

Drépanocytose : Approche Bioclinique, Cibles Biologiques d'Intérêt Thérapeutique et Perspectives

[Sickle Cell Disease: Bioclinical Approach, Biological Targets of Therapeutic Interest and Perspectives]

Colette Masengo Ashande^{1,2}, Koto-Te-Nyiwa Ngbolua^{2,*}, Benjamin Zoawe Gbolo^{1,2}, Clément Inkoto
Liyongo^{1,2}, Robijaona Baholy³, Jeff Iteku Bekomo², Guy Ilumbe Bayeli², Pius T. Mpiana⁴

¹Département de Biologie, Faculté des Sciences, Université de Kinshasa, B.P. 190, Kinshasa XI, République
Démocratique du Congo

²Département des Sciences de l'environnement, Faculté des Sciences, Université de Gbado-Lite, B.P. 111 Gbado-Lite,
Province du Nord-Ubangi, République Démocratique du Congo

³Génie des Procédés et des Systèmes Industriels, Agricoles et Alimentaires, Ecole Supérieure polytechnique
d'Antananarivo, Université d'Antananarivo, B.P. 1500, 101 Antananarivo, Madagascar

⁴Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université de Kinshasa, B.P. 190, Kinshasa XI, République
Démocratique du Congo



Résumé – La Drépanocytose peut être décrite du point de vue biochimique comme la conséquence d'un dysfonctionnement du shunt de pentoses phosphate, la principale voie métabolique impliquée dans la protection des érythrocytes contre les radicaux libres. A cet effet, après la lyse érythrocytaire, l'oxyhémoglobine peut s'auto-oxyder en méthémoglobine en libérant le radical superoxyde qui en présence des protons forme de l'eau oxygénée. Le peroxyde d'hydrogène peut s'engager dans une cascade de réactions d'oxydation notamment en oxydant le Fer (réaction de Fenton) ou l'oxyhémoglobine, etc. L'hémoglobine peut aussi se lier au monoxyde d'azote (NO) dans le milieu extracellulaire plasmatique réduisant la biodisponibilité intravasculaire de ce gaz physiologique tout en provoquant une vasoconstriction. En milieu extracellulaire, cette hémoprotéine peut se lier par sa fonction amine au glucose (fonction aldéhyde) en vue de la formation de l'hémoglobine glyquée (ou base de Schiff) et ainsi créer un état de stress oxydatif généralisé. En outre, la falciformation des hématies et leur destruction au niveau splénique réduisent la capacité fonctionnelle de la rate rendant ainsi le sujet drépanocytaire vulnérable aux infections bactériennes. Au niveau vasculaire, les radicaux libres provoquent une hyperplasie de l'intima par prolifération des cellules musculaires lisses des gros vaisseaux. La présente revue de la littérature consacrée à la drépanocytose a été initiée dans le but de mieux comprendre les bases scientifiques de cette maladie génétique afin de mieux la contrôler au moyen de la thérapeutique disponible. La recherche bioclinique consiste donc à identifier les médicaments ayant les propriétés de s'opposer aux conséquences physiopathologiques de la drépanocytose.

Mots Clés – Hémoglobine S, radicaux libres, hyperplasie, intima, S-nitrosohémoglobine

Abstract – Sickle cell disease can be described biochemically as a consequence of a dysfunction of the pentose phosphate shunt, the main metabolic pathway involved in the protection of erythrocytes against free radicals. To this end, after erythrocyte lysis, oxyhaemoglobin can self-oxidize to methemoglobin by releasing the superoxide radical which in the presence of protons forms hydrogen peroxide. Hydrogen peroxide can engage in a cascade of oxidation reactions, notably by oxidizing iron (Fenton reaction) or oxyhemoglobin, etc. Hemoglobin can also bind to nitric oxide (NO) in the plasma extracellular medium reducing the intravascular bioavailability of this

