

Facteurs prédictifs des complications chroniques de la drépanocytose homozygote chez l'adulte à Dakar (Sénégal)

Diop S, Diop D, Seck M, Guèye Y, Faye A, Dièye TN, Touré Fall AO, Sall Diallo A, Thiam D, Diakhaté L

Service d'Hématologie Faculté de Médecine. Université Cheikh Anta Diop, Dakar Fann, Sénégal

Med Trop 2010 ; **70** : 471-474

RÉSUMÉ • *Contexte.* Les complications chroniques de la drépanocytose homozygote correspondent à une atteinte organique le plus souvent irréversible. Plusieurs facteurs génétiques prédictifs de ces complications ont déjà été étudiés mais leur recherche n'est pas toujours accessible. Par ce travail nous avons voulu évaluer à partir des données du suivi des patients, la place des facteurs sociodémographiques et clinico-biologiques dans la survenue de ces complications chroniques. *Méthodes.* Il s'agit d'une cohorte de 229 patients drépanocytaires homozygotes (SS) adultes suivis au moins pendant 10 ans (10 à 16 ans) sur la base de rendez vous trimestriels. Toutes les données socio démographiques et clinico-biologiques des patients ont été enregistrées dans le dossier médical. Un dépistage des différentes complications a été réalisé au moins tous les trois ans. Nous avons analysé les risques de survenue des complications chroniques en fonction des données du suivi des patients. *Résultats.* L'âge moyen des patients était de 28,6 ans (20-57 ans) et le sex ratio H/F de 1,3. Les complications chroniques étaient retrouvées chez 80 patients soit 34,9 % (80/229). Parmi ces complications, l'ostéonécrose était la plus fréquente avec 27 cas (11,7%), suivie de la lithiase biliaire 24 cas (10,4%). Parmi les facteurs socio-démographiques, seul l'âge du patient a été retrouvé ($p=0,0008$). Parmi les facteurs clinico biologiques et après analyse multivariée, deux facteurs ont été retrouvés, il s'agit des antécédents de transfusion et du taux d'hémoglobine F. En effet le risque de faire des complications était 3 fois plus élevé chez les patients ayant eu des antécédents de transfusion, alors que ces accidents étaient moindres chez les patients ayant un taux d'hémoglobine F plus élevé. *Conclusion.* Cette étude a trouvé que l'âge avancé et un taux d'hémoglobine F bas étaient les seuls facteurs prédictifs de complications chroniques chez nos patients drépanocytaires homozygotes.

MOTS-CLÉS • Drépanocytose. Complications chroniques. Anémie. Sénégal.

PREDICTIVE FACTORS OF CHRONIC COMPLICATIONS IN ADULT SICKLE CELL ANEMIA PATIENTS IN DAKAR, SENEGAL

ABSTRACT • *Purpose.* Chronic complications of sickle cell disease (SS) usually involve irreversible organ damage. Several genetic factors have been shown to have predictive value for chronic complications but these data are not always available. The purpose of this study was to assess the value of sociodemographic and clinicobiological features in predicting chronic complications. *Methods.* This study included a total of 229 adult SS patients who underwent quarterly follow-up examinations for at least 10 years (range, 10 - 16). All sociodemographic and clinicobiological data were recorded. Screening for complications was performed at least once every three years. The risk of developing chronic complications was analyzed in function of patient follow-up data. *Results.* Mean patient age was 28.6 years (range, 20 - 57) and sex ratio was 1.3. Prevalence of chronic complications was 34.9% (80/229). The most common complication was bone necrosis in 27 cases (11.7%) followed by gallstones in 24 (10.4%). The only sociodemographic factor with predictive value was patient age ($p=0.0008$). Multivariate analysis identified two clinicobiological factors with predictive value. History of transfusion was associated with a 3-fold higher risk while hemoglobin F level was associated with decreased risk. *Conclusion.* In this study, age and low hemoglobin F level were the only predictive factors of chronic complications in SS patients.

KEY WORDS • Sickle cell disease. Chronic complications. Anemia. Senegal.

