



Profil épidémiologique-clinique de la Drépanocytose et Prédiction des propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques des médicaments utilisés dans la prise en charge au Centre de Médecine Mixte et d'Anémie SS (Kinshasa, R.D. Congo)

[Epidemiological-clinical profile of sickle cell disease and prediction of pharmacokinetic and toxicological properties of drugs used in its management at the Mixed Medicine and SS Anemia Center (Kinshasa, DR Congo)]

Colette Masengo Ashande^{1,2}, Koto-Te-Nyiwa Jean-Paul Ngbolua^{1,3*}, Steve Kodondi Dibere⁴, Narcisse B. Basosila¹, Eliane K. Ikanga¹, Delly B. Mbembe^{3,4}, Jason T. Kilembe⁵, Dorothée D. Tshilanda⁵, Damien S.T. Tshibangu^{3,5}, & Pius T. Mpiana^{3,5}

¹Département de Biologie, Faculté des Sciences et Technologies, Université de Kinshasa, Kinshasa, République Démocratique du Congo

²Section Biologie Médicale, Institut Supérieur des Techniques Médicales, Kinshasa, République Démocratique du Congo

³Conseil Scientifique National, Ministère de la Recherche Scientifique et Innovation Technologique, Kinshasa, République Démocratique du Congo

⁴Institut de Recherche en Sciences de la Santé, Ministère de la Recherche Scientifique et Innovation Technologique, Kinshasa, République Démocratique du Congo

⁵Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université de Kinshasa, Kinshasa, République Démocratique du Congo

Résumé

La drépanocytose ou anémie SS est l'hémoglobinopathie la plus répandue au monde et constitue un problème majeur de santé publique en régions d'endémie. La présente étude a pour but de mener une enquête dans un centre spécialisé afin d'évaluer le coût des soins, d'identifier les maladies infectieuses associées à la drépanocytose et les médicaments utilisés pour les combattre et ensuite prédire les propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques de ces médicaments et des phyto-marqueurs contenu dans *Lippia multiflora*, une plante utilisée dans la prise en charge alternative de cette hémoglobinopathie. Il ressort de cette étude que le sexe féminin est plus nombreux que le sexe masculin (54,5% vs 45,5%); la tranche d'âge de 6-15 ans est prédominante (81%) ; les grandes complications notées sont la septicémie (62%) ; les antibiotiques à large spectre d'action sont prescrits à 87,5% tandis que les antipaludéens sont prescrits à 47,0% ; le coût des soins des drépanocytaires est estimé à un montant supérieur à 100 USD (>200.000 CDF) chez 52,5% des malades pour chaque crise ; la prise en charge de la drépanocytose par la médecine traditionnelle associée à la médecine moderne notamment l'association d'extrait des plantes avec les antibiotiques représente un risque d'interaction médicamenteuse pour les patients. Il est donc souhaitable que des études plus approfondies soient menées sur l'activité antibactérienne de *Lippia multiflora* afin de vérifier si cette plante n'est pas douée d'activité intrinsèque vis-à-vis des bactéries associées à la drépanocytose.

Mots clés : Drépanocytose, prise en charge, antibiotiques, antipaludéens, *Lippia multiflora*.

Abstract

Sickle cell disease or SS anaemia is the most common haemoglobinopathy in the world and is a major public health problem in endemic regions. The aim of the present study was to conduct a survey in a specialised centre in order to evaluate the cost of care, to identify the infectious diseases associated with sickle cell disease and the drugs used to combat them and then to predict the pharmacokinetic and toxicological properties of these drugs and of the phyto-markers contained in *Lippia multiflora*, a plant used in the alternative management of this haemoglobinopathy. This study shows that the female sex is more numerous than the male sex (54.5% vs. 45.5%); the 6-15 year age group is predominant (81%); the major complications noted are sepsis (62%); broad-spectrum antibiotics are prescribed for 87.5% while antimalarials are prescribed for 47.0%; the cost of care for sickle cell disease patients is estimated at more than 100 USD (>200.000 CDF) for 52.5% of patients for each crisis; the management of sickle cell disease by traditional medicine combined with modern medicine, particularly the combination of plant extracts with antibiotics, represents a risk of drug interaction for patients. It is therefore desirable that further studies be conducted on the antibacterial activity of *Lippia multiflora* to verify whether this plant is not endowed with intrinsic activity against the bacteria associated with sickle cell disease.

Keywords: Sickle cell disease, management, antibiotics, antimalarials, *Lippia multiflora*.

*Auteur correspondant: Koto-Te-Nyiwa Jean-Paul, (jpngbolua@unikin.ac.cd). Tél. : (+243) 816 879 527

Reçu le 31/01/2024; Révisé le 23/02/2024 ; Accepté le 18/03/2024

<https://doi.org/10.59228/rcst.024.v3.i1.70>

Copyright: ©2024 Masengo et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

1. Introduction

La drépanocytose ou anémie SS est l'hémoglobinopathie la plus répandue au monde et constitue un problème majeur de santé publique en régions d'endémie. L'Afrique est la partie du monde la plus touchée avec une fréquence des porteurs du trait drépanocytaire variable pouvant atteindre 40% en Afrique centrale (Giro et al., 2003 ; Ngbolua, 2019). En République Démocratique du Congo (RDC), environ 2% de la population sont homozygotes SS (Mpiana et al., 2007 ; Mpiana et al., 2013) et la maladie est peu connue de la population ce qui justifie le taux de mortalité élevé dans les milieux à ressources limitées (Masengo et al., 2020 ; Ngbolua & Djolu, 2019, Ngbolua et al., 2019a, b).

