

# MANIFESTATIONS ENCÉPHALIQUES AIGUËS CHEZ L'ENFANT DRÉPANOCYTAIRE SÉNÉGALAIS

DIAGNE I., DIAGNE-GUËYE N.R., FALL L., NDIAYE O., CAMARA B., DIOUF S.,  
SIGNATÉ-SY H., KUAKUVI N.

DIAGNE I., DIAGNE-GUËYE N.R., FALL L., NDIAYE O., CAMARA B.,  
DIOUF S., SIGNATÉ-SY H., KUAKUVI N. - Manifestations encéphaliques  
aiguës chez l'enfant drépanocytaire sénégalais

*Dakar Médical*, 2001, 46, 2, 116-120.

Accepté le 26 Novembre 2001.

## Résumé :

L'évolution des syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) peut être émaillée de complications neurologiques dont les plus fréquents sont les méningites bactériennes et les accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Dans ce travail nous avons effectué une étude rétrospective des cas de manifestations encéphaliques aiguës observées dans une cohorte de 461 enfants et d'adolescents suivis pour syndrome drépanocytaire majeur à l'hôpital d'enfants Albert Royer de Dakar (Sénégal) de janvier 1991 à décembre 2000 (10 ans). Cette cohorte était composée de 438 homozygotes SS, 19 hétérozygotes composites SC et de 4 hétérozygotes composites S- $\beta$  thalassémie (3 S $\beta$ + et 1 S $\beta$ <sup>0</sup>).

Sept patients, tous homozygotes, avaient présenté une MEA avec hémiplegie brutale, flasque et proportionnelle, évoquant un AVC. La prévalence de ces MEA était de 1,5 % pour l'ensemble des patients porteurs de SDM, et de 1,6 % chez les homozygotes SS. L'âge de survenue du premier épisode variait de 4 ans à 8,5 ans (âge moyen = 6 ans 6 mois). Il s'agissait de 4 filles et 3 garçons (sex ratio = 0,75). Le profil clinique et biologique de la drépanocytose ne présentait par ailleurs aucune particularité chez ces patients par rapport aux autres. Deux récurrences avaient été observées chez une fille et une récurrence chez un garçon avec des intervalles de 12 mois, 20 mois et 60 mois entre les épisodes. Aucun des patients n'a été soumis à un programme transfusionnel du fait de l'insuffisance des conditions pour réaliser des transfusions au long cours.

Les AVC semblent relativement rares chez les enfants drépanocytaires sénégalais, mais posent le problème de l'applicabilité de programmes transfusionnels qui constituent le seul traitement préventif efficace unanimement reconnu. Cependant l'hydroxyurée pourrait constituer une alternative adaptée à nos conditions d'exercice.

**Mots-clés :** Accident vasculaire cérébral, Drépanocytose, Transfusion sanguin.

## INTRODUCTION

L'évolution des syndromes drépanocytaires majeurs (SDM) peut se compliquer de manifestations encéphaliques aiguës (MEA) graves dont les plus fréquentes sont les accidents vasculaires cérébraux (AVC). La particularité de l'AVC chez le sujet drépanocytaire est liée au risque élevé de récurrences et les mesures préventives actuellement préconisées reposent sur le dépistage des patients les plus à risque et la mise en route d'un programme transfusionnel à vie. Au cours du suivi d'une cohorte de patients porteurs de SDM à l'Hôpital d'Enfants Albert Royer de Dakar nous avons observé des cas de manifestations encéphaliques aiguës compatibles avec un AVC. Nous rapportons dans ce travail les données de ces observations et discutons les aspects épidémiologiques, étiopathogéniques, cliniques, évolutives et thérapeutiques.

DIAGNE I., DIAGNE-GUËYE N.R., FALL L., NDIAYE O., CAMARA B.,  
DIOUF S., SIGNATÉ-SY H., KUAKUVI N. - Acute encephalic manifestations  
in senegalese sickle cell diseased children.