physiological gas while causing vasoconstriction. In the extracellular medium, this haemoprotein can bind via its amine function to glucose (aldehyde function) to form glycated hemoglobin (or Schiff base) and thus create a state of generalized oxidative stress. In addition, the sickling of red blood cells and their destruction at splenic level reduces the functional capacity of the spleen, making the sickle cell patient vulnerable to bacterial infections. At the vascular level, free radicals cause intimal hyperplasia through the proliferation of smooth muscle cells in large vessels. This literature review on sickle cell disease was initiated with the aim of better understanding the scientific basis of this genetic disease in order to better control it with available therapeutics. Bioclinical research therefore consists of identifying drugs with the properties to counteract the pathophysiological consequences of sickle cell disease.

Keywords – S-Hemoglobin, Free Radicals, Hyperplasia, Intima, S-Nitrosohemoglobin

I. INTRODUCTION

La drépanocytose est à la base d'une série des troubles. Sur le plan génétique, il s'agit d'une transversion de l'adénine et la thymine au niveau du 6ème codon du gène β^S conduisant à la synthèse de l'hémoglobine S (Giro et *al.*, 2003). Sur le plan moléculaire, des facteurs tels que l'hypoxie, l'acidose, la fièvre, l'effort physique et certains médicaments entraînent la polymérisation de l'hémoglobine S en tactoïdes. Au niveau cellulaire, la polymérisation de l'hémoglobine S entraîne des perturbations structurales et fonctionnelles de l'érythrocyte notamment l'inhibition du canal de Gardos, l'élévation du stress oxydatif intra-érythrocytaire, l'expression anormale des sites de fixation des protéines adhésives et accumulation d'immunoglobulines G sur la surface des érythrocytes. En outre, la stimulation leucocytaire favorise au l'expression des protéines pro-adhésives, pro-coagulantes et pro-inflammatoire qui conduisent aux phénomènes de cyto-adhérence, d'inflammation et d'hyper-coagulation. Les plaquettes, en présence de globules rouges falciformés, sécrètent la thrombospondine impliquée dans le pontage hématies falciformes-endothélium vasculaire. Au niveau vasculaire, la drépanocytose se caractérise par la vasoconstriction (causée par la baisse du monoxyde d'azote), la modification de la rhéologie sanguine avec survenue d'un état d'hyperviscosité qui réduit et ralentit la perfusion tissulaire entraînant une fermentation lactique au niveau des organes vitaux (Giro et *al.*, 2003 ; Ngbolua, 2019 ; Ngbolua et *al.*, 2019 a, b ; Ngbolua & Djolu, 2019). Les principales conséquences physiopathologiques étant l'infarctus, la douleur, l'inflammation, la thrombose et l'hypotrophie. Ainsi, l'expression clinique de la drépanocytose se traduit par la falciformation, les réactions inflammatoires, le stress oxydatif, etc. La falciformation entraîne aussi des troubles rhéologiques au niveau des capillaires à l'origine de multiples accidents thrombotiques susceptibles d'entraîner la mort du malade (Wembonyama, 2021). La recherche bioclinique consiste donc à identifier les médicaments ayant les propriétés de s'opposer aux conséquences physiopathologiques de la drépanocytose.

II. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE DE LA DREPANOCYTOSE

La drépanocytose est une maladie génétique liée à la présence de l'hémoglobine S dans le sang. En Hypoxie (pression en oxygène faible), l'hémoglobine S sous sa forme « désoxy » est instable et polymérise en formant un polymère appelé tactoïde qui déforme le globule rouge (c'est la falciformation). Le globule rouge (érythrocyte ou hématie) drépanocytaire passe alors de la forme circulaire biconcave à la forme allongée ou drépanocyte susceptible d'obstruer les petits vaisseaux sanguins (figure 1b) (Ngbolua et *al.*, 2019a).