La drépanocytose est l'hémoglobinoopathie symptomatique la plus fréquente dans le monde, plus particulièrement en Afrique noire. Au Sénégal, 8 à 10 % de la population est porteuse de l'hémoglobine S et les études de dépistage néonatal estiment que 2 % des nouveaux nés souffrent de formes majeures d'hémoglobinoopathies (1). Depuis quelques années, l'amélioration de la prise en charge des drépanocytaires homozygotes a permis un prolongement de leur espérance de vie aussi bien dans les pays développés (2) que dans ceux en développement (3,4). Ainsi, se rencontrent plus fréquemment les complications chroniques qui surviennent vers la 3ème- 4ème décennie d'évolution de la maladie. Ces complications chroniques correspondent à une atteinte irréversible de plusieurs organes dont l'os, le rein, la rétine, le poumon, le cerveau etc... Leur prévalence a été de 31,8 % sur une série de 1 056 patients suivis pendant quatre décennies aux USA, et elles sont graves puisque responsables de 13 % des causes de décès avant l'âge de 20 ans et 42 % après cet âge (5).

Disposer de facteurs prédictifs de la survenue de ces complications chroniques permettrait de réaliser leur diagnostic précoce, de proposer un traitement ciblé et ainsi, avoir un impact sur le coût de la prise en charge et sur la qualité et l'espérance de vie des patients. La plupart des facteurs étudiés sont plutôt d'ordre génétique. Ainsi, il a été montré qu'un taux d'hémoglobine F > 10 % prévenait la survenue des complications organiques chroniques (6). Un effet protecteur d'un taux d'hémoglobine F élevé a été retrouvé sur l'ostéonécrose (7), la rétinopathie (8) et l'ulcère de jambe (9) et l'absence de protection a été retrouvée sur l'hypertension artérielle pulmonaire (10). De même, l'effet de l'haplotype du gène β globine a été étudié avec une gravité croissante des haplotypes suivants : Sénégal, Arabo-indien, Benin et Bantu. Dans ce dernier cas, le taux d'Hb F de base est plus faible, ce qui expose à plus d'atteintes organiques et d'insuffisance rénale (11) et une moindre réponse à l'hydroxyurée (12) qui est un traitement dont le but est d'augmenter le taux d'Hb F afin de réduire la fréquence des crises vaso-occlusives et la gravité de la maladie.

La présence d'une α thalassémie associée réduit la concentration de l'hémoglobine S et sa polymérisation. Son effet protecteur a été retrouvé sur l'ulcère de jambe (9), la lithiase vési-

• Correspondance : saliou2_diop@hotmail.com

• Article reçu le 8/03/2009, définitivement accepté le 12/03/2010

culaire (13), l'albuminurie (14) et l'atteinte cardiaque (15) alors que cette protection était minime ou absente sur l'ostéonécrose (13) et la rétinopathie (16).

Ces facteurs génétiques sont bien établis mais ne sont pas toujours disponibles dans les dossiers des malades. Par ce travail nous avons voulu évaluer à partir des données du suivi des patients, la place des facteurs sociodémographiques et clinico-biologiques dans la survenue de ces complications chroniques. La reconnaissance de tels facteurs permettrait de mieux cibler le dépistage de ces complications et d'améliorer la précocité du diagnostic et de la prise en charge.

Patients et méthodes

Patients

Depuis 1994, notre centre organise un suivi des patients porteurs d'hémoglobinopathies majeures sur la base de consultations régulières (au moins trois fois par an par patient) et d'hospitalisations en cas d'urgence. En 2008, le nombre de drépanocytaires homozygotes reçus au moins trois fois était de 614 patients. Ces patients étaient soit suivis depuis l'enfance, soit adressés par les services de pédiatrie pour limite d'âge. Au cours du suivi, toutes les données sociodémographiques, diagnostiques, évolutives et thérapeutiques sont consignées dans les dossiers. Parmi ces patients, 229 patients âgés de plus de 20 ans ont pu bénéficier d'un suivi depuis au moins 10 ans (10 à 16 ans). Il s'agissait tous de drépanocytaires homozygotes type SS diagnostiqués par électrophorèse de l'hémoglobine à pH alcalin et acide. La bêta thalasso drépanocytose de type $S\beta_0$ a été éliminée sur la base de l'absence d'une microcytose et d'une hypochromie non liée à une carence en fer. Ils avaient tous reçu au moment de l'inclusion et au cours du suivi des séances d'éducation sur la maladie drépanocytaire et sur ses différentes complications.