Plusieurs options thérapeutiques existent pour lutter contre cette hémoglobinopathie, cependant elles ne donnent pas toutes des résultats satisfaisants. En effet, elles sont soit onéreuses, soit toxiques, et ne sont pas accessibles aux populations à faibles revenus (Kunle et Egharevba, 2013 ; Masengo et al., 2021a). Pour contourner ces difficultés, des nombreuses stratégies alternatives pour la prise en charge de la drépanocytose ont été testées. Ces tentatives recourent en majorité à l'utilisation des plantes médicinales et des médicaments traditionnels améliorés. En effet, plusieurs études ont démontré que, parmi les plantes citées en Médecine Traditionnelle comme pouvant soigner l'anémie SS, un bon nombre a montré une activité anti-falcémiantes in vitro (Mpiana et al., 2007 ; Ngbolua & Djolu, 2019; Ngbolua et al., 2019a, b) et in vivo. Ces plantes médicinales bioactives présentent en outre un certain nombre d'avantages en ce sens qu'elles sont facilement accessibles et peuvent être directement conseillées aux malades en tant qu'alicaments (Mpiana et al., 2016 ; Wembonyama, 2021). C'est le cas notamment de *Lippia multiflora* (thé de Gambie), plante consommée sous forme de tisane pour réduire l'hémolyse chez les drépanocytaires (Masengo et al., 2021b). Cependant, il faut noter que les plantes médicinales peuvent provoquer une interaction de type pharmacocinétique en modifiant l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination du médicament, notamment par des interactions au niveau de la voie des isoenzymes du cytochrome P450 ou de la glycoprotéine P (Navarette & Saussays, 2011).

La présente étude se fonde sur les hypothèses ci-après: La prise en charge de la drépanocytose coûte chère à Kinshasa ; ce qui justifie le recours à la méthode alternative ou traditionnelle. Cette hémoglobinopathie est associée aux pathologies telles que le paludisme et les infections bactériennes; *Lippia multiflora* (plante utilisée pour la prise en charge traditionnelle) contient des métabolites secondaires qui peuvent être à la base des interactions médicamenteuses (inhibition des enzymes du système CYP 450 ou gp-P) en cas d'association avec les médicaments conventionnels utilisés dans la prise en charge notamment les antibiotiques. Ce travail a pour objectifs de (d') (i) identifier et analyser les difficultés de la prise en charge classique de la drépanocytose dans un centre spécialisé à Kinshasa afin de justifier le recours à la phytothérapie ; (ii) identifier les maladies infectieuses associées à la drépanocytose et les médicaments utilisés pour les combattre; (iii) évaluer l'influence des facteurs sociodémographiques tels que l'âge et le sexe sur la prévalence du paludisme et les infections bactériennes chez les drépanocytaires ; (iv) prédire les propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques de ces médicaments et des phyto-marqueurs. L'intérêt du présent travail est évident car en effet, l'identification des maladies infectieuses associées à la drépanocytose ainsi que les médicaments utilisés pour les combattre permettrait d'évaluer le coût de traitement en vue de promouvoir la phytothérapie. Ainsi, la présente étude va permettre de comprendre la structure des relations entre la drépanocytose et les malades en fonction de leur âge et de leur sexe.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Enquête épidémiologique

2.1.1. Nature, cadre et période d'étude

La présente étude est descriptive et porte sur 200 cas de drépanocytose majeur SS; colligés durant 10 mois allant de Septembre 2020 à Juin 2021. Elle s'est déroulée à Kinshasa au Centre de Médecine Mixte et d'Anémie SS, Yolo-Sud (fig.1).

Il en ressort que le premier signe d'appel de la maladie survient après un an (56% vs 44%) ; parmi les signes lors de la première crise, le syndrome pied-main représente 53% des cas, la pâleur avec ictère (39%), les infections persistantes (40,5%) et les crises douloureuses (82%). Les grandes complications notées sont la septicémie (62%) ; l'ostéomyélite (17%) ; la salmonellose (9%) ; la séquestration splénique (36%) ; l'anémie sévère (38%) et le paludisme (44%). L'analyse statistique révèle que les paramètres sociodémographiques tels que le sexe et l'âge n'ont pas de lien avec les complications observées ($p > 0,05$).

