

Profil épidémiologique et clinique de la drépanocytose à l'hôpital provincial du Nord-Kivu.

Epidemiological and clinic profile of sickle cell anemia at north-Kivu provincial hospital

Mashako MR¹, Bitwe RM¹, Nsibu CN², Mashako YK³

1. Département de pédiatrie, Hôpital Provincial du Nord-Kivu.
2. Département de pédiatrie aux cliniques universitaires de Kinshasa.
3. Institut Techniques Médicales de Goma.

Auteur correspondant : Many Mashako Ruhanga

manymashako@gmail.com

RESUME

Introduction : La drépanocytose est une maladie génétique hématologique la plus répandue au monde. La prise en charge de ses complications demeure une préoccupation majeure du pédiatre, surtout à l'Est de la République Démocratique du Congo. L'objectif de notre étude était d'identifier et analyser les difficultés de la prise en charge de cette affection dans notre milieu au cours de la période étudiée.

Méthodes : Elle couvre une période de 6 ans et 6 mois soit du 1^{er} janvier 2010 au 30 juin 2016. L'étude concerne 69 cas de drépanocytaires SS âgés de 0 à 15 ans, admis en urgence à l'Hôpital Provincial du Nord-Kivu avec des complications aiguës. Les paramètres étudiés sont socio-démographiques, ceux liés aux complications et aux difficultés de la prise en charge.

Résultats : La tranche d'âge de 0 à 5 ans était la plus touchée à 75.4 %, le genre masculin prédominait à 59.4 % avec un sex-ratio de 1.46. Les premiers signes d'alarme sont notés à 88.4 % avant 1 an. Les crises vaso-occlusives concernaient tous les patients avec une nette prédominance ostéo-articulaire à 87 %. Les septicémies et les paludismes étaient les infections les plus fréquentes associées aux crises vaso-occlusives à 26.1 % et 31.9 %. Les principales difficultés de prise en charge demeuraient un retard d'établissement du diagnostic à 89.9 % (P<0.00) et le coût élevé de soins par crise supérieur à 176.4 \$ US.

Conclusion : L'amélioration de cette prise en charge passe par la création d'unités spéciales de soins de drépanocytaires, une implication de la population dans la sensibilisation, de l'Etat et des partenaires.

Mots clés : Epidémiologie, Complications, Drépanocytose, Enfant

ABSTRACT

Introduction : Sickle cell disease is the most hematologic genetic disease in the world. The management of its complications remains a major concern of the pediatrician, especially in the eastern Democratic Republic of Congo. The objective of our study is to identify and analyze the difficulties of the management of this condition in our environment and study period.

Methods : It covers a period of 6 years and 6 months from 1 January 2010 to 30 June 2016. The study concerns 69 cases of SS sickle-cell anemia aged 0 to 15 years admitted to the North Kivu Provincial Acute complications. The parameters studied are socio-demographic, those related to complications and management difficulties.

Results : The age group of 0 to 5 years is more affected at 75.4%, the male sex predominates at 59.4% with a sex ratio of 1.46. The first signs of alarm are rated at 88.4% before 1 year. Vaso-occlusive seizures affect all patients with a clear predominance of osteo-articular to 87%. Septicemia and malaria are the most frequent infections associated with vaso-occlusive seizures at 26.1% and 31.9%. The main management difficulties remain a delay in diagnosis at 89.9% (P <0.00) and the high cost of care per crisis exceeding US \$ 176.4.

Conclusion : The improvement of this care involves the creation of special units of sickle cell care, an involvement of the population in the awareness, the State and the partners.

Keywords: Epidemiology, Complications, Sickle cell anemia, Children.

INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie génétique hématologique la plus répandue au monde et constitue un véritable problème de santé publique avec une prévalence de plus en plus croissante des formes majeures [1,2].

