produit.

Précautions d'emploi :
Ce produit, à base de poudre végétale n'est pas doué de toxicité prouvée. Il est donc utilisable sans danger, aux doses thérapeutiques proposées. Cependant des cas exceptionnels de gastralgies ont été signalés au cours du traitement chez certains patients. Ces symptômes se sont arrêtés à l'arrêt du traitement. Possibilités de douleurs abdominales chez les sujets souffrant de manifestations fonctionnelles intestinales. Il est recommandé, en cas de traitement chronique, de faire une surveillance hématologique, bien qu'il n'ait pas été signalé à ce jour, de troubles hématologiques.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS :
Autres anti-inflammatoires (majoration de gastralgies)
D'autres médicaments antifalcémiant pourraient interférer sur l'effet du FACA.

CONDITIONS DE CONSERVATION :
Température ambiante – éviter l'exposition à l'humidité et aux sources de chaleur.

DUREE DE CONSERVATION : Voir validité sur l'emballage.

Fiche n° UP/001 - Janvier 2001

U - PHARMA
03 BP 7192 OUAGADOUGOU 03
Téléphone : 36 33 64 / 36 32 15
Fax : (226) 36 28 38 / 36 03 94
OUAGADOUGOU / BURKINA FASO

Bibliographie

Bediako SM, Lattimer L, Haywood C, Ratanawongsa N, Lanzkron S, Beach MC. (2011) Religious coping and hospital admissions among adults with sickle cell disease. *J. Behav. Med*.;34(2):120-7.

Biardeau B. (2016) *Enlever les mémoires transgénérationnelles avec l'homéopathie*. Médicis.

Borensztein P. (2006) Médicaments orphelins : bilan de 5 ans de législation européenne. *Médecine/sciences*.;22(1):71-4.

Brissonnet J. (2003) *Les pseudo-médecines: un serment d'hypocrites*. book-e-book.

Brooker C. (2000) *Le corps humain: Étude, structure et fonction*. De Boeck Supérieur.

Brugnara C, De Franceschi L. (2006) Essais cliniques de nouvelles thérapeutiques pharmacologiques de la drépanocytose. *Hématologie*.;12(4):239-45.

Caure H, Pilate P. (2015) *L'ostéopathie: Les fondements, les techniques et 100 exercices à pratiquer au quotidien*. Editions Eyrolles.

Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV. (1995) Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N. Engl. J. Med*.;332(20):1317-22.

Chemouny B, Poulain F. (2008) *Guide de l'homéopathie*. Paris, France: O. Jacob.

Co LL, Schmitz TH, Havdala H, Reyes A, Westerman MP. (1979) Acupuncture: an evaluation in the painful crises of sickle cell anaemia. Pain.;7(2):181-5.

Cooper-Effa M, Blount W, Kaslow N, Rothenberg R, Eckman J. (2001) Role of spirituality in patients with sickle cell disease. *J. Am. Board Fam. Pract.*;14(2):116-22.

Cordeiro NJV, Oniyangi O. (2004) Phytomedicines (medicines derived from plants) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*;(3):CD004448.

Cotton S, Grossoehme D, Rosenthal SL, McGrady ME, Roberts YH, Hines J. (2009) Religious/Spiritual Coping in Adolescents with Sickle Cell Disease. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*;31(5):313-8.

Dash BP, Archana Y, Satapathy N, Naik SK. (2013) Search for antisickling agents from plants. *Pharmacogn. Rev.*;7(13):53-60.

Dembele Samouhan MF. Etude pharmacothérapeutique du phytomédicament antidrépanocytaire : propriétés pharmacologiques chez l'animal et efficacité thérapeutique chez l'enfant drépanocytaire au CHN VO de Ouagadougou [Thèse d'exercice]. [Burkina Faso]:Université de Ouagadougou ; 2001.

De Montalembert M, Girot R. (2013) Drépanocytose chez l'enfant. *EMC - Pédiatrie - Mal. Infect.*;8(2):1-9.

Galacteros F. (2001) Bases physiopathologiques de la drépanocytose, prise en charge et actualités thérapeutiques. *Bull. Société Pathol. Exot.*;94(2):77-9.

