

LES PROGRÈS THÉRAPEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DRÉPANOCYTOSE SONT-ILS APPLICABLES EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE ?

M. DE MONTALEMBERT, L. TSHILOLO

Med Trop 2007 ; 67 : 612-616

RÉSUMÉ • L'espérance de vie des patients drépanocytaires s'est considérablement améliorée aux Etats-Unis et en Europe du fait de la pénicillinothérapie préventive, des vaccinations, du dépistage néonatal, de la mise au point d'une politique transfusionnelle de qualité, de l'hydroxyurée, de la détection et du traitement de la vasculopathie cérébrale, du discernement des situations redevables d'une greffe de moelle allogénique et des améliorations des techniques de greffe. La quasi-totalité de ces soins ont un coût exorbitant en Afrique où ils ne peuvent pas être appliqués. Pourtant, la pénicilline, les vaccins, l'hydroxyurée pour le moins devraient y être accessibles sans réserve, avec des stratégies thérapeutiques codifiées. Si la pénicilline quotidienne et le vaccin anti-pneumococcique Pneumo 23® sont justifiés, il est probable qu'il faudrait sélectionner un autre vaccin conjugué que le Prévenar® qui ne couvre pas toutes les souches présentes en Afrique. Le dépistage néonatal est encore très exceptionnellement fait. La transfusion ponctuelle est en constante amélioration, mais les programmes d'échange transfusionnel, destinés en particulier à prévenir les complications neurologiques, restent impossibles. Les indications de l'hydroxyurée en Afrique sont plus fréquentes du fait de l'inaccessibilité de la transfusion chronique et devrait faire l'objet d'un consensus. Enfin, la greffe de moelle, seul traitement curatif à ce jour, reste l'apanage des pays du Nord, où toutefois elle reste réservée aux enfants porteurs de formes graves et ayant un donneur intra-familial HLA-compatible.

MOTS-CLÉS • Drépanocytose - Hydroxyurée- Pénicilline - Pneumococque - Afrique.

IS THERAPEUTIC PROGRESS IN THE MANAGEMENT OF SICKLE CELL DISEASE APPLICABLE IN SUB-SAHARAN AFRICA

ABSTRACT • The life expectancy of patients with sickle cell disease has improved in the United States and Europe thanks to the use of penicillin prophylaxis, appropriate immunizations, neonatal screening, implementation of a quality transfusional policy, hydroxyurea therapy, detection and treatment of cerebral vasculopathy, recognition of situations that can benefit from allogenic marrow transplantation, and improvements in bone marrow transplantation techniques. The cost of almost all these techniques is far beyond the means of health care systems in Africa where they cannot be used. However at least three, i.e., penicillin, vaccines, and hydroxyurea, could be easily accessible in the framework of defined therapeutic strategies. If daily penicillin and pneumococcal vaccine Pneumo 23® are required, it would likely be necessary to select a conjugated vaccine other than Prevenar® that does not provide protection against all strains present in Africa. Neonatal screening is still a rare procedure in sub-Saharan countries. Periodic transfusion is steadily improving but exchange transfusion programs aimed in particular at preventing neurological complications are still unfeasible. Indications for hydroxyurea therapy in Africa are more common due to the lack of access to chronic transfusion and must be based on consensus decision. Use of bone marrow transplantation, i.e., the only currently available curative treatment, is still possible only in northern hemisphere countries where it is still restricted to children with severe forms and an HLA-compatible family donor.

KEY WORDS • Sickle cell disease – Hydroxyurea therapy- Penicillin prophylaxis – Pneumococcal vaccination - Africa.

La drépanocytose est une maladie génétique caractérisée par la polymérisation de l'hémoglobine S, une anémie hémolytique chronique, un état pro-inflammatoire, des crises douloureuses à répétition, et une sensibilité accrue aux infections par des bactéries encapsulées. Du fait d'une meilleure

connaissance de la physiopathologie de la maladie et des progrès thérapeutiques récents, le pronostic de la drépanocytose a été considérablement amélioré ces dernières années. L'espérance de vie aux Etats-Unis il y a une dizaine d'années a été chiffrée à 40-50 ans pour les malades SS, 65 ans pour les malades SC (1). Une étude très récente menée chez des enfants drépanocytaires SS vivant en Angleterre dépistés à la naissance montre une probabilité de survie au-delà de l'âge de 16 ans de 99 % (intervalle de confiance à 95 % : 93,2-99,9 %) (2). On peut supposer que les principaux facteurs responsables de cette réduction de la mortalité soient, selon un ordre grossièrement chronologique, la pénicillinothérapie préventive, les vaccinations, le dépistage néonatal, la mise au point d'une politique transfusionnelle de qualité, l'hy-