L'Afrique subsaharienne, reste la partie du continent la plus touchée ; la fréquence des porteurs du trait drépanocytaire est variable et peut atteindre 40 % au sein de certaine population Africaine [3,4]. Cette fréquence augmente de l'Ouest à l'Est, du Nord au Sud de l'Afrique. Ainsi le trait drépanocytaire passe de 15 % au Sénégal à plus de 40 % en Afrique centrale [5].

En République Démocratique du Congo (RDC), chaque année, on enregistre environ 40000 naissances d'enfants drépanocytaires et 2 % de ces nouveau-nés sont homozygotes [6,7]. Cette maladie reste peu connue de la population ce qui explique une forte mortalité dans notre pays à ressources limitées [8,9].

A l'Est de la République Démocratique du Congo, peu de travaux rapportent sur cette affection. Ainsi, la présente étude a pour objectif d'identifier et analyser les difficultés de la prise en charge de cette affection dans notre milieu au cours de la période étudiée.

METHODES

Nature, cadre et période d'étude

Notre étude était descriptive, portant sur 69 cas de drépanocytose majeur SS ; colligés durant 7 ans allant du 1er janvier 2010 au 31 Décembre

2016. Cette étude s'est déroulée à l'Est de la RDC, province du Nord-Kivu à l'unité de soins intensive pédiatrique de l'Hôpital Provincial de Référence du Nord-Kivu.

Echantillonnage, Population d'étude et critères de sélection

Notre échantillonnage étant exhaustif, nous avons inclus dans cette étude tous les enfants drépanocytaires SS confirmés à l'électrophorèse de l'hémoglobine âgés de 0 à 15 ans admis en urgence avec une crise vaso-occlusive ou hyper hémolytique et présentant au moins une des complications aiguës. L'existence d'une ou plusieurs complications connues de la drépanocytose chez un patient était l'un des critères majeurs et essentiels pour faire partie de cette étude.

Les paramètres d'intérêt

Ils comprenaient les données sociodémographiques des patients: (âge, genre, manifestations de la première crise, origine des parents), les éléments cliniques: les variables des crises douloureuses [10,11], (infections graves observées; perturbations hématologiques; les anomalies ostéo-articulaires) et les paramètres du traitement (établissement de diagnostic, prophylaxie anti infectieux spécifique; prophylaxie de la crise douloureuse; le traitement anti infectieux et coût moyen de soins). Les complications oculaires étaient confirmées par un ophtalmologue de l'Hôpital provincial et pour d'autres complications comme les accidents vasculaires cérébraux, le diagnostic était basé sur le résultat du scanner cérébral ou Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) réalisé par une

main experte et compétente (doit être beaucoup plus scientifique: radiologue?) disponible dans les pays limitrophes à l'Est de la République Démocratique du Congo.

Analyse statistique

Pour chaque patient, une fiche d'enquête était établie ; reprenant les différentes variables citées dans l'étude. L'enregistrement et le traitement des données étaient faits sur le logiciel Microsoft Word et Excel 2010 tandis que l'analyse de données était réalisée grâce au logiciel SPSS version 20.0

Le test de khi-carré nous a permis de comparer la distribution de fréquence dans notre étude.

Considérations éthiques

Tout au long de l'étude, la confidentialité était garantie, mais aussi un consentement éclairé était obtenu auprès des autorités de l'hôpital pour mener cette étude.

RESULTATS

Il est ressorti du Tableau I que la tranche d'âge de 0-5 ans était plus dominante à 75,4%. Le genre masculin était majoritaire à 59,4%. Le premier signe d'appel de la maladie survenait avant un an à 88,4% ; marquée par un syndrome main-pied à 76,8%. La plupart des patients sont d'ethnie Kongo à 21,7%.