Méthodes

Il s'agissait d'une étude prospective et au cours de leur rendez vous trimestriels, les patients bénéficiaient d'un examen clinique et d'un bilan biologique comportant au moins un hémogramme et le taux des réticulocytes. Tous les trois ans au moins, un dépistage des complications était réalisé avec les examens suivants : radiographie des hanches, échographie abdominale, fond d'œil complété éventuellement d'une angiographie rétinienne, d'un dosage de la microalbuminurie, de la détermination de la clairance de la créatinine. D'autres examens étaient réalisés selon la présence de signes d'appel. En dehors des complications, les patients recevaient en traitement standard une supplémentation systématique en acide folique (5 mg par jour), une prophylaxie anti palustre pendant les périodes de forte transmission (septembre - novembre) et un traitement antalgique en cas de douleurs. Aucun patient n'était traité par hydroxyurée et les taux d'hémoglobine F ont été toujours mesurés chez les patients en phase stationnaire.

Analyse statistique

Le recueil des données a été fait selon une fiche d'enquête et celles-ci ont été saisies sur ordinateur avec épi info version 06 et analysées avec le logiciel statistical analysis system (SAS). Cette analyse s'est faite en deux parties : une partie descriptive avec une

étude quantitative (moyenne et écart type) et une étude qualitative (les proportions, intervalle de confiance) ; une seconde partie analytique avec une analyse bivariée puis multivariée. L'analyse bivariée a été effectuée par comparaison de proportion entre deux variables qualitatives à l'aide du test de khi2 ou de Fisher et la comparaison des moyennes par le test de l'Anova et le test t de Student. Ces tests ont été réalisés selon leur condition d'applicabilité et le seuil de signification p (probabilité d'erreurs) était fixé : $p \leq 0,05$. Pour l'analyse multivariée, un test du chi2 a permis de comparer la variable complication chronique et les variables qualitatives tandis qu'un test t de Student a permis la comparaison de moyenne entre la variable complication chronique et les données biologiques. Ces procédures ont permis le choix des variables candidates à l'analyse multivariée. Toute variable dont la valeur de p était inférieure à 0,05 était retenue.

Résultats

L'étude a porté sur 229 patients drépanocytaire homozygotes d'âge moyen 28,6 ans (20-57 ans) et de sex ratio H/F 1, 3.

Fréquence et type de complications chroniques

Les complications chroniques étaient retrouvées chez 80 patients soit 34,9%. Parmi ces complications, l'ostéonécrose était la plus fréquente avec 27 cas (11,7%), suivie de la lithiase biliaire 24 cas (10,4%) (tableau 1). L'âge médian des patients présentant des complications était de 31,1 ans

Tableau 1. Fréquence des complications chroniques sur une série de 229 drépanocytaires homozygotes adultes.

Complications chroniques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Ostéonécrose	27	11,7
Lithiase biliaire	24	10,4
Ulcère de jambe	11	4,8
Insuffisance cardiaque globale	10	4,3
Insuffisance rénale chronique	6	2,6
Rétinopathie	2	0,8
Total	80	34,9%

Tableau 2. Répartition des facteurs sociodémographiques en fonction de la présence (groupe I) ou non (groupe II) de complications chroniques.

Variables	Groupe I (n=80)	Groupe II (n=149)	p
Sexe			
H	48 (60%)	83 (55,7%)	0,23
F	32 (40%)	66 (44,3%)	
Niveau socio-économique			
Elevé	5 (6,2%)	11 (7,3%)	
Bas	38 (47,5%)	65 (43,6%)	0,8
Moyen	37 (46,2%)	73 (48,9%)	
Niveau d'instruction			
Oui	63 (78,7%)	119 (79,8%)	0,7
Non	27 (33,7%)	30 (20,2%)	
Age (ans)			
Moyenne	35,4	26,3	0,0008
Ecart Type	8,9	7,1	
Taille fratrie			
Moyenne	4,5	4,3	0,5
Ecart type	2,1	2,2	
Nombre drépanocytaires /famille			
Moyenne	1,6	1,30,1	
Ecart Type	1,02	0,8	

Tableau 3. Répartition des facteurs cliniques en fonction de la présence (groupe I) ou non (groupe II) de complications chroniques.