• Travail du Service de pédiatrie générale (M.d.M., Docteur en médecine, Praticien hospitalier), Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France et du Centre hospitalier Monkole (L.T., Docteur en médecine), Kinshasa, République Démocratique du Congo.

• Correspondance : M. DE MONTALEMBERT, Service de Pédiatrie Générale, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris
• Fax : 01 44 38 17 50.

• Courriel : mariane.demontal@nck.aphp.fr

droxyurée, la détection et le traitement de la vasculopathie cérébrale, le discernement des situations redevables d'une greffe de moelle allogénique et les améliorations des techniques de greffe. Les patients vivant aux Etats-Unis et en Europe bénéficient de ces soins. En Afrique, où faute d'études épidémiologiques à grande échelle on ne peut se baser que sur une estimation du nombre d'enfants drépanocytaires nés chaque année, et qui est d'environ 300.000 nouveaux cas par an, l'accès à ces soins est très inégal, voire impossible dans le cas de la greffe de moelle. L'objet de notre travail sera de passer en revue les progrès thérapeutiques et de tenter d'analyser leur applicabilité en Afrique sub-saharienne.

LA PRÉVENTION DES INFECTIONS

Les infections invasives à pneumocoque ont été analysées aux Etats-Unis, il y a 20 ans, comme la première cause de décès chez l'enfant drépanocytaire (3). En 1986, une étude randomisée a montré qu'un traitement quotidien par pénicilline donné 2 fois par jour réduisait de 84 % l'incidence des infections à pneumocoque dans le groupe traité *versus* le groupe placebo (4). La réduction de la mortalité chez les nouveaux-nés traités précocement par pénicilline à la suite du dépistage néonatal a conduit de très nombreux pays du Nord à dépister la drépanocytose à la naissance. Etant donné le risque de non-compliance d'une part, et l'augmentation de la fréquence des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline d'autre part, une vaccination anti-pneumococcique doit aussi être systématiquement réalisée chez les enfants drépanocytaires. Le seul vaccin disponible a longtemps été le vaccin polysaccharidique Pneumo23®, efficace après l'âge de 2 ans, qu'on précède maintenant systématiquement aux Etats-Unis et en Europe par un vaccin conjugué 7-valent, le Prévenar®, administré à 2, 3, 4 mois, avec un rappel dans la deuxième année. Une revue récente menée en Ouganda a discuté l'utilité de prévenir les infections pneumococciques (5). Néanmoins, la revue des publications en Afrique de l'Ouest et Centrale plaide vigoureusement pour l'application de la prévention des infections à pneumocoque chez l'enfant drépanocytaire. La prévalence du portage nasopharyngé de pneumocoque chez l'enfant varie dans ces régions entre 51 % et 97 %, avec un pourcentage de résistance à la pénicilline entre 8,8 % et 17 % (6-8). Une étude prospective des infections invasives à pneumocoque chez 2049 enfants hospitalisés à Bamako avec une fièvre supérieure ou égale à 39°C a montré que 10 % des décès étaient liés à une infection à pneumocoque, 2 seulement des 96 souches identifiées n'étaient pas sensibles à la pénicilline (9). Il est donc net que la pénicilline préventive est et reste nécessaire pour prévenir les infections pneumococciques en Afrique sub-saharienne. De même, la vaccination anti-pneumococcique est pleinement justifiée. Le Pneumo23®, efficace après l'âge de 2 ans, semble bien adapté. En revanche, on peut discuter l'efficacité du Prévenar en Afrique puisque l'étude malienne (9) indiquait que le sérotype 5, qui

n'est pas couvert par le Prévenar®, représentait 54 % des souches isolées. En revanche, un essai en Gambie d'un vaccin conjugué 9-valent réduisait la mortalité de 16 % chez les enfants vaccinés (10). D'autres vaccins conjugués sont à l'essai, et devraient être plus adaptés à l'Afrique que le Prévenar®.