Gentilini. (2012) *Médecine tropicale - 6e édition*. Lavoisier.

George IO, Frank-Briggs AI, Odigie JO. (2011) Nicosan therapy : any role in children with sickle cell anemia in Nigeria? *Medwell J.*;6:121-3.

Girot R, Bégué PA, Galacteros F. (2003) *La drépanocytose*. Montrouge, France.

Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P. (2015a) Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. *Rev. Médecine Interne*.;36(5):5S3-5S84.

Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P. (2015b) Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. *Rev. Médecine Interne*.;36(5):5S3-5S84.

Habibi A, Khellaf M, Bachir D, Schaeffer A, Galactéros F, Godeau B. (2005) La séquestration splénique aiguë : une complication rare et grave des syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. À propos d'un cas. *Rev. Médecine Interne*.;26(4):339-42.

Imaga NA, Chukwu CE, Blankson A, Gbenle GO. (2013) Biochemical assessment of Ciklavit®, a nutraceutical used in sickle cell anaemia management. *J. Herb. Med*.;3(4):137-48.

Isaacs-Sodeye WA, Sofowora EA, Williams AO, Marquis VO, Adekunle AA, Anderson CO. (1975) Extract of Fagara zanthoxyloides : Root in Sickle Cell Anaemia. *Acta Haematol*.;53(3):158-64.

Iwu MM, Igboko AO, Onwubiko H, Ndu UE. (1988) Effect of cajaminose from cajanus cajan on gelation and oxygen affinity of sickle cell haemoglobin. *J. Ethnopharmacol*.;23(1):99-104.

Iyamu EW, Turner EA, Asakura T. (2002) In vitro effects of Niprisan (Nix-0699): a naturally occurring, potent antisickling agent. *Br. J. Haematol*.;118(1):337-43.

Janeway CA, Murphy K, Travers P, Walport M. (2009) *Immunobiologie*. De Boeck Supérieur.

Keita-Aw Y. La main sur la plaie. [Thèse d'exercice]. [France] : Université de Paris ; 2013.

Kundu A, Berman B. (2007) Acupuncture for pediatric pain and symptom management. *Pediatr. Clin. North Am*.;54(6):885-9.

Lainé A. (2004) *La drépanocytose: regards croisés sur une maladie orpheline*. Karthala Editions.

Lemanek KL, Ranalli M, Lukens C. (2009) A Randomized Controlled Trial of Massage Therapy in Children with Sickle Cell Disease. *J. Pediatr. Psychol*.;34(10):1091-6.

Lemercier Y, Mechali D, Coulaud JP. (1979) Physiopathologie de la sensibilité des drépanocytaires à l'infection pneumococcique. *Médecine Mal. Infect*.;9(12):704-6.

Lévy J-P. (2008) *Hématologie et transfusion*. Elsevier Masson.

Lionnet F, Arlet J-B, Bartolucci P, Habibi A, Ribeil J-A, Stankovic K. (2009a) Recommandations pratiques de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte. *Rev. Médecine Interne*.;30, Supplement 3:S162-223.

Lionnet F, Stankovic K, Girot R. (2009b) Drépanocytose de l'adulte. *EMC - Hématologie*.;4(2):1-19.

Lu K, Cheng M-CJ, Ge X, Berger A, Xu D, Kato GJ. (2014) A retrospective review of acupuncture use for the treatment of pain in sickle cell disease patients: descriptive analysis from a single institution. *Clin. J. Pain*.;30(9):825-30.

Matillon Y. (2014) Les médecines complémentaires. *Arch. Pédiatrie*.;21(5):254-5.

Mattioni S, Stojanovic KS, Girot R, Lionnet F. (2016) La drépanocytose en France. *Rev. Francoph. Lab*.;2016(481):61-6.

Mellouli F, Bejaoui M. (2008) L'utilisation de l'hydroxyurée dans les formes sévères de la drépanocytose : étude de 47 cas pédiatriques tunisiens. *Arch. Pédiatrie*.;15(1):24-8.

Meyer M. (2014) *L'hypnose: Découvrir l'histoire, les mécanismes et les bienfaits du processus hypnotique*. Editions Eyrolles.