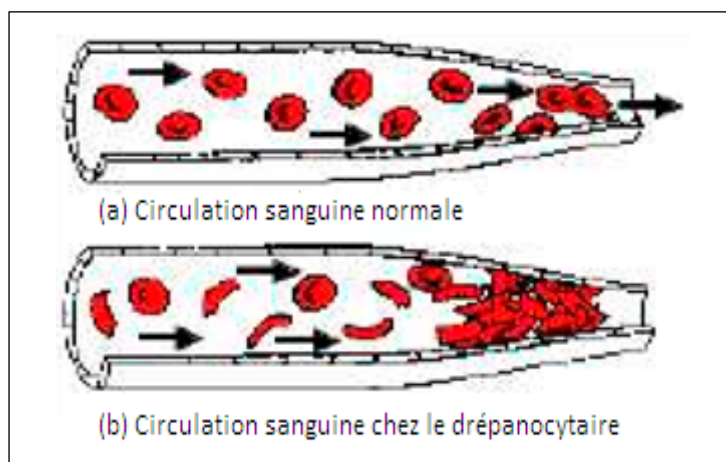


Figure 1 : Circulation sanguine

L'Afrique subsaharienne est la partie du globe la plus touchée avec des régions pouvant atteindre jusqu'à 25% des porteurs du trait drépanocytaire comme c'est d'ailleurs le cas en Afrique Centrale et 15 à 20% en Afrique de l'Ouest (Ngbolua et *al.*, 2019a). En RDC, l'OMS estime que le taux des porteurs AS est de 25 à 30% et que l'incidence annuelle de la forme homozygote SS est autour de 15 sur 1000 naissances. Environ 50.000 nouveau-nés naissent avec la forme homozygote (Ngbolua, 2019 ; Ngbolua et *al.*, 2019 a, b ; Ngbolua & Djolu, 2019).

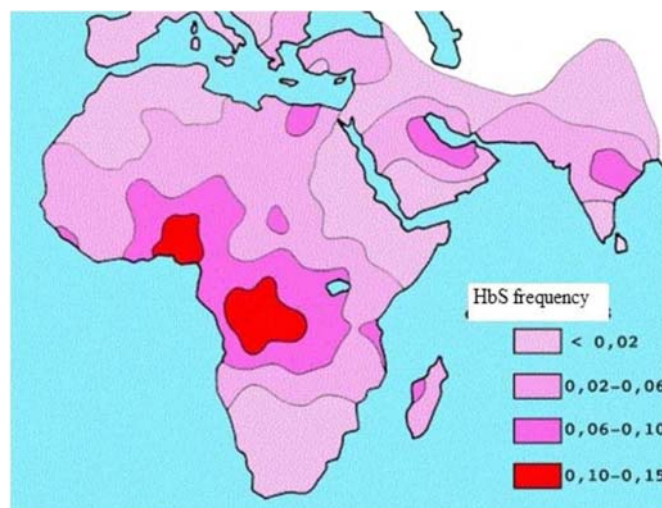


Figure 2 : Distribution géographique de la drépanocytose

III. CONSEQUENCES DE LA FALCIFORMATION

- o Anémie hémolytique (destruction des globules rouges ou hématies ou érythrocytes) ;
- o Obstruction des vaisseaux x sanguins (Thrombose, figure 1b) ;
- o Susceptibilité aux infections bactériennes dues à l'asplénie fonctionnelle. Les drépanocytes sont ainsi reconnus comme des cellules étrangères à l'organisme et sont détruits au niveau splénique (rate) entraînant une augmentation du volume de la rate (splénomégalie) et la perte de la fonction de cet organe (asplénie fonctionnelle).

La conséquence de l'asplénie fonctionnelle est la sensibilité des drépanocytaires aux infections microbiennes (Affaiblissement du système immunitaire des maladies) (Giot et *al.*, 2003).

IV. BASES BIOCHIMIQUES DE LA DREPANOCYTOSE

4.1. Drépanocytose et hémolyse

L'hémolyse peut être due à la polymérisation de l'hémoglobine S (forme T). En effet lors de la glycolyse le 2,3-diphospho-glycerate mutase converti le 1,3-DPG en 2,3-DPG qui diminue l'affinité de Hb pour l'O₂ via le Shunt de Rapoport-Luebering. La destruction des hématies peut aussi être due au défaut/dysfonctionnement du cycle (shunt) des pentoses phosphates (Ngbolua, 2019).