Tableau 1. Eléments cliniques à l'admission et prise en charge

Paramètres/variables d'intérêt	Effectif	Pourcentage
1. Manifestation de la première crise (MPC)		
<1an	88	44,0
>1an	112	56,0
Total	200	100,0
2. Syndrome pied-main (SPM)		
Non	94	47,0
Oui	106	53,0
Total	200	100,0
3. Pâleur avec ictère (PI)		
Non	122	61,0
Oui	78	39,0
Total	200	100,0
4. Infection persistante (IP)		
Non	119	59,5
Oui	81	40,5
Total	200	100,0
5. Crise douloureuse (CD)		
Non	36	18,0
Oui	164	82,0
Total	200	100,0
6. Septicémie		
Non	76	38,0
Oui	124	62,0
Total	200	100,0
7. Salmonellose		
Non	182	91,0
Oui	18	9,0
Total	200	100,0
8. Ostéomyélite		
Non	166	83,0
Oui	34	17,0
Total	200	100,0
9. Paludisme		
Non	124	62,0
Oui	76	38,0
Total	200	100,0
10. Anémie sévère (AS)		
Non	124	62,0
Oui	76	38,0
Total	200	100,0
11. Séquestration splénique (SS)		
Non	128	64,0
Oui	72	36,0
Total	200	100,0
12. Antibiotiques à large spectre (ATB)		
Non	25	12,5
Oui	175	87,5
Total	200	100,0
13. Traitement antipaludique (AP)		
Non	106	53,0
Oui	94	47,0
Total	200	100,0
14. Cout moyen des soins par crise (Coût\$)		
<100\$	95	47,5
>100\$	105	52,5
Total	200	100,0

Cependant, seul le genre (sexe) a montré un lien avec le paludisme ($\chi^2 : 4,056$; ddl : 1, $p = 0,044$). L'estimation du risque indique à cet effet un odds ratio de 0,559 pour un intervalle de confiance à 95% de 0,316 (minimum)-0,987 (maximum). Les mesures asymétriques donnent une signification approximée de 0,044 (Kappa). Le sexe féminin est plus affecté par le paludisme que le sexe masculin (soit 55 cas contre 33 cas). Les antibiotiques à large spectre d'action sont prescrits à 87,5% tandis que les antipaludéens sont prescrits à 47,0%. Le coût des soins des drépanocytaires est estimé à un montant supérieur à 100 USD (>200.000 CDF) chez 52,5% des patients pour chaque crise. Pour une population à faible revenu, cette difficulté peut être contournée en recourant à la thérapie alternative. Celle-ci est basée sur l'utilisation des plantes médicinales à propriétés anti-drépanocytaires intrinsèques, antipaludiques et/ou antibactériennes (Mpiana et al., 2007 ; Ngbolua & Djolu, 2019 ; Ngbolua et al., 2019a, b ; Ngbolua, 2019). La figure 4 donne l'analyse en composante multiple.

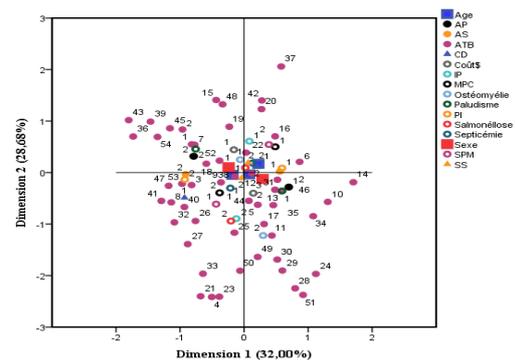


Figure 4. Analyse en composantes multiples

La dispersion des points représentant les antibiotiques (ATB : figure 4) montre que tous les patients présentent un trait commun à savoir qu'ils ont reçu un traitement systématique aux antibiotiques à large spectre d'action comme l'indique la figure 5. On peut ainsi noter que la pâleur avec ictère (PI) est associée à l'anémie sévère (AS) tandis que le syndrome pied-main (SPM) est corrélé à l'infection persistante (IP). En outre, on peut noter que la prescription des antipaludéens est fortement corrélée aux cas de paludisme et de l'anémie sévère chez les patients.

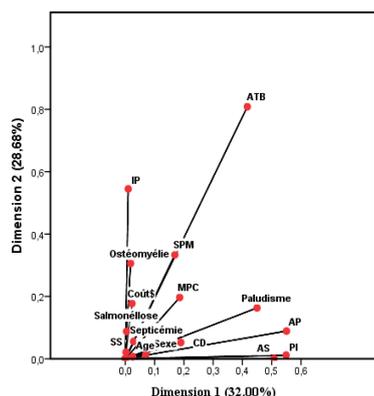


Figure 5. Mesures de discrimination

L'analyse en composantes multiples fait ainsi ressortir les groupes de malades suivants: le premier axe factoriel regroupe ceux qui développent une pâleur avec ictère (PI), le paludisme, l'anémie sévère (AS) et la séquestration splénique (SS) qui sont soignés par les antipaludéens (AP). Le deuxième plan factoriel ; des malades qui développent le syndrome pied-main (SPM), les infections persistantes (IP) et les ostéomyélites et qui sont soignés par les antibiotiques (ATB). Les deux axes expliquent à eux seuls 60,66% de la variance (32,00% vs 28,66%) avec une valeur moyenne de coefficient de Alpha Cronbach égale à 0,715.

