

**ETUDE DE L'EFFICACITE ANTIDREPANOCITAIRE
DE GELULES FACA
CHEZ LES ENFANTS EN MILIEU HOSPITALIER
DE OUAGADOUGOU (CHN-YO)**

I.P. GUISSOU * - M. SAWADOGO - A. SAWADOGO *** - A. OUATTARA*****

* Institut de Recherche sur les Substances Naturelles
(IRSN/CNRST)

** Faculté des Sciences de la Santé : FSS/Ouagadougou

*** Centre Hospitalier National Yalgado OUEDRAOGO (CHN-YO)
OUAGADOUGOU

RESUME

Une étude pharmacoclinique comparative entre la dihydroergotoxine (spécialité HYDERGINE^{-R}) d'une part, et l'association poudres de *Fagara zanthoxyloides* et *Calotropis procera* d'autre part a été réalisée chez des enfants en crise drépanocytaire.

La poudre de deux plantes associées sous forme de gélules s'est révélée inhibitrice de la falciformation *in vitro*, et active sur la crise drépanocytaire *in vivo*.

L'Association s'est révélée synergique et il n'a pas été observé d'effets secondaires notables lors des essais.

Le produit végétal a été plus actif *in vitro* que l'HYDERGINE qui s'est avéré par contre plus actif *in vivo*.

Il faut noter que l'HYDERGINE^{-R} est un produit pur administré par I.V. alors que le produit de plantes est une poudre de totum administrée par voie orale.

MOTS CLES

Pharmacopée traditionnelle - Essai clinique -Plantes médicinales - *Fagara Zanthoxyloides* -*Calotropis procera* - Drépanocytose -Anti-drépanocytaire.

I - INTRODUCTION

La drépanocytose, anémie à hématies falciformes (Sickle cells disease) est l'une des hémoglobinoses héréditaires la plus répandue dans le monde avec une importante prévalence.

Dans certaines régions d'Afrique Noire la tare affecte plus de 30% de la population. Au Burkina Faso en 1982, 37,66% de la population était porteuse (Broussal G. et al, 1982).

Les aspects biomoléculaires, physiopathogéniques et cliniques de la maladie sont mieux connus de nos jours. Par contre, la prise en charge, celle thérapeutique en particulier se heurte toujours au caractère génétique (Girot R. 1986).

En effet, la thérapeutique se fait selon un traitement à vie chez le drépanocytaire pour permettre une activité de vie normale. Beaucoup de médicaments utilisés sont à visée symptomatique associés à des mesures préventives (vasodilatateurs, anti-agrégants, agents rhéologiques).

Au Burkina Faso comme dans beaucoup de pays africains, les médicaments disponibles sont importés, les rendant onéreux aux regards du pouvoir d'achat de la majorité de la population.

Le coût moyen d'un traitement hospitalier d'une crise de six jours a été évalué à 60.000 Francs CFA environ (ONDO et al. 1986). Or le caractère héréditaire de la maladie fait que plusieurs enfants d'une même fratrie peuvent être touchés.

La pathologie relève donc de problèmes prioritaires de santé publique, objets de nombreuses recherches pour des solutions acceptables.

C'est dans cette dynamique que la présente étude a été réalisée en équipe pluridisciplinaire et pluri-institutionnelle à l'INRS, le CHN-YO et la Faculté des Sciences de la Santé afin 1) d'évaluer l'activité *in vitro* des produits végétaux (isolés puis associés) sur la falciformation d'érythrocytes drépanocytaires comparativement à celle de l'HYDERGINE ; 2) de comparer d'une part l'efficacité des différents produits végétaux (isolés et associés) à celles de l'HYDERGINE chez des enfants de 5 à 15 ans en crise drépanocytaire ; 3) et d'autre part l'efficience des différents médicaments chez ces mêmes malades.

II - MATERIEL ET METHODE D'ETUDE

1 - Les malades de l'étude

Il s'agit d'enfants de 5 à 15 ans régulièrement suivis dans le service de Pédiatrie du Centre Hospitalier National Yalgado OUEDRAOGO après libre consentement et collaboration des parents.

Parmi eux on dénombre :

* 5 Homozygotes SS qui ont fait l'objet de prélèvements sanguins pour les tests *in vitro* à raison de 5 prélèvements par malade pour correspondre aux différents traitements;

* 45 Homozygotes SS et double hétérozygotes SC qui ont été concernés par une présélection puis répartis en 4 groupes selon un mode d'échantillonnage accidentel pour l'essai clinique.