Si la nécessité d'une prévention des infections à pneumocoque est démontrée en Afrique, deux obstacles s'y opposent. Avant tout le coût du traitement, qui est un obstacle majeur pour un très grand nombre de familles extrêmement pauvres. Diagne au Sénégal montrait que 21 % seulement des patients drépanocytaires suivis à Albert-Royer avaient pu être vaccinés contre le pneumocoque (11). Il nous semble que l'application d'une politique préventive efficace doit passer d'une part par la mise à disposition par les laboratoires de vaccins à prix coûtant mais aussi par l'adoption par les gouvernements concernés de mesures préventives : inclusion des vaccins anti-pneumocoques dans le Programme Elargi de Vaccination (PEV) soutenu par l'UNICEF, création de centres et élaboration de programmes de soins, à l'instar de ce qui a été réalisé de manière remarquable à Cotonou (12). Un autre élément non négligeable à l'application de la prévention anti-pneumococcique reste parfois la méfiance de certains praticiens qui préfèrent recourir à une médecine traditionnelle.

LE DÉPISTAGE NÉONATAL

Il permet non seulement, comme nous l'avons vu, l'instauration précoce de la prophylaxie anti-infectieuse, mais aussi l'éducation des parents. Ils sont enseignés en particulier à reconnaître les signes précoces d'une complication menaçant le pronostic vital : fièvre élevée, pâleur, asthénie, augmentation du volume de la rate (ces derniers signes faisant redouter une séquestration splénique aiguë). On leur apprend aussi à augmenter les apports hydriques, à éviter certains facteurs de risque de complication vaso-occlusive : changement brutal de température, déshydratation....Le dépistage de la drépanocytose est systématique en France depuis 2000, mais ciblé sur les bébés naissant de parents originaires d'Afrique sub-saharienne, d'Afrique du Nord, des Antilles, du Bassin Méditerranéen. Au total, 1/5 des bébés nés en France sont dépistés pour la drépanocytose, un sur deux en Ile de France. Chaque année, environ 300 nouveaux-nés sont diagnostiqués porteurs d'un syndrome drépanocytaire majeur. En Afrique, le dépistage n'est organisé qu'à Cotonou (12) et au Ghana. Des expériences ponctuelles ont été menées, notamment au Burkina-Faso (13), au Mali, au Sénégal et d'autres sont en cours en République Démocratique du Congo. L'une des difficultés majeures rencontrées dans ces pays est celle de retrouver tous les bébés dépistés (14). Pour palier à de telles difficultés, il est indispensable d'assurer une forte sensibilisation de l'opinion publique, éduquer les familles et trouver des systèmes de « rattrapage » lors des séances de vaccination obligatoire.

LES TRAITEMENTS ANTALGIQUES

Les crises douloureuses sont les complications les plus fréquentes de la drépanocytose. Des protocoles antalgiques ont été mis au point dans les pays du Nord, avec un recours large aux morphiniques (15). Ceux-ci sont malheureusement très peu utilisés en Afrique sub-saharienne, en grande partie par défaut d'approvisionnement.

LA TRANSFUSION SANGUINE

Elle a pour but, dans la drépanocytose, soit de corriger une aggravation aiguë de l'anémie chronique, soit, après ou en prévention d'un accident vasculaire, d'apporter des hématies déformables aptes à se faufiler dans des vaisseaux obstrués par les hématies falciformées. Elle peut donc être effectuée de façon ponctuelle dans des situations d'urgence vitale (anémie aiguë par séquestration splénique chez l'enfant, érythroblastopénie liée à une infection par Parvovirus B19, déglobulisation brutale lors d'une infection ou d'une crise douloureuse, défaillance viscérale anoxique brutale). Ce type de transfusion est réalisable dans les services hospitaliers d'Afrique sub-saharienne, dans des conditions de sécurité virale maintenant correctes en ce qui concerne le virus HIV, mais souvent insuffisante en ce qui concerne les virus des hépatites B et C. La sécurité immunologique est plus rarement suffisante, certains services ne pouvant pas effectuer d'enquête immuno-hématologique. Le problème reste l'accès aux soins, comme l'indique Koko dans son étude sur les causes de décès chez les enfants drépanocytaires à Libreville publiée en 1998 : 11 enfants sur les 23 décès étaient morts d'anémie, essentiellement du fait d'un retard de prise en charge, la consultation hospitalière n'étant effectuée qu'en dernier recours (16). Il était important de noter dans cette étude qu'en outre les complications infectieuses post-transfusionnelles (hépatites essentiellement) avaient occasionné 21,7% des décès. Ces chiffres ont toutefois une dizaine d'années maintenant, et il serait important de les réévaluer. En République Démocratique du Congo, 80% des sujets drépanocytaires sont transfusés avec du sang entier et le besoin annuel sanguin est estimé à 0,4 unité/patient/an. La séropositivité pour les virus HIV et de l'hépatite B en 2007 sont respectivement de 11,3 et 10% (17).