Moshi MJ, Otieno DF, Weisheit A. (2012) Ethnomedicine of the Kagera Region, north western Tanzania. Part 3: plants used in traditional medicine in Kikuku village, Muleba District. *J. Ethnobiol. Ethnomedicine*.;8(1):14.

Mpiana Pius T, Ngbolua KN. (2016) Les alicaments et la drépanocytose: Une mini-revue. *Comptes Rendus Chim*.

Nanfack P, Cabral BNP, Anatole PC, Jocelyne AMV, Bruno M, Jeanne NY. (2013) The in vitro antisickling and antioxidant effects of aqueous extracts Zanthoxyllum heitzii on sickle cell disorder. *BMC Complement. Altern. Med*.;13:162.

Onah J, Akubue PI, Okide GB. (2002) The kinetics of reversal of pre-sickled erythrocytes by the aqueous extract of Cajanus cajan seeds. *Phytother. Res. 1*;16(8):748-50.

Ouattara B, Jansen O, Angenot L, Guissou IP, Frédérich M, Fondu P. (2009) Antisickling properties of divanilloylquinic acids isolated from Fagara zanthoxyloides Lam. (Rutaceae). *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm*.;16(2-3):125-9.

Papp R, Schuback G, Beck E, Burkard G, Bengel J, Lehrl S. (1998) Oscillococcinum in patients with influenza-like syndromes: A placebo-controlled double-blind evaluation. *Br. Homeopath*. J.;87(2):69-76.

Paul Brown Bodhise MD. (2004) Non-pharmacologic Management of Sickle Cell Pain. *Hematol. Amst*. Neth.;9(3):235-7.

Quemoun A-C, Pensa S. (2013) *Ma bible de l'homéopathie: L'homéopathie, une solution accessible, efficace et sans danger pour tous les maux du quotidien !* Leduc.s Éditions.

Raven PH, Evert RF, Eichhorn SE. (2000) *Biologie végétale*. De Boeck Supérieur.

Raynal-Roques A. (1994) *La botanique redécouverte*. Paris, France: Belin : INRA éd.

Renaudier P. (2014) Physiopathologie de la drépanocytose. *Transfus. Clin. Biol.*;21(4-5):178-81.

Rombi M, Robert D, Guedon D, Rosier-Sala C, Renzacci E. (2015) *Le dictionnaire des plantes médicinales*. Monaco, Monaco: Éd. Alpen, DL 2015.

Schmidt J, Afak N, Duhaut P, Salle V, Smail A, Pellet H. (2008) Utilisation des médecines parallèles : enquête chez 1423 patients hospitalisés. *Rev. Médecine Interne*.;29:S63.

Sunshine HR, Hofrichter J, Eaton WA. (1978) Requirements for therapeutic inhibition of sickle haemoglobin gelation. *Nature*. ;275(5677) :238-40.

Thiele C. (2010) *Anatomie et physiopathologie humaines de poche*. De Boeck Supérieur; 2010.

Tohoubi A. (2015) La Drépanocytose: ce que nous devons faire avant de nous marier et d'avoir des enfants. Editions Publibook.

Toppet M, Fall AB, Ferster A, Fondu P, Mélot C, Vanhaelen-Fastré R. (2000) Antisickling activity of sodium cromoglicate in sickle-cell disease. *The Lancet*.;356(9226):309.

Tosti G. (2015) *Le grand livre de l'hypnose*. Editions Eyrolles.

Vautravers P. (2010) Médecine manuelle – ostéopathie en France. *Ann. Phys. Rehabil*.;53(5):291-2.

Verbois S. (2015) La phytothérapie: Une synthèse de référence illustrée pour découvrir les vertus et profiter des bienfaits des plantes. Editions Eyrolles.

Verma VN. (2013) *The Chemical Study of Calotropis*.;Vol. 20,:pp 74-90.

Wajcman H, Lantz B, Girot R, Bernard J. (1992) *Les maladies du globule rouge*. Paris, France: Ed. INSERM : Flammarion, DL 1992.

Wallen GR, Middleton KR, Ames N, Brooks AT, Handel D. (2014) Randomized Trial of Hypnosis as a Pain and Symptom Management Strategy in Adults with Sickle Cell Disease. *Integr. Med. Insights*.;9:25-33.