Tableau I : Les caractéristiques socio-démographiques des patients

Caractéristiques	n=69	%
Age en année		
0-5	52	75.4
6-10	10	14.5
11-15	07	10.1
Genre		
Masculin	41	59.4
Féminin	28	40.6
Manifestations de la 1^{ère} crise		
< 1 an	61	88.4
> 1 an	09	11.6
Signes lors de la 1^{ère} crise		
Syndrome Pied-main	53	76.8
Pâleur avec ictère	21	30.4
Infection persistante	17	24.6
Crise douloureuse	06	08.7
Origine des patients		
kasaïenne	13	18.8
Kongo	15	21.7
Katangaise	11	16.0
Kivussienne	08	11.6
Autres provinces	22	31.9

Selon le Tableau II, les grandes complications notées dans cette étude sont les douleurs vaso-occlusives des os long dans 50,7%, les septicémies 26,1% associées au paludisme dans 31,9% des cas. L'anémie sévère était observée à 73,9%, la fracture des os longs avait concerné 7,2% des patients tandis que la cécité était noté chez 1,4% des drépanocytaires. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC), la rétinopathie ainsi que le priapisme étaient observés respectivement chez 2,9%, 4,3 % et 4,3 % de drépanocytaires.

Tableau II : Les éléments cliniques observés à l'admission

Les éléments cliniques	Garçons n=41 (%)	Filles n=28 (%)
Crises vaso-occlusives		
Syndrome pied-main	05 (12.2)	03 (10.3)
Os long	23 (56.1)	12 (42.9)
Colonne vertébrale	03 (7.3)	05 (17.6)
Thoracique	02 (4.9)	07 (25.0)
Abdominale	08 (19.5)	01 (3.6)
Les infections graves		
Septicémie	11 (26.8)	07 (25.0)
Salmonellose	08 (19.8)	06 (21.4)
Ostéomyélite	05 (12.2)	02 (7.1)
Pneumonie	07 (17.1)	01 (3.6)
Paludisme	10 (24.4)	12 (42.9)
Hématologiques		
Anémie sévère	32 (78.0)	19 (67.9)
Séquestration splénique	04 (9.8)	03 (10.7)
Aucune	05 (12.2)	06 (21.4)
Ostéo-articulaires		
Fracture os longs	04 (9.7)	01 (3.6)
Nécrose tête fémorale	02 (4.9)	00 (00.0)
Aucune	35 (85.4)	27 (96.4)
Autres éléments		
Cécité	01 (2.4)	00 (00.0)
AVC	02 (4.9)	00 (00.0)
Rétinopathie	01 (2.4)	02 (07.1)
Priapisme	03 (7.3)	00 (00.0)
Aucune	34 (82.9)	26 (92.9)

Le **Tableau III** a révélé plusieurs difficultés dans la prise en charge des drépanocytaires parmi lesquelles : le retard de diagnostic au-delà de 12 mois à 89,9% avec une différence significative avec un $p < 0,05$, une prévention insuffisante des drépanocytaires contre les pneumocoques à 23,2%, Hépatite B à 23,2%, Haemophilis influenza à 23,2% et méningocoques à 5,6%. L'accès limitée de

l'hydroxy urée a été retrouvé dans 11,6% des cas. L'usage des antalgiques de palier II de l'OMS était données seulement à 10,1% des patients et ceux du palier III à 5,8%. Un besoin accru en transfusion sanguine était enregistré à 73,9%. L'utilisation de l'Oxygène était pratiquée à 55,1%. Les antibiotiques étaient prescrits chez 75,2% des patients. Enfin le cout de soins moyen des drépanocytaires était très élevé, estimé à 176,4 dollars Américain par crise chez 81,2% avec une différence statistiquement significative ($P < 0,05$).