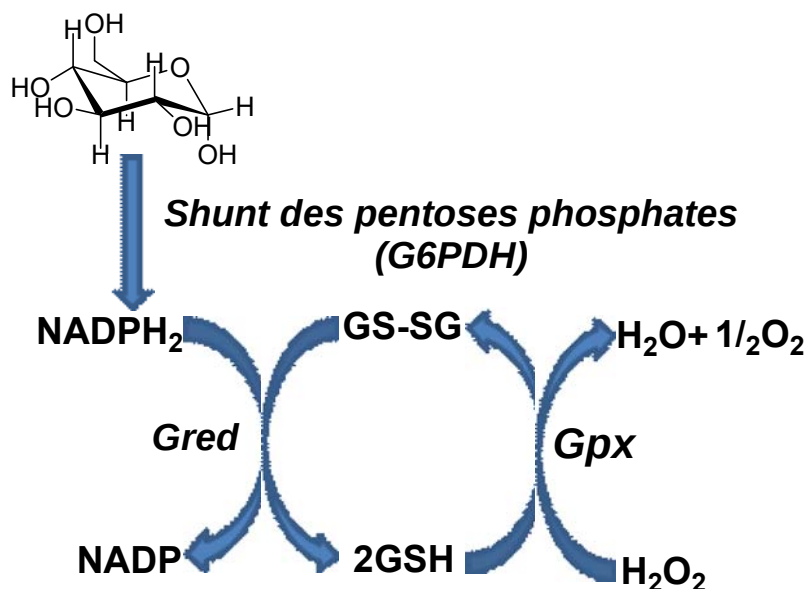


Figure 3 : Schéma simplifié du shunt de pentoses phosphates

Légende : Nicotinamide Adénine Dinucléotide phosphate (NADPH_2 : forme réduite ; NADP : forme oxydée), Glutathion (GSH : forme réduite ; GS-SG : forme oxydée)

La déficience en G6PDH conduit à l'accumulation de l'eau oxygénée (H_2O_2) génératrice des radicaux hydroxyles par scission homolytique. En effet, la déficience en G6PDH bloque l'action de glutathion réductase (Gred) et de glutathion peroxydase (Gpx) par défaut de NADPH_2 (pouvoir réducteur) d'où l'accumulation de H_2O_2 et des radicaux libres (RL) dans les érythrocytes provoquant son hémolyse. L'hémolyse érythrocytaire libère l'oxyhémoglobine qui s'auto-oxyde en méthémoglobine dans le milieu extracellulaire (équation 1). Les radicaux libres (RL) initient des cascades de réactions d'oxydation intracellulaire (Ngbolua, 2019). Dans le milieu extracellulaire plasmatique l'hémoglobine peut réagir avec le monoxyde d'azote (NO), un gaz vasodilatateur, entraînant la diminution de sa pression partielle d'où vasoconstriction ou contraction des vaisseaux sanguins à la base de HTA (Hypertension artérielle). L'oxyferrylhémoglobine et l'hème seraient doués des propriétés pro-oxydantes et pro-inflammatoires. L'inflammation chez le drépanocytaire est due à l'activation du facteur de transcription NF- κ B par deux chimiokines TGF- β 1 (Transforming growth factor beta 1) et MCP-1 (monocyte chemo-attractant protein-1) via les voies de transduction des signaux p38 MAPK et JNK et conduirait à un dysfonctionnement rénal.