La classification hiérarchique ascendante de prescription d'antibiotiques utilisés dans la prise en charge de la drépanocytose au Centre de Médecine Mixte et d'Anémie SS met en évidence cinq catégories de prescription d'antibiotiques (figure 6) :

- Catégorie 1** (Amikacin & augmentin ; Amikacin & cefotaxime ; Amikacin & cetafor ; Amikacin & ciprofloxacine ; Amikacin & flagyl ; Amoxiciline ; Cefaz ; Cefaz & ciprofloxacine ; Cefotaxime ; Cefotaxime & gentamicine ; Ceftriaxone ; Ceftriaxone & gentamicine ; 15:Cetafor & ciprofloxacine ; Cetafor & lincocin ; Cifin ; Cifin & augmentin ; Cifin & cetafor ; Cifin & flagyl ; Cifin & trixon ; Ciprofloxacine ; Ciprofloxacine & augmentin ; Ciprofloxacine & ceftriaxone ; Cipronat ; Cipronat & augmntin ; Cipronat & cetafor ; Citrine & gentamicine ; Claforon ; Gentamicyne ; Linconcin ; Lincocin & cifin ; Metronidazole & penicilline ; Moxyclav; Oroken; Peni-V; Piptaz; Rocephine & amikacin ; Rocephine & ciprofloxacine ; Rocephine & clindamycine ; Rocephine & gentamicine ; Tazex ; Trixon & ciprofloxacine ; Trixon & gentamicine) ;
- Catégorie 2** (Augmentin) ;
- Catégorie 3** (Cetafor) ;
- Catégorie 4** (Rocephine) et
- Catégorie 5** (Trixon).

Il est bien établi qu'à cause de l'asplénie fonctionnelle, les sujets drépanocytaires sont soumis à une infection microbienne permanente qui entretient chez eux un état inflammatoire conduisant à un usage intempestif d'anti-inflammatoires et d'antibiotiques. A cet effet, l'évaluation du profil de résistance aux antibiotiques des souches pathogènes dans la population drépanocyttaire permettrait d'optimiser l'utilisation de ces antibiotiques en vue d'une meilleure prise en charge de ces malades.

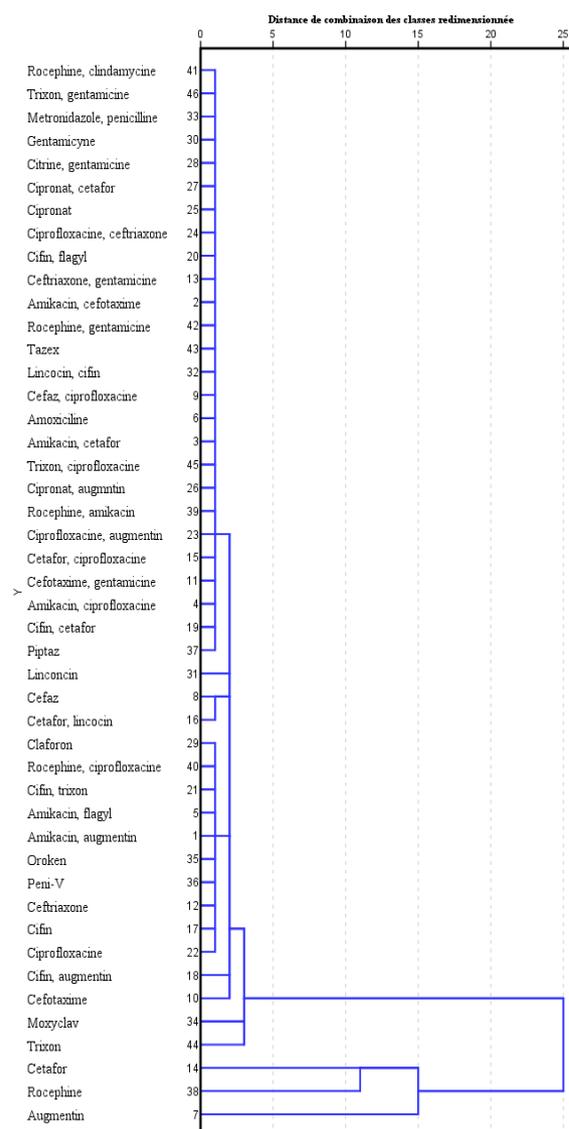


Figure 6. Classification hiérarchique ascendante de prescription d'antibiotiques utilisés dans la prise en charge de la drépanocytose au Centre de Médecine Mixte et d'Anémie SS

Le [tableau 2](#) donne le profil pharmacocinétique de quelques antibiotiques utilisés dans la prise en charge de la drépanocytose à Kinshasa.

Le profil pharmacocinétique et toxicologique des antibiotiques couramment utilisés dans la prise en charge des infections bactériennes chez les drépanocytaires ([tableau 2](#)) montre que les antibiotiques (ATB) prescrits sont hépatotoxiques (sauf la gentamycine).