Chaque enfant devait avoir au moins une crise mensuelle, habiter OUAGADOUGOU. Les crises hémolytiques sévères et les tares associées constituaient des critères d'exclusion.

2 - Les Produits d'étude

- Poudre des écorces de racine de Fagara et de Calotropis isolée et associée ;

- Gélules N°1 de cette poudre (isolée ou associée dans le rapport 1/9) ; le produit préparé à partir du mélange des deux poudres est dénommé FACA.

- HYDERGINE^{-R} injectable (0,3 mg/1 ml).

3 - Méthode d'étude

* L'étude *in vitro* a consisté en la réalisation de Tests d'EMMEL, les prélèvements sanguins étant effectués en présence et en absence (Témoin) des produits d'étude (extraits aqueux) :

. Témoin blanc (n = 5) ; Groupe Fagara (n = 5) ; Groupe Calotropis (n = 5) ;
Témoin référence HYDERGINE (n = 5).

Les lectures ont été faites aux temps T₀ ; T 15mn ; T 30 mn ; T 60 mn ; et T 120 mn.

Le pourcentage de falciformation a été évaluée pour chaque groupe. (n = les mêmes 5 malades prélevés pour les différents groupes de traitements).

* Essai clinique

Quatre (4) groupes de malades ont été constitués selon un tirage au hasard.

Chaque groupe a reçu le produit à J₀ selon un protocole établi. Les posologies de produits végétaux ont été fixées à partir des données traditionnelles jusqu'à J₃.

- Groupe Fagara 20 mg / kg / 24 H en P.O.

- Calotropis 7 mg / kg / 24 H en P.O.

- FACA 5 mg / kg / 24 H en P.O.

- Groupe HYDERGINE (ONDO A et al. 1986) : I.V. directe d'une ampoule pour les enfants de poids supérieur à 15 kg ; 1/2 ampoule pour les enfants de poids inférieur à 15 kg. Suit une perfusion de sérum glucosé 5% à raison de 20 à 50 ml / kg / 24 h sans dépasser un litre avec toutes les 4 heures, une ampoule ou 1/2 ampoule d'Hydergine dans la tubulure du perfuseur selon le poids de l'enfant.

Aucun autre anti-drépanocytaire n'était administré pendant l'essai. En cas de pathologie associée (paludisme ou maladie infectieuse) un médicament approprié était administré.

Une hygiène de vie réglementée selon ONDO et al. a été appliquée à tous les malades de l'étude.

* Suivi clinique pour efficacité sur la crise (Traitement de la crise).

Un suivi clinique de chaque malade est fait de J₀ à J₃ puis jusqu'à rémission complète.

L'efficacité thérapeutique a été évaluée à J₃ selon une cotation de la forme clinique de la crise établie à J₀ :

- Echelle 1 : Plainte du malade classée selon 4 degrés ;

- Echelle 2 : Douleur chez le malade à 4 degrés également.

Le délai d'amendement complet des crises est comparé à celui observé antérieurement chez chaque malade.

Les effets secondaires sont recherchés en questionnant le malade et/ou ses parents sur la tolérance des produits.

Une comparaison entre les différents groupes est faite à l'aide du test "t" de student après une vérification de l'homogénéité intra groupe.

III – RESULTATS

1 – Test d'activité anti-falcémiant *in vitro*

Les extraits aqueux des poudres végétales tout comme l'hydergine ont montré une inhibition de la falciformation comparativement au Blanc Témoin (figure 1).

L'inhibition de la falciformation évolue en fonction du temps de contact et dépend de chaque produit :

– L'inhibition initiale est fonction de chaque produit. 60% de drépanocytes pour FACA contre plus de 80% pour HYDERGINE et pour les Produits végétaux isolés. Calotropis est plus puissant que Fagara.

– A T 120 mn tous les produits conduisent à un taux de drépanocytes inférieur à 60%. Et l'association développe toujours l'action la plus puissante. Le Fagara est ici supérieur à celui de Calotropis.

– On note une réversibilité d'effet surtout importante pour l'HYDERGINE.

– L'augmentation des doses d'extraits végétaux ne produit pas d'effet plus important (figure 2).