Divers agents inflammatoires : (TNF IL-1, prostacyclines) sont souvent augmentés chez les drépanocytaires et un excès de thrombine un état pro-coagulant. Tandis que l'hème résultant de la dégradation de l'oxyferrylHb peut inhiber l'activité des enzymes clés érythrocytaires. Il s'agit notamment de pyruvatekinase et de G6PDH provoquant une détresse énergétique et l'accumulation des radicaux libres (RL) faute de NADPH_2 . Les cascades de réactions d'oxydation qui sont à la base de la production des RL et de la dégradation de l'hémoglobine sont résumées ci-dessous (Ngbolua et al., 2019c ; Rifkind et al., 2015):

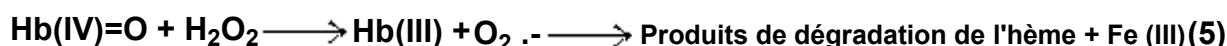
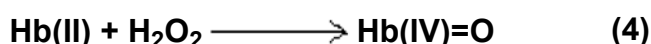
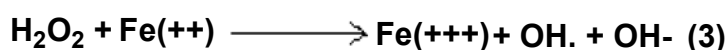
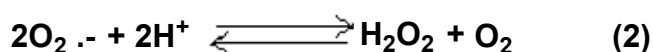


Figure 4 : Etapes de la dégradation de l'hémoglobine et production des RL

4.2.1.. Drépanocytose et cyto-adhérence érythrocytaire

La drépanocytose est une maladie qui se caractérise sur le plan physiologique par un état de stress permanent avec comme conséquence la biosynthèse des catécholamines dont l'épinéphrine (ou adrénaline) qui, en s'attachant sur un récepteur membranaire à sept hélices (récepteur adrénérgique), provoque l'activation de la protéine G et de l'adénylcyclase. Celle-ci catalyse la synthèse d'un messenger second, l'AMP cyclique (AMPC) à partir de l'ATP (Adénosine triphosphate). L'AMPC est nécessaire à l'activation de la voie de transduction des signaux dite protéine kinase AMPC-dépendant (PKA). Cette voie permet aux drépanocytes d'exprimer à leur surface les récepteurs LW (SS RBC adhesion receptor) qui peuvent se lier aux intégrines localisées à la surface des cellules endothéliales et ainsi provoquer la cyto-adhérence. Ainsi, cette hormone de stress contribue à la vaso-occlusion (figure 1b) par l'activation du récepteur érythrocytaire LW via la voie AMPC/PKA (Rahima et al., 2004).

Ceci montre que la drépanocytose est un état physiologique qui se caractérise par une élévation de la concentration plasmatique en AMPC pouvant servir de marqueur biomoléculaire dans le suivi du traitement de cette hémoglobinopathie. En effet, la diminution de la concentration plasmatique en AMPC peut être corrélée à l'amélioration de l'état sanitaire du drépanocytaire. Les biomarqueurs de la peroxydation lipidique tels que le dialdéhyde malonique (MDA), les isoprostanes, les hydroxy-alkénals et les acides urinaires dérivés des 4-hydroxyl-alkénals peuvent servir au suivi du traitement de la drépanocytose. En fin, l'hyperplasie de l'intima peut influencer le débit sanguin dans les vaisseaux en augmentant la résistance vasculaire (viscosité). Grâce à l'échographie Doppler, on peut ainsi évaluer l'impact d'un traitement sur la résistance vasculaire chez les sujets drépanocytaires.