Tableau III : La prise en charge

Les éléments de traitements	n=69 (%)	P<0.005
Etablissement du diagnostic (électrophorèse)		
≥12 mois	62 (89.9)	<0.00
<12 mois	07 (10.1)	
Prophylaxie anti infectieux spécifique		
Pénicillothérapie	69 (100)	
Vaccination anti pneumocoque	16 (23.2)	
Vaccination anti hépatite B	16 (23.2)	
Vaccination anti hémophilus	16 (23.2)	
Vaccination anti méningocoque	04 (5.6)	
Prophylaxie de la crise vaso-occlusive		
Usage d'hydroxy urée	08 (11.6)	
L'apport liquidien adéquat (1.5-2L/m ²)	69 (100)	
Analgésiques du pallier 1 (AINS, PCT)	59 (85.5)	
Analgésiques du pallier 2 (codéine)	07 (10.1)	
Analgésiques du pallier 3 (morphinique)	04 (05.8)	
Transfusion sanguine (culot)	51 (73.9)	
Oxygénation	38 (55.1)	
Traitement infectieux		
Antibiothérapie à large spectre	45 (45.2)	
Anti paludéens	22 (31.8)	
Coût moyen de soins par crise		
<176.4\$ US	13 (18.8)	
≥176.4 \$ US	56 (81.2)	<0.00

DISCUSSION

Au cours de notre étude, nous avons colligé 69 cas de drépanocytose sur 2976 dossiers enregistrés au département de pédiatrie soit une fréquence de 2.3 %. Ce résultat est similaire à ceux d'autres auteurs Africains [6, 7,12]. Dans notre étude, cette fréquence semble être sous -estimée étant donné que cette maladie est méconnue de la population, le diagnostic de certitude n'est pas accessible à tous localement et on note surtout l'absence totale des unités spécialisées dans la prise en charge de la drépanocytose.

La tranche d'âge de 0-5 ans était la plus concernée à 75.4 %. La prédominance de cette tranche d'âge est observée par Doumbia A.D [13] et Galacteros [14]. En effet, vers 12 à 48 mois l'hémoglobine S remplace presque totalement l'hémoglobine F ; ce qui favorise ainsi la survenue des crises vaso-occlusive douloureuses. Par contre Eloundou [15] avait trouvé une prédominance de la tranche d'âge de 10-14 ans à Libreville.

Nous avons retrouvé dans notre étude une prédominance masculine (59,4 %) avec un sex- ratio de 1.46. Ce même constat est rapporté par plusieurs auteurs Africains [16 ,17 ,18]. Cependant ces observations diffèrent de celles de Ya Pongombo S.M et coll. à Lubumbashi [2] qui avaient notés une prédominance féminine (53,7%) dans leur étude avec un sex- ratio de 0, 86. Nous pensons que cette différence de résultat serait due au hasard.

Nonobstant, dans notre contexte, cette prédominance masculine constatée dans notre étude, pourrait s'expliquer par le fait que la

production de l'hémoglobine fœtale serait moins importante chez les garçons avec comme conséquence, une plus grande expressivité précoce de la maladie chez ces derniers.

La majorité des drépanocytaires (88.4 %) avait présenté la première crise avant un an et le syndrome pied-main était la première manifestation clinique à 76.8 % de cas. Tshilolo L. [19] et Ya Pongombo Y.M [2] avaient retrouvé les mêmes signes d'appel dans 80 % avant l'âge de 12 mois.

Dans notre étude, plusieurs complications aiguës avaient été observées chez les drépanocytaires. Certaines d'entre elles sont extrêmement fréquentes mettant en péril la vie de l'enfant drépanocytaire [13]. Ainsi, les crises vaso-occlusives ont été observé chez tous nos patients. La localisation ostéo-articulaire était la plus fréquente à 87 % dans les deux genres confondus. Ce même constat est fait par plusieurs auteurs africains [20, 21]. La prédominance des douleurs des os longs chez les garçons a été notée avec une différence statistiquement significative ($P<0.00$) ce qui corrobore avec le résultat de Mabilia *et Al* [22] à Brazzaville. Cependant, cette relation n'est pas retrouvée par tous les auteurs [12,13 et 33].