2. Essais Pharmaco-cliniques

La répartition des malades est présentée dans le tableau I.

Il y a plus de garçons que de filles. Les homozygotes SS sont plus nombreux. Le poids moyen était de 19,2 kg.

Il a été noté des pathologies associées ; le paludisme et les infections respiratoires occupent le premier et le deuxième rang respectivement (tableau II).

– Lé rémission totale des crises (Tableau III) a été obtenue en une moyenne de :

10 jours pour le groupe Fagara, 14 jours pour le groupe Calotropis, 8 jours pour le groupe Fagara – Calotropis, 6 jours pour le groupe HYDERGINE.

La comparaison statistique a donné les résultats suivants (Tableau V).

HYDERGINE > FACA > FAGARA > CALOTROPIS

Evolution décroissante de l'importance des traitements.

Le traitement FACA s'est avéré quand même supérieure au traitement FAGARA.

Il n'a pas été observé d'effets secondaires moyens ou aigus dans les différents groupes au schéma thérapeutique utilisé. Toutefois, dans le groupe FAGARA, deux cas de malaises généraux accompagnés de gastralgies et nausées ont été notifiés. L'administration post prandiale les a fait disparaître.

Le rapport efficacité sur effets secondaires est en faveur de l'efficacité. (Bonne efficacité de tous les traitements).

Tableau I : Répartition des malades de l'étude

Caractéristiques	Groupes d'étude	Groupe I Fagara	Groupe II Calotropis	Groupe III Fagara +Calotropis	Groupe IV Hydergine	Total	%
Nb de malades		8	8	10	14	40	100
Homozygotes		6	6	5	8	25	62,5
Dble hétérozygotes		2	2	5	6	15	37,5
Age moyen (ans)		9	10	9	10	Moy. 9,5±0,5	-
Poids moyen (kg)		19	18	17	22	Moy. 19 ± 2	-
Sexes :	Féminin	2	2	5	4	13	32,5
	Masculin	6	6	5	10	27	67,5

Tableau II : Répartition des pathologies associées

Pathologies	traitements	Groupe I	Groupe II	Groupe III	Groupe IV	Total et %
Paludisme	Quinine : 20 à 25mg/kg/j x 3j	3	1	2	3	9 soit 42%
Infections respiratoires	Ampicilline et/ou Erythromycine orale 50mg/kg/j x 10j	1	2	2	1	6 soit 28,6%
Salmonelloses	Chloramphénicol oral 50mg/kg/j x 21j Assoc. à ferment	1	2	-	-	3 soit 14,3%
Ostéomyélite débutante	Lincomycine : 50 à 100mg/kg/j Anti-inflammat. Immobilisation	-	-	1	2	3 soit 14,3%
total et %		5/23,8%	5/23,8%	5/23,8%	6/28,6%	21

Tableau III : Durée (jours) de la crise observée sous chaque traitement

Groupes d'étude N° malades	GI Fagara	GII Calotropis	GIII Fagara Calotropis	GIV Hydergine
1	07	8	10	05
2	08	14	12	07
3	10	12	09	08
4	15	15	03	07
5	12	13	11	08
6	09	11	10	05
7	10	20	10	04
8	09	15	08	05
9	-	-	07	06
10	-	-	08	05
11	-	-	-	06
12	-	-	-	07
13	-	-	-	07
14	-	-	-	-
Moyenne X	10 ± 2	13,5 ± 3	8,8 ± 2	6 ± 1
F	NS	NS	NS	NS

Tableau IV : Comparaison statistique des différents traitements

Groupes	GII Calotropis	Groupe III Fagara + Calotropis	Groupe IV Hydergine
Groupe I Fagara	S P < 0,05	NS P = 0,84	S P < 0,001
Groupe II	-	S/P = 0,010	S/P = 0,001
Groupe III		-	S - P < 0,005

S = Différence statistique significative
Significatif

NS = Non

Figure 1 : Courbe de l'effet des différents médicaments en fonction du temps de contact