Tableau 2. Profil pharmacocinétique de 14 antibiotiques utilisés dans la prise en charge de la drépanocytose à Kinshasa

Paramètres ADMET		Antibiotiques													
		Amoxicillin	Augmentin	PeniV	Moxiclave	Ceftriaxone	Claforan	Rocephine	Cefotaxime	Cefaz	Piptaz	Amikacin	Gentamycine	Lineocin	Cifin
Absorption	Water solubility	-2.592	-0.944	-2.417	-1.304	-2.835	-2.583	-2.835	-2.583	-2.815	-2.829	-0.871	-2.843	-1.799	-2.968
	Caco2 permeability	0.229	0.346	0.526	0.526	-0.646	-0.543	-0.646	-0.543	-0.472	-0.214	-0.348	0.979	0.01	0.412
	Intestinal absorption (human)	40.075	64.103	45.522	59.393	28.877	32.713	28.877	32.713	41.281	28.333	0	19.161	34.119	95.279
	Skin Permeability	-2.735	-2.735	-2.735	-2.735	-2.735	-2.735	-2.735	-2.735	-2.735	-2.735	-2.735	-2.735	-3.065	-2.831
	P-glycoprotein substrate	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
	P-glycoprotein I inhibitor	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	P-glycoprotein II inhibitor	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Distribution	VDs (human)	-1.201	-0.688	-1.989	-1.252	-2.076	-1.969	-2.076	-1.969	-2.226	-2.057	-1.161	-1.313	-0.176	0.319
	Fraction unbound (human)	0.606	0.77	0.318	0.711	0.242	0.546	0.242	0.546	0.249	0.367	0.712	0.744	0.773	0.44
	BBB permeability	-1.246	-0.604	-1.092	-0.705	-2.074	-1.797	-2.074	-1.797	-2.193	-1.511	-1.937	-0.851	-0.904	-0.724
	CNS permeability	-3.607	-3.167	-3.179	-3.216	-4.587	-3.964	-4.587	-3.964	-3.917	-3.76	-7.818	-4.093	-4.445	-3.024
Metabolism	CYP2D6 substrate	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	CYP3A4 substrate	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes
	CYP1A2 inhibitor	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	CYP2C19 inhibitor	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	CYP2C9 inhibitor	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	CYP2D6 inhibitor	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	CYP3A4 inhibitor	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Excretion	Total Clearance	0.442	0.545	0.091	0.533	-0.193	0.161	-0.193	0.161	0.015	0.076	0.394	0.708	0.693	0.502
	Renal OCT2 substrate	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Toxicity	AMES toxicity	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes
	Max. tolerated dose (human)	1.04	1.534	0.751	1.35	1.489	1.625	1.489	1.625	1.244	0.96	1.11	0.188	1.259	-0.157
	hERG I inhibitor	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	hERG II inhibitor	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No
	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	1.77	1.441	2.037	1.546	2.352	2.145	2.352	2.145	1.828	2.149	2.663	2.559	2.593	2.248
	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	2.638	2.167	2.81	2.751	2.269	2.109	2.269	2.109	3.009	2.81	5.724	2.763	3.405	1.615
	Hepatotoxicity	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
	Skin Sensitisation	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	T Pyriformis toxicity	0.285	0.273	0.285	0.285	0.285	0.285	0.285	0.285	0.285	0.285	0.285	0.285	0.285	0.438
	Minnow toxicity	4.065	3.766	3.884	3.966	4.976	4.835	4.976	4.835	3.337	5.136	11.087	6.242	3.463	1.013

L'Amikacine peut être cardiotoxique chez les malades tandis que le cifin est potentiellement mutagène. Aucun ATB prescrit n'est inhibiteur de la glycoprotéine P (gp-p) une protéine transmembranaire qui limite l'absorption des composés xénobiotiques à partir du tractus gastro-intestinal en favorisant leur élimination dans l'urine et la bile. Ainsi, seuls trois ATB (Augmentin, Moxiclave, et Lincocin) ne sont pas substrats ou la gp-p. Le cifin est l' ATB qui présente le meilleur taux d'absorption intestinal (95,28%) suivi respectivement de l' augmentin (64,10%), Moxiclave (59,39%), pénicilline V (45,52%), cefaz (41,28%), Amoxicilline (40,07%), Lincocin (34,12%), Claforan et cefotaxime (32,71%), Rocephine (28,88%), piptaz (28,33%), et Gentamycine (19,16%). Cependant, le taux d'absorption intestinal de Amikacin est nul. Aucun de ces 14 ATB n'est éliminé via le Transporteur des cations organiques OCT2 au niveau rénal. L'étude a aussi montré que l'Amoxicilline peut être métabolisé le CYP2D6 tandis que le cifin peut être métabolisé par le CYP3A4 au niveau hépatique. Ainsi, l'association de ces ATB avec les inhibiteurs et/ou substrats de ces enzymes peut provoquer des graves interactions médicamenteuses néfastes pour la santé. En effet, CYP3A4 et CYP2D6 interviennent dans le métabolisme de 50-90% des médicaments. Notons aussi que des interactions entre les recettes traditionnelles et les médicaments pris en parallèle sont également possibles car certains composés chimiques présents dans les phytomédicaments peuvent modifier la fonction et/ou l'expression des enzymes impliquées dans le métabolisme médicamenteux.