Variabes	Groupe I (n=80)	Groupe II (n=149)	p
Age au diagnostic (années)			
moyenne	11,2	11,8	0,9
écart type	9,7	9	
Régularité du suivi			
oui	15 (18,75%)	54 (36,3%)	0,0023
Non	65 (81,25%)	95 (63,7%)	
Accident ischémique grave			
oui	2 (2,5%)	4 (2,6%)	0,37
Non	78 (97,5%)	145 (97,3%)	
Antécédent transfusion			
oui	56 (70%)	34 (22,8%)	0,0001
Non	24 (30%)	115 (77,2%)	
Antécédent Hospitalisation			
oui	64 (80%)	81 (54,3%)	0,0001
Non	16 (20%)	68 (45,7%)	
Nombre de Transfusion			
Moyenne	2,5	2	0,37
Ecart Type	2,3	1,5	
Nombre de CVO/an			
Moyenne	1,5	1,8	0,9
Ecart type	0,8	1,6	
Nombre d'hospitalisation			
Moyenne	3,1	2,9	0,7
Ecart Type	2,2	1,9	

CVO : crise vaso-occlusive

Facteurs de risques sociodémographiques

La recherche de facteurs socio-démographiques de risque de survenue de complications chroniques a retrouvé comme seul facteur l'âge du patient ($p=0,0008$).

La survenue des complications n'a pas été significativement influencée par les facteurs suivants : sexe, niveau socio-économique, niveau d'instruction, taille fratrie, nombre de drépanocytose dans la fratrie (tableau 2).

Facteurs de risques cliniques

Les complications chroniques étaient significativement plus fréquentes chez les patients dont le suivi n'était pas régulier durant l'enfance ($p=0,0023$), et chez ceux qui avaient déjà reçu au moins une transfusion ($p=0,0001$) ou avaient été hospitalisés au moins une fois ($p=0,0001$) par rapport aux patients jamais transfusés ou hospitalisés.

Tableau 4. Répartition des facteurs biologiques en fonction de la présence (groupe I) ou non (groupe II) de complications chroniques.

Variabes	Groupe I (n= 80)	Groupe II (n= 149)	p
Hémoglobine F (%)			
Moyenne	7,8	12,1	0,00001
Ecart Type	4,5	6,3	
Hémoglobine (g/L)			
Moyenne	7,7	7,8	0,4
Ecart Type	1,3	1,2	
Volume globulaire Moyen (fL)			
Moyenne	90,4	84,1	0,001
Ecart type	9,	8,6	
Leucocytes/mm ³			
Moyenne	12,7	10,5	0,04
Ecart Type	4,6	5,2	
Plaquettes/mm ³			
Moyenne	452,	434,2	0,8
Ecart Type	143,2	95,5	

Tableau 5. Analyse multivariée des facteurs déterminant les complications chroniques chez les sujets drépanocytaires homozygotes.

Facteurs	OR	IC à 95% OR	p
Leucocytes	0.944	0.881 1.011	0.1014
Volume Globulaire Moyen	1.001	0.995 1.007	0.7605
Age	1.041	0.992 1.092	0.1021
Antécédents de transfusion	2.900	1.256 6.696	0.0126*
Suivi régulier	2.010	0.786 5.139	0.1448
Hémoglobine F	0.872	0.810 0.939	0.0003**
Antécédents d'hospitalisation	1.814	0.682 4.829	0.2329

* $p<0,01$ ** $p<0,001$

La survenue des complications chroniques n'a pas été significativement influencée par l'âge de confirmation du diagnostic, la présence d'un accident ischémique grave, le nombre de transfusions antérieures, le nombre de crises vaso-occlusives par an, et le nombre d'hospitalisations antérieures (tableau 3)

Facteurs de risques biologiques

Les patients ayant présenté des complications chroniques avaient significativement des taux d'hémoglobine F plus bas ($p=0,0001$), un volume globulaire moyen plus élevé ($p=0,0001$) et un nombre de globules blancs plus élevé ($p=0,04$).

La survenue des complications chroniques n'a pas été significativement influencée par le taux de plaquettes ainsi que le taux d'hémoglobine (tableau 4).

Etude synthétique des différents facteurs de risque

Après analyse multivariée, deux facteurs ont été retrouvés avec une différence significative, il s'agissait des antécédents de transfusion et du taux d'hémoglobine F. Le risque de faire des complications était 3 fois plus élevé chez les patients ayant déjà reçu au moins une transfusion sanguine par rapport aux patients jamais transfusés. A l'inverse, un taux d'hémoglobine F plus élevé était associé à une réduction de la fréquence de ces complications chroniques (tableau 5).