Wambebe CO, Bamgboye EA, Badru BO, Khamofu H, Momoh JA, Ekpeyong M. (2001) Efficacy of niprisan in the prophylactic management of patients with sickle cell disease. *Curr. Ther. Res*.;62(1):26-34.

Sitographie

1.Académie nationale de médecine. (2008) La prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les malades drépanocytaires. Résultats, problèmes et avenir. [Consulté le 5 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://www.academie-medecine.fr
http://www.academie-medecine.fr/publication100035910/

1bis. Académie de Lyon. (2003) Relation entre structure et fonction des protéines : la drépanocytose. [Consulté le 8 Octobre 2016].
Disponible sur :
https://www2.ac-lyon.fr/enseigne/biologie/ress/logiciel/ana_ras/drep.html
https://www2.ac-lyon.fr

2.Adesina Sk. (2005) The nigerian zanthoxylum ; chemical and biological values. [Consulté le 5 Septembre 2016].
Disponible sur:
http://www.bioline.org.br/pdf?tc05032
www.africanethnomedicines.net

3.AFERP. (2011) Dilutions korsakoviennes. [Consulté le 11 Juillet 2016].
Disponible sur :
http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Lille_Bailleul_Homeopathie/co/homeo_web.html
http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Lille_Bailleul_Homeopathie/co/homeo_web.html

4.Aguilar-Martinez P. (2007) Les érythrocytes. [Consulté le 25 Juillet 2016].
Disponible sur :
http://www.med.univ-montp1.fr
http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/HEMATO/H2_Erythrocytes-v2.pdf

5.ANSM. (2012) Siklos : drépanocytose. [Consulté le 15 Mars 2016]. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr
http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/SIKLOS-1000-mg-comprime-pellicule-secable-SIKLOS-100-mg-comprime-pellicule

6.ANSM. (2014) Retrait de l'Hydergine. [Consulté le 29 Mars 2016]. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr
http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Medicaments-contenant-de-la-dihydroergotoxine-Hydergine-4-5-mg-dose-quotidienne-unique-comprime-et-Hydergine-1-mg-1-ml-solution-buvable-en-gouttes-Sigma-Tau-Rappel-de-lots

7.ANSM. (2014a) L'Oracilline dans la prophylaxie antibactérienne chez adulte drépanocytose. [Consulté le 14 Septembre 2016].
Disponible sur:
http://ansm.sante.fr
www.has-sante.fr/portail/jcms/c_269716/fr/drepanocytose-recommandations-pdf

8.ANSM. (2016) La pharmacovigilance. [Consulté le 5 Avril 2016]. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr
http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0

9.Aufradet E. (2012) Drépanocytose et activité physique : conséquences sur les mécanismes impliqués l'adhérence vasculaire, l'inflammation et le stress-oxydatif. Lyon. [Consulté le 26 Août 2016].
Disponible sur:
https://tel.archives-ouvertes.fr
https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01129089/file/2013LYO10007.pdf

10.BF ATASA. (2016) Le FACA, un médicament de bonne qualité qui fait la fierté du Burkina Faso. Santé Actu BF. [Consulté le 10 mai 2016].
Disponible sur:
http://santeactu.bf
http://santeactu.bf/faca-medicament-de-bonne-qualite-fierte-burkina-faso/

11.Bossokpi I. (2003) Etudes activité biologiques de Fagara zanthoxyloides Lam. (Rutaceae). Bamako. [Consulté le 5 Septembre 2016].
Disponible sur:
http://www.keneya.net
www.keneya.net/fmpos/theses/2003/pharma/pdf/03P01.pdf

12.Conseil National de l'Ordre des médecins. (2016) Atlas de la démographie médicale 2016. [Consulté le 6 Juillet 2016].
Disponible sur:
https://www.conseil-national.medecin.fr
https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas_de_la_demographie_medicale_2016.pdf

13.Derbo Kzunda Pululu E. (2006) Variations physiopathologiques de la leucocytose dans la morbi-mortalité chez l'enfant drépanocytaire. Kinshasa. [Consulté le 17 août 2016].
Disponible sur:
http://www.memoireonline.com
http://www.memoireonline.com/12/07/845/variations-physiopathologiques-leucocytose-morbi-mortalite-enfant-drepanocytaire.html