Diverses complications infectieuses ont été notées chez les enfants drépanocytaires dans notre étude notamment les septicémies et le paludisme respectivement à 26.1 % et 31.9 %. Plusieurs littératures révisées s'accordent sur les faits que les infections demeurent la première cause de morbidité et de mortalité chez les enfants drépanocytaires de moins de 5 ans [23]. En effet, les infections entraînent la fièvre qui est l'un de facteurs déclenchant des crises vaso-

occlusives par falciformation des globules rouges. Dans notre série des cas étudiés, la salmonellose, les pneumonies et les ostéomyélites ont été également notées dans une proportion respective de 20.3 %, 11.6 % et 10.1 %. Plusieurs auteurs s'accordent sur la prédominance de salmonella chez les enfants drépanocytaires [24, 25, 26] à cause du déficit en interféron gamma [27] et non par le seul passage de salmonella à travers la paroi digestive.

Quant à la pneumonie rapportée dans notre étude, elle était également retrouvée dans une étude de Mabiala JR *et al.* [22] à Brazzaville. Elle est classiquement provoquée par la chlamydia pneumoniae [27]. Dans les pays développés, la fréquence de la pneumonie à pneumocoque est relativement faible à cause de la pénicillino - prophylaxie orale et la vaccination anti - pneumococcique systématique chez les drépanocytaires.

L'anémie sévère avait concerné 73.9 % de drépanocytaire dans notre étude. Elle serait d'origine multifactorielle et corrélée aux septicémies, aux crises de séquestration splénique, à la carence en acide folique et carence en fer et à l'hyper hémolyse [28].

Plusieurs rares complications ont été enregistrées dans notre étude dont la nécrose de la tête fémorale (2.9 %), les accidents vasculaires cérébraux (A.V.C) 2.9 %, une rétinopathie proliférative (4.3 %), une cécité (1.4 %) et le priapisme (4.3 %).

Ces différentes rares complications sont rapportées par plusieurs auteurs. Ainsi les A.V.C sont retrouvés plus chez les garçons par Mabiala *et al.* [22]. Néanmoins on pense que le genre n'intervient pas dans la survenue d'A.V.C qui

s'expliquerait par la vaso-occlusion ou l'hémorragie intra crânienne. L'examen du fond d'œil a permis de diagnostiquer une rétinopathie à 4.3 %. Cette basse fréquence de rétinopathie observée dans notre étude s'expliquerait par la rareté d'ophtalmologue dans cette partie du pays pour réaliser systématiquement cet examen du fond d'œil chez les drépanocytaires.

Plusieurs difficultés sont rencontrées dans la prise en charge des enfants drépanocytaires dans notre milieu d'étude notamment le retard d'établissement du diagnostic de certitude précocement à 89.9 % de cas ce qui favorise la survenue des complications. La majorité des enfants n'a pas reçu les différents vaccins recommandés classiquement chez les drépanocytaires.

Le traitement des crises douloureuses a fait appel aux analgésiques conventionnels du premier palier à base d'Antiinflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et antalgiques à 85.5 %. Aussi 10.1 % d'enfants drépanocytaires ont nécessité le passage aux analgésiques du deuxième palier. Ce traitement instauré dans notre série est comparable à ceux d'Eloundou C.O [15], Mbassi *et al.* [29] et Carbajal R. [30].

L'usage d'hydroxy urée a été réalisé dans 11.6 % des cas, il permet de réduire la fréquence des crises douloureuses chez la plupart des patients et allonge leur espérance de vie [31, 32, 33]. La plus grande difficulté de prise en charge demeure le coût moyen de soins par crise supérieur à 176.4 \$ US (P<0.00). Ce coût couvre essentiellement l'accès à la transfusion sanguine qui était réalisé à 73.9 %, l'accès à l'oxygénation à 55.1 %, accès aux antibiotiques à 65.2 %, le coût d'hospitalisation et de nursing de base.

CONCLUSION

Cette étude révèle que la prise en charge des complications de la drépanocytose à l'Est de la République Démocratique du Congo demeure difficile. Le problème étant bien identifié, il est impératif de créer des unités spécialisées dans la prise en charge de cette affection hématologique dans cette partie du pays mais également une campagne de sensibilisation de la population à grande échelle, l'implication de l'Etat et l'appui des partenaires s'avèrent indispensables pour améliorer la qualité de soins des enfants drépanocytaires.