A côté des situations où l'objectif est de corriger une anémie aiguë, la transfusion peut avoir pour but de diminuer le taux d'HbS pour lever l'obstruction d'un ou de plusieurs vaisseaux. Il faut veiller à ne pas augmenter excessivement l'hématocrite, pour limiter l'hyperviscosité. La procédure associe alors une saignée à la transfusion, ce qui définit un échange transfusionnel. Les échanges transfusionnels peuvent être réalisés en urgence, principalement en cas d'accident vasculaire cérébral et de syndrome thoracique aigu (18). Ils peuvent aussi être programmés de façon ponctuelle avant une intervention chirurgicale avec un temps d'anesthésie

supérieur à une heure, ou de façon mensuelle pour éviter une dégradation viscérale (18). La principale indication des échanges mensuels chez l'enfant est la prévention d'un premier accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'une récurrence. On peut en effet repérer les enfants à risque de faire un AVC à l'aide d'un examen indolore, le Doppler transcrânien (19). Une vitesse accélérée traduit un risque de 40% de faire un AVC dans les 3 ans suivant l'examen pathologique. Une étude randomisée a comparé la transfusion et les soins standards (pénicilline et acide folique) chez les enfants ayant une moyenne des vitesses maximales d'une artère intra-crânienne supérieure à 2 m/s (20). Onze AVC sont survenus dans le groupe standard, contre un dans le groupe transfusé ($p < 0,001$). La transfusion chronique limite aussi à 10% environ le risque de récurrence après un premier AVC. Mais il est à notre connaissance tout à fait exceptionnel que des programmes de transfusion chronique puissent être appliqués en Afrique sub-saharienne. D'autre part, le dépistage de la vasculopathie cérébrale par Doppler trans-crânien n'a pas été introduit. Le risque de complications neurologiques ne peut donc pas être prévenu. La survenue d'un accident vasculaire reste un événement dramatique, du fait de ses séquelles motrices et/ou cognitives fréquentes, et du fait du risque élevé de récurrence. Le traitement transfusionnel chronique étant impossible, ce type d'événement amène à discuter le traitement par hydroxyurée.

Chez l'adulte drépanocytairé, la principale indication des transfusions chroniques est la prévention des crises douloureuses, des syndromes thoraciques aigus répétés et des insuffisances organiques. L'impossibilité de réaliser les transfusions chroniques en Afrique sub-saharienne conduit à discuter l'hydroxyurée dans ces situations.

L'HYDROXYURÉE

L'observation que la sévérité de la maladie drépanocytairé était inversement corrélée au taux d'HbF a conduit à tenter de réactiver la synthèse de l'HbF, l'hydroxyurée paraissant la molécule réactivatrice de la synthèse d'HbF la mieux tolérée. Au fil des ans, d'autres mécanismes d'action de l'hydroxyurée ont été suggérés, notamment la réduction de l'adhésion excessive des réticulocytes drépanocytaires à l'endothélium et la modulation des processus inflammatoires. Dans l'étude randomisée publiée en 1995 menée chez des adultes drépanocytaires souffrant de formes sévères, l'hydroxyurée diminuait la fréquence des crises douloureuses, des syndromes thoraciques aigus, et les besoins transfusionnels (21). La pérennité des effets cliniques et biologiques a été montrée jusqu'à 10 ans de traitement chez certains patients, enfants comme adultes (22, 23). Le fait de faire plus de 3 crises douloureuses par an, et/ou plus de 2 syndromes thoraciques aigus, sont maintenant des indications bien établies de l'hydroxyurée, qui bénéficie d'une autorisation d'utilisation chez l'adulte drépanocytairé aux Etats-Unis, et, tout récemment chez l'enfant et l'adulte drépanocytairé en