Le [tableau 3](#) donne le profil pharmacocinétique et toxicologique des métabolites secondaires isolés de *Lippia multiflora*, une plante médicinale anti-drépanocytaire.

Le [tableau 3](#) donne les propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques (ADMET) des ligands sélectionnés. Il en ressort que ces composés ne sont ni mutagènes, cardiotoxiques et hépatotoxiques. Cependant, six de 10 composés peuvent provoquer la dermato-toxicité. Il s'agit de Thymol, Nerol, Linalool, Géraniol, Aterpineol et 1.8-Cineole l'expression clinique de cette dermato-toxicité dépend de la teneur de la plante (*Lippia multiflora*) en ces métabolites secondaires. On peut aussi noter que ces mêmes composés possèdent une

faible perméabilité cutanée par rapport à la norme. De ces 10 composés, seul Zitosterin est moins soluble. Trois composés (verbascoside, Luteolin et Thymol) ont un coefficient de perméabilité membranaire faible ; Cependant seul le verbascoside montre un taux d'absorption intestinale faible. Quatre composés (verbascoside, Luteolin, Arterpineol et 1.8-Cineole) sont des substrats de l'ATPase gp-P ; Cependant son activité peut être inhibée par le cycloeucaenol ou Zitostérin augmentant ainsi la biodisponibilité de quatre composés précités. On peut aussi noter que le cycloeucaenol et le Zitosterin ne se lient pas aux protéines plasmatiques. Ces deux métabolites secondaires peuvent être métabolisés au niveau de foie (substrats de CYP3A4). L'activité de CYP3A4 peut être inhibée par Luteolin, présent aussi dans *Lippia multiflora*, ce qui peut perturber de la cinétique de cycloeucaenol et de Zitosterin à l'origine des interactions médicamenteuses dues à leur non métabolisation. Ce phénomène serait à la base des effets indésirables observés chez certains consommateurs de *Lippia multiflora*. Nos résultats indiquent aussi que le volume de distribution des composés sélectionnés est élevé et se situe dans la limite supérieure des valeurs de référence (VPss »- 0.15). On peut ainsi constater que la prise en charge de la drépanocytose par la médecine traditionnelle associée à la médecine moderne notamment l'association d'extrait des plantes avec les antibiotiques présente un risque d'interaction médicamenteuse pour les patients.

Le profil épidémiologique, clinique et la résistance aux antibiotiques (ATB) chez les sujets drépanocytaires en Afrique varient en fonction de plusieurs facteurs tels que l'âge, le sexe, l'état nutritionnel et les antécédents médicaux ([Alain et al., 2022](#); [Mashako et al., 2019](#)). L'anémie drépanocytaire est une maladie génétique courante dans cette région du monde où le paludisme est endémique et elle se maintient par l'avantage sélectif qu'elle confère aux sujets hétérozygotes AS ([Labie, 2012](#)). Les symptômes de la drépanocytose peuvent inclure une douleur intense, une anémie, une fièvre, une fatigue, une augmentation de la susceptibilité aux infections et une insuffisance d'organes ([Giro et al., 2003](#)). En raison de la nature immuno-déprimante de la drépanocytose (asplénie fonctionnelle), les patients peuvent être plus susceptibles aux infections bactériennes, virales et fongiques. Les infections

Tableau 3. Profil pharmacocinétique et toxicologique des métabolites secondaires isolés de *Lippia multiflora*, une plante médicinale anti-drépanocytaire

Paramètres ADMET	Composés contenus dans <i>Lippia multiflora</i>									
	Zitosterin	Verbascoside	Thymol	Nerol	Luteolin	Linalool	Geraniale	cycloeucaenol	Aterpineol	18-Cineole
Water solubility	-6.848	-2.928	-2.421	-2.838	-3.028	-2.292	-3.326	-5.645	-2.039	-2.545
Caco2 permeability	1.198	-1.218	0.868	1.495	0.749	1.402	1.521	1.198	1.489	1.388
Intestinal absorption (human)	94.639	11.545	93.025	93.008	81.128	93.649	95.996	94.653	94.183	96.533
Skin Permeability	-2.791	-2.735	-1.738	-1.54	-2.74	-1.557	-2.436	-2.735	-2.418	-2.415
P-glycoprotein substrate	No	Yes	No	No	Yes	No	No	No	Yes	Yes
P-glycoprotein I inhibitor	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No
BBB permeability	0.797	-2.604	0.341	0.61	-1.214	0.608	0.641	0.838	0.305	0.368
Renal OCT2 substrate	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
AMES toxicity	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Max. tolerated dose (human)	-0.611	0.69	0.814	0.719	0.8	0.859	0.737	-0.449	0.886	0.579
hERG I inhibitor	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Hepatotoxicity	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Skin Sensitisation	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes

bactériennes sont particulièrement courantes chez ces patients, en particulier les infections à streptocoques et à staphylocoques (Diagne et al., 2003 ; Labie & Elion, 2014).