Discussion

La fréquence des complications chroniques de la drépanocytose est différemment appréciée selon les séries. Nous avons retrouvé une prévalence de 34,9% dans notre étude, valeur inférieure à celle de 49% déjà retrouvée dans une précédente étude (4). Des prévalences de 55,7% et 48% ont été rapportées respectivement au Congo et aux USA (5, 17). Dans l'étude réalisée aux USA, 73% des patients décédés avaient au moins une complication chronique. La plupart des études sous-estiment la prévalence réelle de ces complications chroniques du fait de leur caractère souvent asymptomatique mais aussi de la non systématisation de leur dépistage pour des raisons de coût et d'accessibilité. Ainsi, Mancini (18) rapportait en 2003 une prévalence de 74,7% de complications chroniques à l'autopsie des patients drépanocytaires homozygotes décédés contre seulement 25,3% de complications dépistées sur des arguments cliniques et paracliniques lors de leur vivant.

Concernant les facteurs sociodémographiques, seul l'âge a été trouvé comme facteur de risque de survenue des complications chroniques en analyse univariée. L'âge médian de survenue des complications a été de 31,1 ans dans notre étude et 31,8 ans dans

celle de Powars aux USA (5). D'autres facteurs tels que le sexe, le niveau socioéconomique, le niveau d'instruction, la taille de la fratrie ou le nombre de drépanocytaires dans la famille n'ont pas eu d'impact dans la survenue des complications chroniques. Concernant le niveau socioéconomique, une étude antérieure montrait que les patients ayant de meilleures conditions socioéconomiques toléraient mieux la maladie puisqu'ils pouvaient avoir recours plus facilement aux soins (19). Ainsi, pour des patients ayant une anémie de même gravité, le traitement de cette dernière était moins efficace chez les patients à bas niveau socioéconomique (20).

Le risque de faire des complications chroniques était trois fois plus élevé chez les patients ayant eu des antécédents de transfusion sanguine et chez ceux qui avaient les plus bas taux d'hémoglobine F. Les patients transfusés avaient probablement un profil évolutif plus sévère les prédisposant à faire plus de complications chroniques mais la transfusion sanguine peut également entretenir et aggraver les perturbations circulatoires en majorant l'hyperviscosité sanguine liée à l'hémoglobinopathie et exposer ainsi à des atteintes organiques. Le taux d'hémoglobine F à partir duquel on peut s'attendre à un bénéfice sur la prévention des complications chroniques est sujet à discussion. Selon Powars (5), il faut un taux d'hémoglobine F > 10 % pour réduire la fréquence des complications chroniques. Cependant certains patients avec un taux d'hémoglobine F supérieur à 20 % ont quand même présenté des complications chroniques (21). Le suivi à long terme des patients traités par hydroxyurée permettra certainement de répondre à la question des taux d'hémoglobine F à partir desquels ces complications chroniques pourraient être prévenues. La fréquence des complications chroniques n'a pas été significativement influencée par le nombre de crises vaso-occlusives par an. Les patients présentant des crises vaso-occlusives fréquentes feraient cependant plus d'accidents ischémiques graves comme rapporté par Platt (22).

Globalement, les facteurs identifiés dans notre série constituée d'adultes sont différents de ceux rapportés par Miller (23) chez les enfants où l'existence d'un syndrome pieds-mains, des globules blancs élevés et un taux d'hémoglobine bas étaient associés à des formes sévères responsables de décès précoces, de crises vaso-occlusives fréquentes et de syndrome thoracique aigu.

Conclusion

Notre étude a trouvé que l'âge avancé et un taux d'hémoglobine F bas étaient les seuls facteurs prédictifs de complications chroniques chez nos patients drépanocytaires homozygotes. Ces facteurs doivent permettre de mieux cibler les patients pour lesquels le dépistage des complications doit être plus systématique. Cette stratégie pourrait être évaluée dans des études prospectives surtout dans les pays aux ressources limitées où les complications chroniques sont souvent diagnostiquées à des stades tardifs de leur évolution.