14.Documents pour le développement durable de l'Afrique. (2010) Pharmacologie du cajanus cajan. [Consulté le 29 Mars 2016].
Disponible sur:
http://www.doc-developpement-durable.org
http://www.doc-developpement-durable.org/file/Plantes-Medicinales-Aromatiques/FICHES_PLANTES/Cajanus%20cajan.pdf

15.Educmad. (2008) Dysfonctionnement de l'hémoglobine. [Consulté le 26 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://www.accesmad.org
http://mtkfr.accesmad.org/LotusQuickr/accesmad/PageLibrary85256EA100360389.nsf/h_Index/3B4A48A0FB227C00C12572F9007570F6/?OpenDocument

16.Elion J, Laurance S, Lapouméroulie C. (2010) Physiopathologie de la drépanocytose. [Consulté le 21 août 2016].
Disponible sur:
https://www.academia.edu
http://www.academia.edu/5569819/Physiopathologie_de_la_dr%C3%A9panocytose_Pathophysiology_of_sickle_cell_disease_

17.Elsevier Masson. (2008) Annexe : valeurs biologiques usuelles chez l'adulte. Pharm. Clin. Thérapeutique. p. 1289-94. [Consulté le 5 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://www.sciencedirect.com
http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294062346500739

18.Fédération Française de Cardiologie. (2016) L'accident vasculaire cérébral. [Consulté le 21 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://www.fedecardio.org
http://www.fedecardio.org/votre-coeur/maladies/laccident-vasculaire-cerebral

19.Fossou KR. (2011) Diversité génétique des Rhizobia associés à un champ de pois d'Angole (Cajanus cajan) à Yamoussoukro (centre de la Côte d'Ivoire). [Consulté le 10 mai 2016].
Disponible sur:
http://www.memoireonline.com
http://www.memoireonline.com/07/12/5998/m_Diversite-genetique-des-Rhizobia-associes--un-champ-de-pois-dAngole-Cajanus-cajan-l--Y19.html

20.Guissou IP, Sawadogo M, Sawadogo A, Ouattara A. (1995) Etude de l'efficacité antidrépanocytaire de gélules de Faca chez les enfants en milieu hospitalier de Ouagadougou (CHN-YO). [Consulté le 23 Février 2016].
Disponible sur:
http://greenstone.lecames.org
http://greenstone.lecames.org/collect/revueph1/import/08/08-029-038.pdf

21.HAS. (2005) Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. [Consulté le 5 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://www.has-sante.fr/portail/
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Drepanocytose_reco.pdf

22.HAS. (2005a) Recommandations en pratique clinique de la prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. [Consulté le 14 Septembre 2016].
Disponible sur:
http://www.has-sante.fr/portail/
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272479/fr/prise-en-charge-de-la-drepanocytose-chez-l-enfant-et-l-adolescent

23.HAS. (2010) Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. [Consulté le 5 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://www.has-sante.fr/portail/
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf

24.HAS. (2014a) Dépistage néonatal de la drépanocytose en France. [Consulté le 6 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://www.has-sante.fr/portail/
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1728538/fr/depistage-neonatal-de-la-drepanocytose-en-france

25.HAS. (2014b) Dépistage néonatal de la drépanocytose en France. [Consulté le 12 Avril 2016].
Disponible sur:
http://www.has-sante.fr/portail/
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1728538/fr/depistage-neonatal-de-la-drepanocytose-en-France

26.Hôpital Robert Debré. (2012) La drépanocytose de l'enfant. [Consulté le 26 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://robertdebre.aphp.fr
http://robertdebre.aphp.fr/dossier/drepanocytose/

27.INSERM. (2013) Séquelles des AVC. [Consulté le 15 Septembre 2016].
Disponible sur:
http://www.inserm.fr
http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/avc-accident-vasculaire-cerebral

28.INSERM. (2014a) Quelles sont les médecines complémentaires les plus utilisées? [Consulté le 11 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://www.inserm.fr
https://www.google.fr/?gws_rd=ssl#q=quelles+sont+les+m%C3%A9decines+compl%C3%A9mentaires+les+plus+utilis%C3%A9es