Pourcentage de drépanocytes

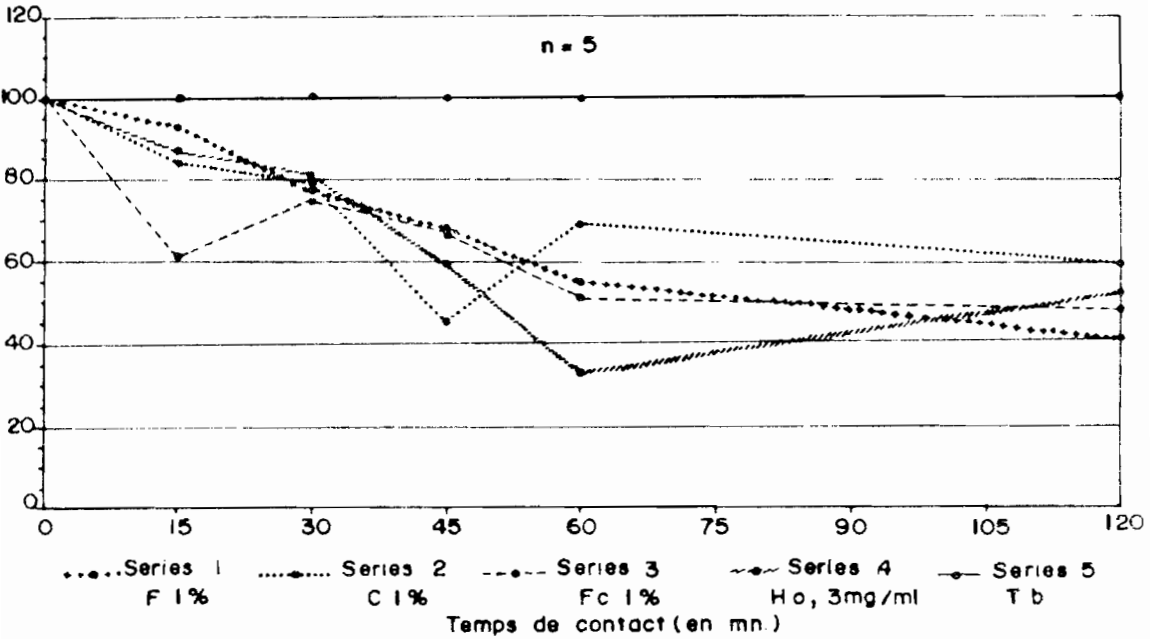
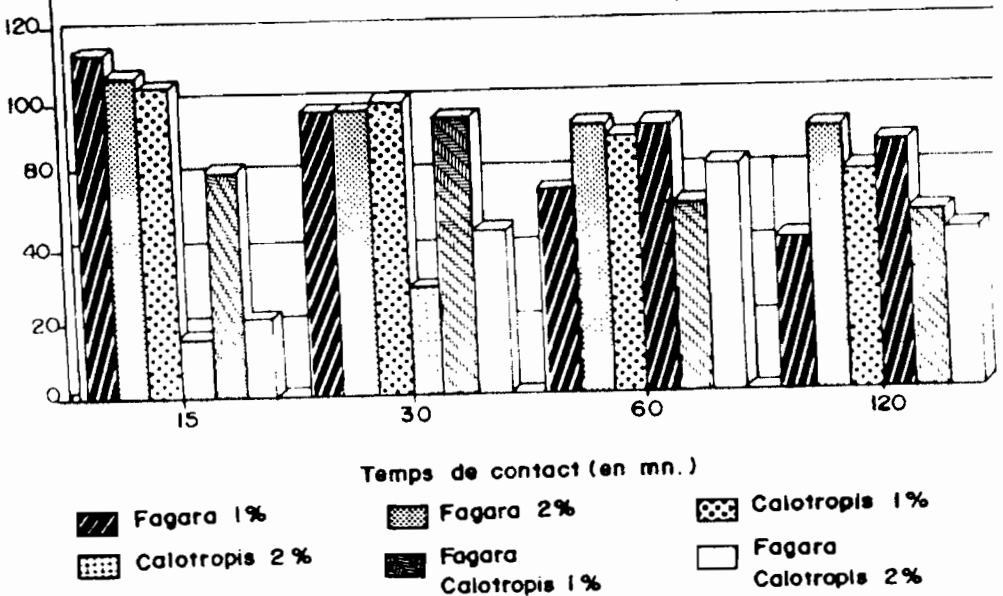


Figure 2 : Taux de drépanocytes en fonction des doses du médicament

Pourcentage de drépanocytes



IV - DISCUSSION - CONCLUSION

L'activité inhibitrice *in vitro* des extraits aqueux des deux plantes sur la falciformation indique objectivement l'utilité des deux plantes. La cinétique d'action montre une synergie d'effet des deux plantes, donc un intérêt de l'association. L'Hydergine agit plus lentement et n'atteint son maximum d'effet qu'au bout d'une heure avec réversibilité plus rapide de l'action comparativement aux plantes.