Références

- Mbodj M, Ndoye O, Diarra M, Mbaye BN, Sow Touré H, Diouf L *et al.* Dépistage néonatal de la drépanocytose au CHU de Dakar ; premier bilan. *Dakar Med* 2003 ; 48 : 202-5.
- de Montalembert M., Girot R, Galacteros F. La drépanocytose en France en 2006 : acquis et défis. *Arch Pediatr* 2006 ; 13 : 1191-4.
- Diop S, Thiam D, Cisse M, Toure-Fall AO, Fall K, Diakhate L. New results in clinical severity of homozygous sickle cell anemia in Dakar, Senegal. *Hematol Cell Ther* 1999 ; 41 : 217-21.
- Diop S, Mokono SO, Ndiaye M, Toure Fall AO, Thiam D, Diakhate L. La drépanocytose homozygote après l'âge de 20 ans : suivi d'une cohorte de 108 patients au CHU de Dakar. *Rev Med Interne* 2003 ; 24 : 711-5.
- Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of sickle cell anemia: A 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine* 2005 ; 84 : 363-7.
- Powars DR, Weiss JN, Chan LS, Schroeder WA. Is there a threshold level of fetal hemoglobin that ameliorates morbidity in sickle cell anemia ? *Blood* 1984 ; 63 : 921-6.
- Hawker H, Neilson H, Hayes RJ, Serjeant GR. Haematological factors associated with avascular necrosis of the femoral head in homozygous sickle cell disease. *Br J Haematol* 1982 ; 50 : 29-34.
- Fox PD, Dunn DT, Morris JS, Serjeant GR. Risk factors for proliferative sickle retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1990 ; 74 : 172-6.
- Koshy M, Entsuaah R, Koranda A, Kraus AP, Johnson R, Bellvue R *et al.* Leg ulcers in patients with sickle cell disease. *Blood* 1989 ; 74 : 1403-8.
- Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K *et al.* Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 886-95.
- Nagel RL, Rao SK, Dunda-Belkhdja O, Connolly MM, Fabry ME, Georges A *et al.* The hematologic characteristics of sickle cell anemia bearing the Bantu haplotype: the relationship between $\alpha\gamma$ and hémoglobine F level. *Blood* 1987 ; 69 : 1026-30.
- Bakanay SM, Dainer E, Clair B, Adekile A, Daitch L, Wells L *et al.* Mortality in sickle cell patients on hydroxyurea therapy. *Blood* 2005 ; 105 : 545-7.
- Powars DR, Hiti A, Ramicone E, Johnson C, Chan L. Outcome in hemoglobin SC disease: a four decade observational study of clinical, hematologic and genetic factors. *Am J Hematol* 2002 ; 70 : 206-15.
- Guasch A, Zayas CF, Eckman JR, Muralidharan K, Wei Z, Elsas LJ. Evidence that microdeletions in the α globin gene protect against the development of sickle cell glomerulopathy in humans. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 1014-9.
- Braden DS, Covitz W, Milner PF. Cardiovascular function during rest and exercise in patients with sickle-cell anemia and coexisting alpha thalassaemia-2. *Am J Hematol* 1996 ; 52 : 96-102.
- Fox PD, Higgs DR, Serjeant GR. Influence of α thalassaemia on the retinopathy of homozygous sickle cell disease. *Br J Ophthalmol* 1993 ; 77 : 89-90.
- Dokekias AE, Nzingoula S. Profil du sujet drépanocyttaire homozygote après l'âge de 30 ans. *Med Afr Noire* 2001 ; 48 : 411-7.
- Manci EA, Culberson DE, Yang YM, Gardner TM, Powell R, Haynes J *et al.* Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol* 2003 ; 123 : 359-65.
- Diop PS, Cisse M, Toure-Fall AO, Thiam D, Fall K, Gadjji M *et al.* La drépanocytose homozygote à Dakar: influence du taux d'hémoglobine F, des facteurs socio-culturels et économiques. *Dakar Med* 1999 ; 44 : 171-4.
- Schatz J, Finke R, Roberts CW. Interactions of biomedical and environmental risk factors for cognitive development: a preliminary study of sickle cell disease. *J Dev Behav Pediatr* 2004 ; 25 : 303-10.
- Steinberg MH. Predicting clinical severity in sickle cell anemia. *Br J Haematol* 2005 ; 129 : 465-81.
- Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH *et al.* Mortality in sickle cell disease : life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 1639-44.
- Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC, Weiner SJ *et al.* Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 83-9.