29.INSERM. (2014b) Evaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'acupuncture. [Consulté le 7 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://www.inserm.fr
https://www.google.fr/search?q=f%C3%A9d%C3%A9ration+des+acupuncteurs+pour+leur+formation+m%C3%A9dicale+continue&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b&gfe_rd=cr&ei=6BN-V7atMtDU8ge255CgBg#q=acupuncture+HAS

30.INSERM. (2016) Drépanocytose : les globules tourmentés. [Consulté le 26 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://www.inserm.fr
http://www.universcience.tv/player-preview-3d6854f7834f4cf540a45632b178a8cf.html?source=facebook

31.Institut des maladies génétiques. (2015) Un patient atteint de drépanocytose en voie de guérison grâce à la thérapie génique. [Consulté le 6 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://www.institutimagine.org/fr/
http://www.institutimagine.org/fr/la-recherche/actualite-recherche/5139-un-patient-atteint-de-drepanocytose-une-maladie-du-sang-hereditaire-en-voie-de-guerison-grace-a-une-therapie-genique-realisee-a-l-hopital-necker-enfants-malades-ap-hp-et-a-l-institut-imagine.html

32.Kossorotoff M. (2014) AVC hémorragique dans la drépanocytose. [Consulté le 14 septembre 2016].
Disponible sur:
http://www.chu-st-etienne.fr
http://www.chu-st-etienne.fr/AvcPediatrie/LesMaladiesVasculopathieCerebrale.aspx

33.Labie D, Elion J. (2005) Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose. [Consulté le 1 mars 2016].
Disponible sur:
https://www.researchgate.net/
https://www.researchgate.net/figure/232414702_fig5_Figure-5-Mecanisme-physiopathologique-de-base-de-la-drepanocytose-La-mutation-au-6-e

34.Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers. (2014) Frottis sanguin chez un patient drépanocytaire. [Consulté le 13 Septembre 2016].
Disponible sur:
http://hematocell.univ-angers.fr/index.php
http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/88-drepanocytose

35.Larousse. (2016) Définitions de la biréfringence - Dictionnaire de français Larousse. [Consulté le 10 mai 2016].
Disponible sur:
http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais
http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/bir%C3%A9fringence/9541

36.LEEM : les entreprises du médicament. (2012) Médicaments homéopathiques : quelle place ont-ils en France ? [Consulté le 29 mars 2016]. Disponible sur:
http://www.leem.org
http://www.leem.org/sites/default/files/100questions_Leem_Fiche-18.pdf

37.Librairie de molécules. (2005) Hémoglobine drépanocytaire désoxygénée. [Consulté le 21 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://www.librairiedemolecules.education.fr/index.php
http://www.librairiedemolecules.education.fr/molecule.php?idmol=81

38.L'ordre national des médecins. (2015) Quelle place pour les médecines complémentaires ? État des lieux des pratiques et usages. [Consulté le 6 Juillet 2016].
Disponible sur:
https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/cn_webzine/2015-07/www/index.php#/intro
https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/cn_webzine/2015-07/www/index.php#/page-2

39.Mann C. (2007) Fibres c et a delta : fibres nociceptives. Faculté de médecine Montpellier-Nimes. [Consulté le 26 Avril 2016].
Disponible sur:
http://www.med.univ-montp1.fr
http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MID/Ressources_locales/Spal/MID_Spal_Item_65-1_Douleur_%20bases_neurophysiologiques.pdf

40.Médicaments.gouv.fr. (2013) AMM et enregistrement de l'homéopathie. [Consulté le 5 Avril 2016].
Disponible sur:
https://www.anses.fr/fr
https://www.anses.fr/fr/content/médicaments-et-enregistrements-homéopathiques

41.Mueller B. (2002) Neuromuscular Massage Therapy. [Consulté le 26 Avril 2016].
Disponible sur:
http://www.spine-health.com
http://www.spine-health.com/wellness/massage-therapy/neuromuscular-massage-therapy

42.National Health and Medical Research Council. (2015) Rapport NHMRC. [Consulté le 29 mars 2016].
Disponible sur:
https://www.nhmrc.gov.au
https://www.google.fr/?gws_rd=ssl#q=rapport+nhmrc+