Nos résultats corroborent ceux d'études antérieures sur le Fagara isolé (SOFOWORA, 1971 ; HONIG et al. 1975 ; MENTZER, 1986; BAKO 1987), mais présentent plus d'intérêts en raison de l'effet synergique (association des deux plantes).

Les résultats cliniques ont montré une efficacité réelle de chaque plante si l'on sait que l'amendement antérieur nécessitait plus d'un mois de prise en charge. Là encore l'effet synergique est retrouvé. Les résultats meilleurs de l'Hydergine doivent être atténués par les résultats comparatifs *in vitro* et par sa présentation (produit pur administré en I.V.L. avec du serum glucosé) qui permet une meilleure biodisponibilité. Les plantes administrées sous forme de poudre totale en gélule par voie orale posent un problème de résorption.

Il y a donc un intérêt certain à exploiter l'association des deux plantes pour le traitement de la crise drépanocytaire dans le contexte social de cette pathologie aux regards de l'expérience clinique de l'Hydergine (CUISINIER et al., 1974 ; BEGUE et al., 1978) et de ses coûts de traitement, et du délai d'amendement complet de la crise comparativement à la prise en charge antérieure de ces malades. Enfin, l'innocuité observée en traitement de courte durée renforce cet intérêt.

Des études chimiques, de toxicité générale aiguë et d'inhibition de la falciformation *in vivo*, compléteront ces premiers résultats pour une procédure de mise sur le marché au Burkina Faso.

LISTE BIBLIOGRAPHIQUE

1 - BAKO R. (1987) - Etude *in vitro* de l'action de Fagara zanthoxyloides Lam. (Rutaceae) sur les érythrocytes drépanocytaires. Thèse de Doctorat en Pharmacie (Diplôme d'Etat) N° 70, Université de DAKAR - SENEGAL ;

2 - BEGUE P., BERTRAND E., BONHOMME J., DAVID M., COULET Y., DIERREDON M. et SANKALE M. (1978) - Action de la dihydro ergotoxine sur la

crise drépanocytaire. Résultats d'une étude multicentrique en double aveugle réalisée en Afrique francophone. La Nouvelle Presse Médicale 7, (28), 2449 - 2452.

3 - BROUSSAL G., NACOULMA O. et SAWADOGO A. (1982) -*Hémoglobinoses et drépanocytose en Haute Volta.* Edition Presses Africaines 86 p.

4 - CUISINIER J. C., DUCLOUK M., LAGARDE B., BARBOTIN M., et DARRACG R. (1974) -*La prévention des crises douloureuses drépanocytaires par l'Hydergine.* Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Lang. XIX, (2) 168 - 172.

5 - GIROT R. Q. (1986) -*Actualité de la drépanocytose.* Arch.Franc. Pediat. 43, (2), 83 - 85.

6 - HONIG G. R., FARNSWORTH N. R., FERENC C. et VIDAL N. (1975)
Evaluation of Fagara anthoxyloides root extract in sickle cell anemia blood in vitro. Lloydia 38, (5), 387 - 389.

7 - MENTZER W. X. (1986) -*A review of clinical trials in sickle cell anemia. In "Approaches to the therapy of sickle cell anemia".* Colloque INSERM 141, 549 pages, 115 - 127.

8 - ONDO A., OKIAS J. P., ONAME-NGUEMA J. P., GASSITA J. N., OLIVEIRA M., OBAME-EDOU Sc. Y., NGUEMA-MVE et MEZUIT J. (1986)
La drépanocytose au GABON. Aspects épidémiologiques, cliniques et sociaux. In "Approaches to the therapy of sickle cell anemia. Colloque INSERM, 141, 549 pages, 547 - 559.

9 - SOFOWORA E. A. and ISSAACS W. A. (1971) -*Reversal of sickling and crenation in erythrocytes by the root extract of Fagara zanthoxyloïdes.* Lloydia, 34, (4), 383 - 385.