4.2. Bases biophysiques de la drépanocytose

Les bases biophysiques de la drépanocytose sont liées au transport membranaire de l'eau et des ions (potassiques et chlorures). En effet, la polymérisation de l'hémoglobine dans le globule rouge induit sa déformation physique (falciformation) entraînant une déshydratation cellulaire et une augmentation de la membrane aux ions Na^+ , Ca^{++} et K^+ . Deux canaux sont impliqués dans ce phénomène de déshydratation. Il s'agit du Co-transport K-Cl et du canal potassique de Gardos activé par le calcium. La polymérisation est influencée par les facteurs physico-chimiques tels que la température, le pH, la composition ionique, la concentration du 2,3 DPG ainsi que la concentration en Hb S. L'ouverture du canal de Gardos (ou canal $\text{Ca}^{2+}/\text{K}^+$) induit la fuite de potassium vers l'extérieur de la cellule (efflux de K^+), ce qui modifie le contenu ionique intracellulaire et induit par pression osmotique, un mouvement d'eau vers l'extérieur de la cellule (déshydratation cellulaire). Il faut signaler que l'efflux potassique modifie aussi le potentiel membranaire à la base de l'activation du co-transport K-Cl. L'ouverture du canal de Gardos est provoquée par l'augmentation de la de la concentration intracellulaire en ions calciques (surcharge calcique). Ainsi, les drépanocytes sont des cellules denses dont la particularité est d'être déshydratée, riches en calcium ionisé et pauvres en potassium. Le co-transport K-Cl est par contre très sensible à la variation de la concentration du magnésium intra-érythrocytaire. Une augmentation modeste du magnésium inhibe ce co-transport. La concentration en magnésium érythrocytaire est basse dans les globules rouges des patients drépanocytaires, en particulier dans les fractions des globules rouges déshydratés contenant les drépanocytes irréversibles (Giro et al., 2003 ; Ngbolua, 2019).

Des travaux récents indiquent que les activités de la pompe électrogénique Na^+/K^+ (ATPase Na^+/K^+) et de la pompe $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ dépendant qui permet de maintenir l'intégrité de la membrane érythrocytaire grâce aux gradients de concentration et de potentiel électrique qu'elles créent à travers la membrane sont inhibées par la polymérisation de l'hémoglobine S (Kunle et al., 2013).

La baisse notable du rendement bioénergétique de la glycolyse (voie métabolique majeure productrice d'énergie chez l'érythrocyte : inhibition de 6-phosphofructosekinase et de pyruvate kinase) permet d'expliquer en partie le phénomène de vieillissement précoce des érythrocytes drépanocytaires par manque d'énergie (ATP) nécessaire au bon fonctionnement des pompes impliquées dans le transfert actif d'ions au niveau de la membrane érythrocytaire (Ngbolua, 2019).

V. DREPANOCYTOSE ET INFECTIONS MICROBIENNES

La drépanocytose se caractérise par une grande susceptibilité aux infections. Celles-ci peuvent aussi être responsables de déshydratation, d'hypoxie et de fièvre, et donc favoriser l'apparition de crises vaso-occlusives (Giro et al., 2003). Les mécanismes physiopathologiques qui expliquent cette susceptibilité aux infections sont l'asplénie fonctionnelle, une diminution de la capacité d'opsonisation par anomalies des lymphocytes et probablement de la voie alterne du complément (déficience en properdine et en protéine C3B en trainant en défaut de fixation de C3). La sensibilité accrue des drépanocytaires aux bactéries telles que les pneumocoques et les salmonelles s'expliquerait par la présence de l'allèle DQB1*03 du complexe majeur d'histocompatibilité de classe

II chez les malades (allèle de prédisposition génétique aux infections microbiennes) alors que les individus sains possèdent au contraire l'allèle DQB1*15 (Tamouza et al., 2002).

VI. DREPANOCYTOSE ET PALUDISME

La protection conférée aux porteurs sains (hétérozygotes ou porteurs de trait drépanocytaire) par l'Hb S vis-à-vis du *Plasmodium falciparum* (avantage sélectif) s'explique par le fait que chez les porteurs de trait drépanocytaire (hétérozygote AS), la polymérisation de l'Hb S est plus rapide chez les érythrocytes AS infectés que chez les non infectés via entre autre un pH plus acide et une perte importante de K⁺ en situation d'hypoxie, ce qui semble provoquer la mort du parasite.

La relation qui existe entre ces deux événements, notamment la protection qu'assurerait le trait drépanocytaire contre les formes graves du paludisme à *P. falciparum* est liée à la présence de l'hémoglobine S. Ce qui permet de comprendre le rôle du paludisme dans la sélection et le maintien du gène β^S en régions d'endémie palustre.