43.N'Draman-Donou E, Fofie Y, Adjambri E, Mélèdje M-F, Sawadogo D. (2015) Caractérisation et évaluation in vitro de l'effet antifalcémiant des graines de Cajanus cajan (Fabacées) sur les drépanocytes à Abidjan. Côte d'Ivoire. [Consulté le 10 Mai 2016].
Disponible sur:
http://www.ajol.info/
http://www.ajol.info/index.php/ijbcs/article/view/130031

44.Nikiema Wendpagnagdé PR. Propriétés pharmacochimiques de Calotropis procera Ait. (Asclepiadaceae) récolte au Mali : étude précliniques des effets anti-inflammatoires et antimicrobiens des extraits des écorces de racines. [Thèse d'exercice]. [Mali]: Université de Bamako; 2005. [Consulté le 14 Juillet 2016]
Disponible sur:
http://www.keneya.net
http://www.keneya.net/fmpos/theses/2005/pharma/pdf/05P20.pdf

45.Nikiema JB, Badiore Ouattara, Rasmane Semde, Kadidja Djierro, Mahamadou Compaore, Innocent Pierre Guissou. (2010) Promotion de la Médecine Traditionnelle du Burkina Faso: Essai de développement d'un médicament antidrépanocytaire, le FACA. [Consulté le 29 Août 2016].
Disponible sur:
https://www.aho.afro.who.int/fr
https://www.aho.afro.who.int/fr/ahm/issue/13/reports/promotion-de-la-médecine-traditionnelle-du-burkina-faso-essai-de-développement

46.OMS. (2003) Médecine traditionelle. [Consulté le 6 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://www.who.int/fr/
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs134/fr/

47.OMS. (2006) Taux de prévalence du trait drépanocytaire. [Consulté le 13 Septembre 2016].
Disponible sur:
http://www.who.int/fr/
http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA59/A59_9-fr.pdf

48.OMS. (2010) Drépanocytose : une stratégie pour la région africaine de l'OMS. [Consulté le 21 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://www.who.int/fr/
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/1727/1/afr_rc60_8_fr%5B1%5D.pdf

49.Orphanet. (2011) La drépanocytose. [Consulté le 10 mai 2016].
Disponible sur:
http://www.who.int/fr/
https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Drepanocytose-FRfrPub125v01.pdf

50.Ouedraogo M. Etude pharmacochimique du macéré aqueux des écorces de racines de Calotropis procera ait. (Asclepiadaceae) utilisé en phytothérapie de la maladie drépanocytaire au Burkina Faso [Thèse d'exercice]. [Burkina Faso]: Université de Ouagadougou; 2001. [Consulté le 8 Mars 2016].
Disponible sur:
http://www.beep.ird.fr/cgi-bin/library.cgi
http://www.beep.ird.fr/collect/uouaga/index/assoc/M08486.dir/M08486.pdf

51.Registre des ostéopathes de France. (2015) Ostéopathie en France. [Consulté le 19 mars 2016].
Disponible sur:
http://www.osteopathie-france.net
http://www.osteopathie.org/historiqueOsteopathie.html

52.Roupret M, Beley S, Traxer O, Kirsch-Noir F, Jouannet P, Jardin A. (2005) Prise en charge du priapisme chez les patients drépanocytaires. [Consulté le 5 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://www.urofrance.org/accueil.html
http://urofrance.org/fileadmin/documents/data/PU/2005/PU-2005-00150392/TEXF-PU-2005-00150392.PDF

53.Société Française d'Ethnopharmacologie. (2016) Fagara zanthoxyloides Lam., Rutaceae. [Consulté le 26 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://www.ethnopharmacologia.org
http://www.ethnopharmacologia.org/recherche-dans-prelude/?plant_id=5880

54.Soins infirmiers. (2008) L'évaluation de la douleur. [Consulté le 26 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://www.soins-infirmiers.com
http://www.soins-infirmiers.com/douleur.php

55.US Census Bureau. (2011) Population Estimates. [Consulté le 22 Juillet 2016].
Disponible sur:
http://www.census.gov/en.html
http://www.census.gov/popest/data/historical/2000s/vintage_2007/index.html