Europe. Le manque de disponibilité en produits sanguins immunologiquement compatibles a conduit les Etats-Unis et la Belgique à essayer l'hydroxyurée pour traiter la vasculopathie cérébrale. Les auteurs américains ont reporté un taux de récurrence d'AVC de 10% chez 20 enfants ayant eu un AVC, ayant été transfusés pendant une période médiane de 27 ± 23 mois, chez lesquels on a arrêté les transfusions et entrepris un traitement par hydroxyurée après une période de chevauchement de 6 ± 3 mois entre l'hydroxyurée et les transfusions (24). Un seul événement neurologique (convulsions) au terme d'un suivi de 96 patients-années est décrit dans une série belge de 34 enfants à haut risque d'AVC du fait d'une vitesse au doppler trans-crânien supérieure à 2 m/s (19). Néanmoins, il existe de nombreuses publications d'AVC, parfois fatals, chez des patients drépanocytaires sous hydroxyurée (25), ce qui nous incite à recommander le traitement transfusionnel chaque fois qu'il est réalisable dans de bonnes conditions de sécurité chez les patients drépanocytaires à risque neurologique. Dans les pays ne pouvant pas réaliser des échanges transfusionnels mensuels, c'est-à-dire dans la totalité des pays africains sub-sahariens, l'hydroxyurée peut raisonnablement être proposée.

Il importe de souligner que nous n'avons que 10 à 15 ans de recul sur l'utilisation de l'hydroxyurée chez les patients drépanocytaires, ce qui ne permet pas de juger sa tolérance à long terme. Les risques mutagènes et cancérogènes craints initialement paraissent extrêmement faibles. En revanche, on ignore si ce traitement a des conséquences négatives sur la fertilité ultérieure de garçons qui auraient été traités très jeunes et pendant très longtemps, d'autant plus que la drépanocytose peut déjà par elle-même induire des modifications de la qualité du sperme. Une publication de 2007 rapporte 2 cas d'oligo/azoospermies non réversibles à l'arrêt du traitement (26). Ces incertitudes nous amènent à penser que l'hydroxyurée doit pour l'instant être réservée aux formes les plus symptomatiques de la maladie. Les conclusions des études menées chez les nourrissons aux Etats-Unis, dans l'espoir d'enrayer l'apparition des premières complications, nous amèneront peut-être à modifier cette attitude, mais aujourd'hui, l'instauration d'un traitement par hydroxyurée nous paraît devoir être fondée sur la gravité de la maladie, et absolument pas sur le niveau de revenu économique des parents. Il serait souhaitable de réfléchir à des recommandations consensuelles d'utilisation de l'hydroxyurée en Afrique sub-saharienne.

LA GREFFE DE MOELLE

Pratiquée depuis une vingtaine d'années chez des patients drépanocytaires, c'est le seul traitement curatif à ce jour. Il nécessite dans cette indication un donneur intra-familial HLA-identique. En France, Bernaudin a colligé 87 greffes entre 1988 et 2004. La survie globale et la survie sans maladie ont été respectivement de 93,1 et 86,1 % (27). L'utilisation de sang de cordon ne s'est pas accompagnée de

GVH de stade supérieur ou égal à 2, ce qui incite à organiser le recueil des cordons des fratries, au moins des formes graves. Aux Etats-Unis, Walters a analysé 50 dossiers d'enfants greffés entre 1991 et 1999 : il a constaté 3 décès (6%) (2 GVH, 1 accident vasculaire cérébral hémorragique), 5 rejets de greffe (10%), 42 succès (84%) (28). Les prises de greffes s'accompagnent d'une disparition des crises vaso-occlusives, des syndromes thoraciques aigus, de l'anémie. Certains jeunes patients récupèrent une fonction splénique. La vasculopathie cérébrale peut perdurer radiologiquement, mais on n'observe plus d'accident vasculaire cérébral clinique. En revanche, il existe un risque de convulsions post-greffe (chiffré à 27% dans l'étude de Bernaudin, 21% selon Walters).