REFERENCES

1. Modell B., Darlison M., Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators- Bull world Health organ, 2008;86(6): 480-7.
2. Ya Pongombo SM., Mukuku O., Kasole LT., Mulangu MA., Wakamb Kateng G. et coll. drépanocytose chez l'enfant Lushois de 6 à 59 mois en phase stationnaire : épidémiologie et clinique. J Med Pan Afr. 2014 ;19 :71.
3. Thilolo L, Kafando E, Sawadogo M, Cotton F, Vertongen F, Fester A, Gulbis B, neonatal screening and clinical care programmes for sickle cell disorders in sub-saharan Africa: Lesson from pilot studies, Public Health. 2008, 122(9): 933-41.
4. Okwi AL, Byarugaba W, Ndugwa CM, Pakers A, Ocaido M, Tuenwine JK, An up-date on the prevalence of sick-cell trait in Eastern and western Uganda, BMC blood disord. 2010, 10:5 .
5. Beugeu P, Bonnin P, Tounian P: drépanocytose de l'enfant. Université Pierre et Marie curie. Paris, 1997. Consulté le 16 Aout 2018.
6. Tshilolo L, Amisi LM, Lukusa D, Kinsiana C, Wembonyama S, Gulbis B, Vertongen F, Neonatal screening for sickle cell anemia in Democratic Republic of Congo: experience from a pioneer project on 31204 newborns. J clin Path. 2009; 62(1): 35-8.
7. Agasa B., Bosunga K., Opara A., Tshilumba K., Dupont E., Vertongen F., Gulbil B., Cotton F., Prevalence of sickle cell disease of the Democratic Republic of Congo: what impact on transfusion policy? *Tranfus Med.* 2010; 20(1): 62-5.
8. De Montalembert M., Tshilolo L., is therapeutic progress in the management of sickle cell disease applicable in sub-saharan Africa? *Med. Trop (Mars)* 2007; 67(5): 447-57.
9. Tshilolo LM., Mukendi RK., Wembonyama SO., Blood transfusion rate in Congolese patients with sickle anemia. *Indian J Pediatr.* 2007, 74(8): 735-8.
10. -Lesage FX., Chamoux A., utilisation de l'échelle visuelle analogique (EVA) dans l'évaluation de stress au travail : limite et perceptive. *Rev. Litt. Arch. Maladies profess. et envir.* 2008; 69(5): 667-71
11. -Ricard-Hibon A., Leroy N., Mange M., Leberre A., Chollet C., et Marty J., Evaluation de la douleur aigue en médecine préhospitalière. *Ann FR. Anesth. Et Rean.* 1997 ; 16(8): 945-9.
12. -Dodo R, Zohoun A, Baglo T, Mehoul J et Ludovic A. Urgences drépanocytaires au Service des maladies du sang du Centre National Hospitalier Universitaire-Hubert Koutoukou Maga de Cotonou, Bénin. *Pan Afr Med J.* 2018 ; 30 :192.
13. -Thiam L, Dramé A, Zokebé I, Niokhor F, Ndiogou S, Boiro D, Abdoulaye A et Al. Profils épidémiologiques, cliniques et hématologiques de la drépanocytose homozygote ss en phase inter critique chez les enfants à Ziguinchor, Sénégal. *Pan Afr Med J.* 2017 ; 28 :208.
14. -Galacteros F., Bases physiopathologiques de la drépanocytose, Prise en charge et actualités thérapeutiques. *Bull. soc. Pathol. Exot.* 2001 ; 94(2) : 77-79.
15. -Eloundou C .Mboussou M, Moussavou A, Vierin Y, Keita M., Prise en charge de la crise douloureuse drépanocytaire selon les critères de l'OMS. *Archives de Pédiatrie.* 2004 ; 11(9) :1041-45.
16. -Daigne I, N'diagne O., Moreira C., Stignate-SyH, Camara B., Diouf S., Les syndromes drépanocytaires majeurs en pédiatrie à Dakar. *Arch. Pédiatr.* 2000 ; 7(1) : 11-24.
17. -Tambo FF., Ngowe M., Andze OG., Sosso M., Particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de l'ostéomyélite drépanocytaire de l'enfant en milieu Africain. *Cahier de santé.* 2010, 20(4) : 221-4.