La résistance aux antibiotiques est également un problème de santé publique dans cette région du monde, en raison de l'utilisation excessive et inappropriée d'antibiotiques (Dosso et al., 2000). Cette pharmaco-résistance peut, à cet effet, rendre les infections plus difficiles à traiter et augmenter le risque de complications et de décès chez les sujets drépanocytaires. En effet, le phénomène d'adaptation des parasites infectieux (bactéries pathogènes notamment le pneumocoque) à l'environnement notamment à la pression exercée par l'utilisation des antibiotiques est bien établi et constitue un défi majeur pour la chimiothérapie/prophylaxie puisque la bactérie est confrontée à un environnement hostile et doit s'adapter afin de co-évoluer avec l'hôte drépanocytaire (Labie & Elion, 2014 ; Mitchell & Mitchell, 2014 ; Carter et al., 2014).

Il est important de mettre en place des programmes de prévention et de traitement de la drépanocytose, notamment en offrant un dépistage précoce, une éducation et un soutien aux patients et à leur famille, ainsi qu'en veillant à ce que les patients aient accès à des antibiotiques efficaces selon les règles de l'art, c'est-à-dire que leur prescription doit être fondé sur les résultats d'antibiogramme. Il est également conseiller aux malades de ne pas associer les ATB aux extraits des plantes afin de prévenir le risque d'interactions médicamenteuses. Une étude bioclinique sur les plantes alimentaires anti-drépanocytaires comme thérapie alternative doit être menée in vivo afin de développer un candidat aliment fonctionnel pour le traitement symptomatique des

crises drépanocytaires et ainsi limiter le recours excessif aux ATB.

4. Conclusion et Suggestions

La présente étude avait pour but de mener une enquête dans un centre spécialisé afin d'évaluer le coût des soins, d'identifier les maladies infectieuses associées à la drépanocytose et les médicaments utilisés pour les combattre et ensuite prédire les propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques de ces médicaments et des phyto-marqueurs contenu dans *Lippia multiflora*.

Il ressort de cette étude que:

- Le sexe féminin est plus nombreux que le sexe masculin;
- La tranche d'âge de 6-15 ans est prédominante;
- Les grandes complications notées sont la septicémie;
- Les antibiotiques à large spectre d'action sont plus prescrits que les antipaludéens;
- Le coût des soins des drépanocytaires est estimé à un montant supérieur à 100 USD chez la majorité des malades pour chaque crise;
- La prise en charge de la drépanocytose par la médecine traditionnelle associée à la médecine moderne notamment l'association d'extrait des plantes avec les antibiotiques représente un risque d'interaction médicamenteuse pour les patients.

Il est donc souhaitable que des études plus approfondies soient menées sur l'activité antibactérienne de *Lippia multiflora* afin de vérifier si cette plante n'est pas douée d'activité intrinsèque vis-à-vis des bactéries associées à la drépanocytose.