56.Vicaut E, Jouis V, Guéry L. (2011) Les différentes phases en recherche clinique. [Consulté le 12 Avril 2016].
Disponible sur:
http://www.rechercheclinique pariscentre.fr
http://www.rechercheclinique pariscentre.fr/wp-content/uploads/2012/01/PhasesRC-COURS-IRC-TEC-4-nov-2011.pdf

57.Vidal. (2016a) Fiche Vidal du SIKLOS. [Consulté le 12 Avril 2016]. Disponible sur:
https://www.vidal.fr
https://www.vidal.fr/Medicament/siklos-82425.htm

58.Vidal. (2016b) Traitement de la drépanocytose : premiers résultats encourageants d'un essai français de thérapie génique. [Consulté le 5 Juillet 2016].
Disponible sur:
https://www.vidal.fr
https://www.vidal.fr/actualites/18890/traitement_de_la_drepanocytose_premiers_resultats_encourageants_d_un_essai_francais_de_therapie_genique/

59.Woungly Mavian P. Activité antifalcémiante et screening phytochimique de la fraction éthéro-méthanolique de BEAT-SS. [Thèse d'exercice]. [République Démocratique du Congo]: Université de Kinshasa; 2012. [Consulté le 17 août 2016].
Disponible sur:
http://www.memoireonline.com
http://www.memoireonline.com/04/15/9054/m_Activite-antifalcemiante-et-screening-phytochimique-de-la-fraction-ethero-methanolique-de-BEAT7.html#_Toc389685737

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

SOUANNAVONG Daosavanh
Les médecines complémentaires chez les patients drépanocytaires.
Th. D. Pharm., Rouen, 2016, 157 p.

RESUME

La drépanocytose est une maladie génétique à transmission autosomique récessive, fréquemment rencontrée dans les populations d'Afrique subsaharienne. Elle est considérée comme la première maladie génétique en France et dans le monde.

La drépanocytose résulte d'une mutation au niveau du 6ème codon de la chaine de la bêta-globine de l'hémoglobine, avec remplacement d'un acide glutamique par une valine, conduisant à la synthèse d'une hémoglobine S, capable en situation désoxygénée de se polymériser, avec en conséquence formation de drépanocytes (globules rouges en forme de faux). Les drépanocytes vont, en raison de leurs anomalies de forme et de plasticité, être la source de complications aigües vasculaires, dont la plus fréquente est la crise vaso-occlusive, se traduisant par une apparition brutale de douleurs migratrices de forte intensité touchant plus particulièrement les os.
Le syndrome thoracique aigu, les anémies, le priapisme, les risques d'infections bactériennes ainsi que les accidents vasculaires cérébraux sont également rencontrés.
Des complications chroniques en lien avec certaines atteintes organiques sont observées.

Trois types de traitements sont actuellement proposés : les traitements symptomatiques des complications aiguës, les traitements de fond (transfusion sanguine et hydroxyurée (Siklos®)) ainsi que les traitements dits curatifs (allogreffe de moelle osseuse et thérapie génique).

Parallèlement à ces traitements, certaines thérapies complémentaires, dont les plus connues sont l'homéopathie, l'ostéopathie, l'acupuncture, ou le massage thérapeutique, sont utilisées notamment pour leur absence d'effets indésirables ou de toxicité, principalement dans une démarche de prise en charge au long cours.
En ce qui concerne la phytothérapie, plusieurs études démontrent l'intérêt des plantes médicinales africaines, seules (*Fagara zanthoxyloïdes* Lam.) ou en association (trois spécialités à ce jour, au Burkina Faso et au Nigéria : Faca®, Niprisan® et Ciklavit®).

MOTS CLES : drépanocytose – hémoglobine S – crise vaso-occlusive – hydroxyurée – médecines complémentaires – phytothérapie - *Fagara zanthoxyloïdes* – Faca® - Niprisan® - Ciklavit®

JURY

Président : Mr GARGALA Gilles, Maître de conférences des Universités – Praticien hospitalier

Membres : Mme GROULT Marie-Laure, Maître de conférences des Universités
Mme MARCELLIN Stéphanie, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 28 Octobre 2016