18. -Traoré, Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant de 0-15 ans dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré. Thèse de médecine. 2002.
19. -Tshilolo LM., Mukendi RX., et Girot., sickle cell anemia in the South of Zaire: study of two series of 251 and 340 patients followed-up. 1988-1992, Arch Pediatr. 1996; 3(2): 104-1.
20. -Jaiyesimi F., Pandey R., Bux D, Sreekrishna Y., Zaki F, Bruney A *et al.* sickle cell morbidity profile in Omani children. Ann Trop Paediatrics. 2002; 22: 45-52.
21. -Neonato MG., Guilloud-Bataille M., Beauvais P., Begue P et Belloy M., Acute clinical events in 299 homozygous sickle cell patients living in France. French study group sickle cell disease. Eur J. Hoematology. 2000;65: 155-164.
22. -Mabiala JR., Nzingoula S., et Senga P., Les crises vaso-occlusives drépanocytaires chez l'enfant et l'adolescent à Brazzaville, Etude retrospective de 587 cas. Bull soc path Exot, 2005, 98(5) : 365-70.
23. -Beyeme O., Chiabi A., Physiopathologie et clinique de la drépanocytose chez l'enfant. Clinics in mother and health, 2004, 1(1) : 37-42.
24. -Bagué V., La maladie drépanocytaire. Edition Sandoz 1ère édition. Paris, 1984 : 309.
25. -Pertuiset E., manifestations ostéoarticulaires des anémies. Editions techniques. Encycl. Méd. Chir. Paris, Appareil locomoteur. 14-027-A-10, Hématologie, 13-035-A-10, 194, P6.
26. -Balloul H., Doppet E, Guilloud-Bataille M., Beauvais P, Begue P, Rollan E *et al.* ostéomyélite de l'enfant drépanocytaire à propos de 266 observations. Méd. Mal. Infect. 1992 ; spéciale 784-8.
27. Poncz M, Kane E, N eumayr L, Dean D, Haynes J an Gill FM, Acute chest syndrome in sickle cell disease an etiology and clinical correlates. J. Pediatr., 1985; 107: 861-866
28. -Girot R., Bégué P., Galacteros F., La drépanocytose. John Libbey Eurotext; Paris. 2003. P319.
29. -Mbassi H, Dongmo F, Ngo S, Mafo V,AlimaA, Njom A Koki P et Tehokoteu P. Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des crise vaso-occlusives chez les enfants drépanocytaires en milieu Hospitalier à Yaoundé. Health SC and Dis. 2017 ; 18 (4) : 41-7.
30. -Carbajal R., Traitement de la crise douloureuse drépanocytaire de l'enfant : recommandations actuelles de la Haute Autorité de Santé. Pédiatrie 2007.
31. -Mutoke NG., Kateng G., Mutombo A., Mutoke G., Kabeya B, et Luboya N., de l'hémoglobine SS à SF : intérêt de l'hydroxy urée dans la prise en charge de la drépanocytose chez deux congolais et revue de la littérature. Pan Afr. Méd J. 2015 ; 21 :124.
32. -Charache S., Terrin ML, Moore RD., Dover GJ. Barton F., McMahon and Bonds DR., effect of Hydroxy urea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Engel J. Méd. 1995, 332(20): 1317-22.
33. -Steinberg MH., Olinieri N, Eckman J, Castro O., Pegelow CH., Ballas SK, Kuttar A., Orringer E. and coll. effect of Hydroxy urea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: Riks and Benefits up to 9 years of treatment. J. AMA. 2003; 298(13): 1645-51.