Références bibliographiques

- Alain, F., Rahariniainaso, A.A., Rakotondratsara, M.A., Betombo, F., Ramanarivo, N.M., Andrianarimanana, D., Rabesandratana, H.N., Rabenandrianina, T.T.H., & Rakoto, A. O. (2022). Étude épidémiologique-clinique de la drépanocytose chez l'enfant au service de pédiatrie du Centre Hospitalier Universitaire MAHAJANGA. *Revue Malgache de Pédiatrie*, 5(2), 98-105.
- Carter, R., Wolf, J., van Opijnen, T., Muller, M., Obert, C., Burnham, C., Mann, B., Li, Y., Hayden, R.T., Pestina, T., Persons, D., Camilli, A., Flynn, P.M., Tuomanen, E.I., Rosch, J.W. (2014). Genomic analyses of pneumococci from children with sickle cell disease expose host-specific bacterial adaptations and deficits in current interventions. *Cell Host Microbe* 15(5), 587-599. doi: 10.1016/j.chom.2014.04.005.
- Diagne, I., Diagne-Gueye, N.D., Signate-Sy, H., Camara, B., Lopez-Sall, P., Diack-Mbaye, A., Sarr, M., Ba, M., Sow, H.D., & Kuakuvi, N. (2003). Management of children with sickle cell disease in Africa: experience in a cohort of children at the Royal Albert Hospital in Dakar. *Médecine Tropicale*, 63(4-5), 513-520.
- Dosso, M., Bissagnene, E., Coulibaly, M., Kette, P., N'Douba, A., Guessenn, N., Diaha, H., Bouzid, S.A., Akoua, K., & M'Bengue, A. (2000). Gnagne Adou, K. Fofana, A. Kadio, Résistances acquises et prescriptions d'antibiotiques en Afrique: quelles adéquations? *Médecine et Maladies Infectieuses*, 30(3), s197-s204. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(00\)89090-3](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(00)89090-3).
- Giro, R., Begué, P., & Galacteros, F. (2003). *La drépanocytose*. Paris, Editions John LIBBEY Eurotext.
- Kambale, J.K., Ngbolua, K.N., Mpiana, P.T., Mudogo V., Tshibangu, D.S.T., Wumba, D.M.R., Mvumbi, L.G., Kalala, L.R., Mesia, K.G., & Ekutsu, E. (2013). Evaluation in vitro de l'activité antifalcémiant et effet antioxydant des extraits d'Uapaca heudelotii Baill. *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, 7(2), 523-534.
- Kunle, O.F., & Egharevba, H.O. (2013). Chemical constituents and biological activity of medicinal plants used for the management of sickle cell disease - A review, *J Med Plants Res.*, 7(48), 3452-3476.
- Labie, D. (2010). Les relations complexes entre hémoglobinopathies et paludisme. *Médecine/Science* (Paris) 26: 685-687. <https://doi.org/10.1051/medsci/2010268-9685>.
- Labie, D., & Elion, J. (2014). Chez les drépanocytaires, le pneumocoque se joue de la prévention et s'adapte à la maladie : Conséquences vaccinales. *Médecine/Science (Paris)* 30, 946-948. <https://doi.org/10.1051/medsci/20143011005>.
- Masengo, A.C., Bongo, G.N., Robijaona, B., Ilumbe, G.B., Ngbolua, K .N., & Mpiana, P.T. (2021a). Étude ethnobotanique quantitative et valeur socioculturelle de *Lippia Multiflora* Moldenke (Verbenaceae) à Kinshasa, République Démocratique du Congo. *Rev. Mar. Sci. Agron. Vét.*, 9(1), 93-101.
- Masengo, A.C., Djolu, D.R., Kumbali, N.G., Pangodi, A., Motuta, A.C., Baholy, R.R., Mpiana, P.T., Mudogo, V., & Ngbolua, K.N. (2020). Profil épidémiologique et clinique du Paludisme et de la drépanocytose à l'hôpital général de référence de Gbado-lite (Nord-Ubangi) en République Démocratique du Congo. *International Journal of Applied Research*, 6(2), 240-246.
- Masengo, A.C., Ngbolua, K.N., Gbolo, Z.B., Inkoto, L.C, Baholy, R., Iteku, B.J, Ilumbe, B.G., & Mpiana, P.T. (2021b). Drépanocytose: Approche Bioclinique, Cibles Biologiques d'Intérêt Thérapeutique et Perspectives. *International Journal of Progressive Sciences and Technologies*, 28(2), 539-545.
- Mashako, M.R., Bitwe, R.M., Nsibu, C.N., & Mashako, Y.K. (2019). Profil épidémiologique et clinique de la drépanocytose à l'hôpital provincial du Nord-Kivu. *Revue Malgache de Pédiatrie*, 2(2), 62-69.
- Mitchell, T.J., & Mitchell, A.M. (2014). Pneumococcus adapts to the sickle cell host. *Cell Host Microbe*, 15, 521-523. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.04.013>.
- Mpiana, P.T., Kimbadi, B.L., Ombeni, A.M., Ngbolua, K.N., Tshibangu, D.S.T., Tshilanda, D.D., Wimba, L., , Mushagalusa, F., & Muyisa, S. (2013). In vitro inhibitory effects and anti-sickle erythrocytes haemolysis of *Dicliptera colorata* C.B. Clarke, *Euphorbia hirta* L. and *Sorghum bicolor* (L.) Moench. *Open Journal of Blood Diseases*, 3, 43-48. doi: 10.4236/ojbd.2013.31009.
- Mpiana, P.T., Ngbolua, K.N., & Tshibangu, D.S.T. (2016). Les alicaments et la drépanocytose : une mini-revue. *Comptes Rendus Chimie*, 19 (7), 884-889. DOI: 10.1016/j.crci.2016.02.019.

- Mpiana, P.T., Tshibangu, D.S.T., Shetonde, O.M. & Ngbolua K.N. (2007). In vitro antitrepanocytary activity (anti-sickle cell anaemia) of some Congolese plants. *Phytomedicine*, 14, 192-195.
- Navarette, S., & Saussays C. (2011). Les interactions entre plantes et médicaments. *Sciences pharmaceutiques*. dumas-00641779.
- Ngbolua, K.N. (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. .
- Ngbolua, K.N., & Djolu D.R. (2019). *Étude pharmaco-biologique de Sarcocephalus latifolius (Rubiaceae): Plante anti-drépanocytaire de Tradition en République Démocratique du Congo*. Editions Universitaires Européennes, Riga: Latvia..
- Ngbolua, K.N., Inkoto, C., & Masengo, A.C. (2019). *Criblage phytochimique et biologique de trois taxons végétaux traditionnellement utilisés contre la drépanocytose en République Démocratique du Congo*. Editions Universitaires Européennes, Riga: Latvia.
- Ngbolua, K.N., Mpiana, P.T., & Mudogo, V. (2019). *Pharmacopée Traditionnelle et Lutte contre la Drépanocytose: Méthodes de sélection et d'évaluation de l'activité des plantes médicinales*. Riga, Editions Universitaires Européennes.
- Wembonyama, S.O. (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.