Un problème important est le devenir endocrinien des patients, notamment en terme de fertilité. Les études ont encore peu de recul. Sur des effectifs très limités, on a l'impression que la croissance et la fonction thyroïdiennes sont préservées. L'équipe belge vient de publier le suivi de la fonction gonadique chez 19 enfants (29). Des 10 filles greffées, 7 ont une insuffisance ovarienne sévère, 3 ont eu une puberté spontanée, l'une d'entre elle a eu un bébé. Des 9 garçons greffés, tous ont eu une puberté spontanée mais ont un petit volume testiculaire et un taux de FSH élevé. Deux ont accepté d'avoir un spermogramme : un avait une oligospermie, l'autre une azoospermie. On recommande la congélation de sperme chez les garçons (impossible avant un certain âge) et la cryopréservation ovarienne chez les filles. Une seule grossesse ayant à ce jour été rapportée après la réimplantation d'un ovaire qui avait été prélevé à une jeune femme de 25 ans (30). Mais de telles pratiques ne sont pas envisageables dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne tant pour des raisons techniques que culturelles.

Le désir de guérison et d'échapper définitivement à la « fatalité » de la maladie sont des désirs majeurs pour les parents d'enfants drépanocytaires. Compte tenu des risques vitaux immédiats, et à plus long terme en particulier sur la fertilité, les équipes médicales estiment, quant à elles, légitime de réserver la greffe de moelle aux formes graves de la maladie. Deux considérations sont aussi à prendre pour les familles en Afrique sub-saharienne : le coût de la greffe (autour de 100 000 euros) et la nécessité d'un séjour d'au moins trois ans dans le pays d'accueil.

En conclusion, l'amélioration spectaculaire de la durée de vie des patients drépanocytaires s'explique certes par des thérapeutiques novatrices : hydroxyurée, transfusion sanguine mensuelle, greffe de moelle allogénique, mais aussi par des outils plus simples, tels le dépistage néonatal, l'éducation des parents, la pénicillinothérapie préventive et les vaccins. Pour le moins, la pénicilline, les vaccins, l'hydroxyurée, devraient être accessibles sans réserve en Afrique, avec des stratégies thérapeutiques codifiées. Il est important que des groupes d'influence scientifiques et des associations de patients des pays du Nord et du Sud s'associent pour faire prendre conscience aux gouvernements de l'urgence de mettre au point ces stratégies.