En effet, en culture *in vitro*, il a été démontré que la croissance plasmodiale est inhibée sur milieu de culture RPMI 1640 contenant les érythrocytes AS lorsque la pression partielle en oxygène (pO₂) < 5 %. En hypoxie, les érythrocytes AS envahis par des jeunes trophozoïtes prendraient la forme en faucille et seraient sièges d'intenses réactions oxydatives génératrices des radicaux libres (RL). Ces RL entraîneraient la peroxydation des lipides membranaires érythrocytaires et conduirait à l'agrégation des protéines membranaires de type "bande 3". Ces antigènes modifiés exprimés à la surface des érythrocytes AS parasités accélèreraient *in vivo* l'acquisition d'auto-anticorps IgG. Le repérage et la destruction des érythrocytes parasités par le système complément et/ou réticulo-endothélial et histiocytaire permettraient de maintenir la parasitémie inférieure au seuil clinique (Ngbolua, 2019).

VII. CIBLES BIOLOGIQUES D'INTERET THERAPEUTIQUE

La principale cible thérapeutique dans la recherche sur les plantes en vue de la prise en charge de la drépanocytose est l'hémoglobine S. Il s'agit ici d'identifier les métabolites secondaires capables d'interférer avec le processus de la polymérisation de l'Hb S en conditions hypoxiques. La deuxième cible est le 2,3 DPG mutase qui est l'enzyme clé du shunt de Rapoport-Luebering, une déviation de la glycolyse. La troisième cible est constituée par les radicaux libres et les réactions oxydatives en cascade qu'ils induisent chez les patients drépanocytaires. En inhibant ces oxydants et les pro-oxydants qu'ils induisent la formation, on améliore l'état sanitaire du drépanocytaire. La quatrième cible thérapeutique est le canal potassique de Gardos dont l'inhibition prévient la déshydratation cellulaire et l'efflux potassique (Ngbolua, 2019 ; Ngbolua et al., 2019 a, b ; Ngbolua & Djolu, 2019). La cinquième cible thérapeutique est la thrombogénèse responsable d'état d'hypercoagulabilité en dehors de toute crise tout comme dans diverses manifestations pathologiques de la drépanocytose telles que les AVC ou CVO (Ramde-Tiendrebeogo et al., 2019). A cet effet, l'activité anticoagulante/antiplaquettaire des plantes médicinales est une approche prometteuse à explorer dans la lutte contre la drépanocytose.

La sixième cible est le gène gamma globine dont la réactivation par modulation épigénétique permettrait d'induire la synthèse de l'hémoglobine fœtale (Hb F), protéine qui interfère avec la polymérisation de l'hémoglobine S (Aliyu et al., 2019).

Les autres cibles thérapeutiques additionnelles sont les agents microbiens responsables de l'ostéomyélite, septicémie, pneumonie chez les drépanocytaires (Giot et al., 2003) et la cyclo-oxygénase et/ou la lipo-oxygénase, les enzymes clés dans la voie métabolique de bioconversion des éicosanoïdes en prostanoïdes et leucotriènes qui sont des agents pro-inflammatoires.

VIII. NOUVELLES PERSPECTIVES DANS LA LUTTE CONTRE LA DREPANOCYTOSE

Du fait que les radicaux libres d'oxygène (RLO) occupent la place centrale dans la physiopathologie de la drépanocytose, il est indispensable d'envisager une nouvelle classe thérapeutique dans la prise en charge de cette hémoglobinopathie, c'est celle notamment des médicaments anti-radicalaires ou antioxydants. Il s'agit des composés capables d'inhiber directement la production des RLO ou qui peuvent limiter leur propagation ou les détruire (Day, 2014). Ils peuvent ainsi agir en réduisant ou dismutant les RLO, en les piégeant sous forme de complexe stable, etc. L'apport nutritionnel en antioxydants permet d'optimiser les processus de défense des cellules lors de stress oxydatif cellulaire (Sohal & Weindruch, 1996).

REFERENCES

- [1] Aliyu M, Aliyu DW, Gilead EF, Babangida S, Hadiza S, Ibrahim M, Ibrahim BA, Habeebah YO, Otaru AA, Hafsat AM, 2019. Sickling-preventive effects of rutin is associated with modulation of deoxygenated haemoglobin, 2,3-bisphosphoglycerate mutase, redox status and alteration of functional chemistry in sickle erythrocytes. *Heliyon* 5 : e01905.

- [2] Day BJ, 2014. Antioxidant therapeutics: Pandora's box. *Free Radical Biology and Medicine*, 66, 58-64.
- [3] Girot R, Begué P, Galacteros F, 2003. La drépanocytose. Editions John LIBBEY Eurotext, Paris : France.
- [4] Kunle OF, Egharevba HO, 2013. Chemical constituents and biological activity of medicinal plants used for the management of sickle cell disease- A review. *Journal of Medicinal Plants Research* 7(48): 3452-3476. DOI: 10.5897/JMPR2013.5333x.
- [5] Ngbolua KN, 2019. Evaluation de l'activité anti-drépanocytaire et antipaludique de quelques taxons végétaux de la République démocratique du Congo et de Madagascar. Editions Universitaires Européennes, Riga: Latvia. ISBN: 978-613-8-46359-7.
- [6] Ngbolua KN, Djolu DR, 2019. Étude pharmaco-biologique de *Sarcocephalus latifolius* (Rubiaceae): Plante anti-drépanocytaire de Tradition en République démocratique du Congo. Editions Universitaires Européennes, Riga: Latvia. ISBN: 978-613-8-46013-8.
- [7] Ngbolua KN, Inkoto C, Masengo AC, 2019a. Criblage phytochimique et biologique de trois taxons végétaux traditionnellement utilisés contre la drépanocytose en République démocratique du Congo. Editions Universitaires Européennes, Riga: Latvia. ISBN: 978-613-8-43234-0.
- [8] Ngbolua KN, Mpiana T, Mudogo V, 2019b. Études chimique et pharmacologique de *Drepanoalpha*: Puissant complément alimentaire anti-drépanocytaire développé en République démocratique du Congo. Editions Universitaires Européennes, Riga: Latvia. ISBN: 978-613-8-46436-5.
- [9] Ngbolua KN, Mpiana PT, Mudogo V, 2019c. Pharmacopée Traditionnelle et Lutte contre la Drépanocytose: Méthodes de sélection et d'évaluation de l'activité des plantes médicinales. Editions Universitaires Européennes, Riga : Latvia. ISBN : 978-613-9-51486-1.
- [10] Rahima Z, Hines PC, De Castro LM, Cartron JP, Parise LV, Marilyn JT, 2004. Epinephrine acts through erythroid signaling pathways to activate sickle cell adhesion to endothelium via LW- α v β 3 interactions. *Blood* 104(12): 3774-3781.
- [11] Ramde-Tiendrebeogo A, Koala M, Ouedraogo G, Ouedraogo N, Kini BF, Chalard P, Guissou IP, 2019. Utilisation des feuilles de *Ficus sycomorus* L. (Moraceae) dans la prévention de l'hypercoagulation chez les drépanocytaires: identification de composés phénoliques potentiellement anticoagulant et antiagrégant plaquettaire. *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 13(2): 824-835.
- [12] Rifkind JP, Mohanty JG, Nagababu E, 2015. The pathophysiology of extracellular hemoglobin associated with enhanced oxidative reactions. *Frontiers in Physiology* 5(500): 1-7. doi: 10.3389/fphys.2014.00500.
- [13] Sohal RS, Weindruch R, 1996. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science* 273(5271): 59-63.
- [14] Tamouza R, Neonato MG, Busson M, Marzais F, Girot R, Elion J, Charron D, 2002. Infectious complications in sickle cell disease are influenced by HLA class II alleles. *Hum Immunol* 63: 194-9.
- [15] Wembonyama SO, 2021. *Moringa oleifera*, une aubaine dans la prise en charge du syndrome drépanocytaire majeur? *Journal of Medicine, Public Health and Policy Research* 1(1):31-35.