RÉFÉRENCES

- 1 - PLATT OS, BRAMBILLA DJ, ROSSE WF *et Coll* - Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994 ; **330** : 1639-44.
- 2 - TELFER P, COEN P, CHAKRAVORTY S *et Coll* - Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. *Haematologica* 2007 ; **92** : 905-12.
- 3 - LEIKIN SL, GALLAGHER D, KINNEY TR *et Coll* - Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatrics* 1989 ; **84** : 500-8.
- 4 - GASTON MH, VERTER JI, WOODS G *et Coll* - Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1986 ; **314** : 1593-9.
- 5 - KIZITO ME, MWOROZI E, NDUKA C, SERJEANT GR - Bacteraemia in homozygous sickle cell disease in Africa: is pneumococcal prophylaxis justified? *Arch Dis Child* 2007 ; **92** : 21-3.
- 6 - ROWE AK, DEMING MS, SCHWARTZ B *et Coll* - Antimicrobial resistance of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from children in the Central African Republic. *Pediatr Infect Dis* 2000 ; **19** : 438-44.
- 7 - DENNO DM, FRIMPONG E, GREGORY M, STEELE RW - Nasopharyngeal carriage and susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Kumasi, Ghana. *West Afr J Med* 2002 ; **21** : 233-6.
- 8 - HILL PC, AKISANYA A, SANKAREH K *et Coll* - Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Gambian Villagers. *Clin Infect Dis* 2006 ; **43** : 673-9.
- 9 - CAMPBELL JD, KOTLOFF KL, SOW SA *et Coll* - Invasive pneumococcal infections among hospitalized children in Bamako, Mali. *Pediatr Infect Dis* 2004 ; **23** : 642-9.
- 10 - CUTTS FT, ZAMAN SM, ENWERE G *et Coll* - Efficacy of a nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumoniae and invasive pneumococcal disease in the Gambia: randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2005 ; **365** : 1139-46.
- 11 - DIAGNE I, NDIAYE O, MOREIRA C *et Coll* - Les syndromes drépanocytaires majeurs en pédiatrie à Dakar (Sénégal). *Arch Pediatr* 2000 ; **7** : 16-24.
- 12 - RAHIMY MC, GANGBO A, AHOUGNAN G *et Coll* - Effect of a comprehensive clinical care program on disease course in severely ill children with sickle cell anemia in a sub-Saharan setting. *Blood* 2003 ; **102** : 834-8.
- 13 - KAFANDO E, SAWADOGO M, COTTON F *et Coll* - Neonatal screening for sickle cell disorders in Ouagadougou, Burkina Faso: a pilot study. *J Med Screen* 2005 ; **12** : 112-4.
- 14 - OHENE-FREMPONG K, BONNEY A, TETTEH H, NKURUMAH FK - Newborn screening for sickle cell disease in Ghana. In: European Society for Pediatric Research. Siena: *Pediatric Research* 2005 ; **58** : 401.
- 15 - FOURNIER-CHARRIERE E. Traitement de la douleur des crises vaso-occlusives de l'enfant drépanocytaire. In «GIROT R, BÉGUÉ P, GALACTÉROS F - La drépanocytose». John Libbey Eurotext ed, Paris, 2003, pp 51-76.
- 16 - KOKO J, DUFILLOT D, M'BA-MEYO J *et Coll* - Mortalité des enfants drépanocytaires dans un service de pédiatrie en Afrique centrale. *Arch Ped* 1998 ; **5** : 965-9.
- 17 - TSHILOLO L, MUKENDI R, WEMBONYAMA O - Blood transfusion rate in Congolese patients with sickle cell anemia. *Indian J Pediatr* 2007 ; **74** : 735-8.
- 18 - DE MONTALEMBERT M - Transfusion sanguine et hémoglobinopathies. *Hematologie* 2004 ; **6** : 470-478.
- 19 - ADAMS R, MCKIE V, NICHOLS F *et Coll* - The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1992 ; **326** : 605-10.
- 20 - ADAMS RJ, MCKIE VC, HSU L *et Coll* - Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998 ; **339** : 5-11.
- 21 - CHARACHE S, TERRIN ML, MOORE rd *et Coll* - Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995 ; **332** : 1317-22.
- 22 - GULBIS B, HABERMAN D, DUFOUR D *et Coll* - Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events. The Belgian experience. *Blood* 2004 ; **105** : 2685-90.
- 23 - STEINBERG MH, BARTON F, CASTRO O *et Coll* - Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia. Risk and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003 ; **289** : 45-51.
- 24 - WARE RE, ZIMMERMAN SA, SYLVESTRE PB *et Coll* - Prevention of secondary stroke and resolution of transfusional iron overload in children with sickle cell anemia using hydroxyurea and phlebotomy. *J Pediatr* 2004 ; **145** : 346-52.,
- 25 - BAKANAY SM, DAINER A, CLAI B *et Coll* - Mortality in sickle cell patients on hydroxyurea therapy. *Blood* 2005 ; **105** : 545-7.
- 26 - GRIGG A. Effects of hydroxyurea on sperm count, motility and morphology in adult men with sickle cell disease or myeloproliferative disease. *Intern Med J* 2007 ; **37** : 190-2.
- 27 - BERNAUDIN F, SOCIÉ G, KUENTZ M *et Coll* - Long term results of related myeloablative stem cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood* 2007 Jul2 (epub ahead of print).
- 28 - WALTERS MC, STORB R, PATIENCE M *et Coll* - Impact of bone marrow transplantation for sickle cell disease: an interim report. *Blood* 2000 ; **95** : 1918-24.
- 29 - BRACHET C, HEINRICHS C, TENOUTASSE S *et Coll* - Children with sickle cell disease: growth and gonadal function after hematopoietic cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007 ; **29** : 445-50.
- 30 - DONNEZ J, DOLMANS MM, DEMYILLE D *et Coll* - Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004 ;