*Dakar Médical*, 2001, 46, 2, 116-120.

Accepted November, 26<sup>th</sup> 2001.

## Summary :

The course of sickle cell disease (SCD) may be complicated by neurologic events, mainly bacterial meningitidis and stroke.

We retrospectively studied all cases with acute encephalic manifestations (AEM) in a cohort of 461 children and adolescents with SCD followed at Albert Royer Children Hospital of Dakar (Senegal) from January 1991 to December 2000 (ten years). Among them 438 had sickle cell anemia (SCA), 19 SC disease and 4 S- $\beta$  thalassaemia (3 S- $\beta$ <sup>+</sup>, 1 S- $\beta$ <sup>0</sup>).

Seven patients, all with SCA, presented antecedents of AEM revealed by flacid and proportionnal hemiplegia evoking stroke. Prevalence of these AEM was 1.5 per cent among patients with SCD and 1.6 per cent among those with SCA. They were 4 girls and 3 boys (sex ratio = 0.75) aged 4 to 8.5 years when occurred the first accident. We observed no clinical or biological distinctive characteristic of SCA in these patients compared to those without cerebrovascular accident. Recurrence was observed once in a boy after a 12 months interval and twice in a girl after 20 and 60 months intervals successively. No transfusionnal program was applied to prevent recurrent stroke because of insufficient conditions for long-term transfusion.

Stroke appears to be rare in senegalese children with SCD. However it poses in our context the major problem of applicability of transfusionnal program which constitute the only therapy universally recognised to be effective to prevent recurrence. Nevertheless hydroxyurea could be a satisfactory alternative.

**Key-words :** Stroke, Sickle cell disease, Blood transfusion.

## PATIENTS ET MÉTHODES

Une consultation de suivi des enfants et adolescents porteurs de SDM est organisée à l'Hôpital d'Enfants Albert Royer de Dakar depuis janvier 1991. Les patients ont été recrutés à des âges variables, soit au décours de manifestations cliniques ou de complications de la drépanocytose, soit par dépistage systématique dans la fratrie d'enfants déjà inclus. Le suivi médical se fait par des visites systématiques, au moins trimestrielles, et à l'occasion de consultations pour des manifestations diverses.

**Correspondance :** Dr DIAGNE I. - Adresse ci-dessous

\* Chaire de Pédiatrie de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar - Hôpital d'Enfants Albert Royer - CHU Dde Fann - BP 5035 Dakar (Sénégal)

Les principales données cliniques et paracliniques ont été régulièrement consignées sur des dossiers individuels puis enregistrées sur un fichier informatique à l'aide du logiciel Epi info version 6.0 du CDC d'Atlanta. Les résultats globaux de ce suivi ont été rapportés dans un travail précédent [1].

La présente étude est une analyse rétrospective de l'ensemble des dossiers de patients suivis entre le 1<sup>er</sup> janvier 1991 et le 31 décembre 2000, ayant présenté une manifestation encéphalique aiguë (MEA) de survenue brutale à type d'hémiplégie ou d'hémi-parésie associée ou non à des convulsions ou une perte de connaissance. Nous avons exclu les patients chez lesquels le diagnostic de méningite ou de méningoencéphalite avait été retenu sur la base de signes cliniques (syndromes infectieux et méningé) et des résultats des examens cyto-chimiques et bactériologiques du liquide céphalo-rachidien (LCR).

Les principales caractéristiques de la drépanocytose (fréquence des crises vaso-occlusives, type d'hémoglobinopathie, taux d'hémoglobine à l'état basal et taux d'hémoglobine F) chez ces patients ont été comparées à celles des autres enfants suivis en utilisant les tests de Fisher exact et de Student. La différence est considérée comme significative si la valeur de p est inférieure à 0,05.

Les données relatives aux manifestations encéphaliques aiguës (âge et circonstances de survenue, tableau clinique initial, modalités de prise en charge et évolution) ont été rapportées.

## RÉSULTATS

### DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

#### • Fréquence

Du 1<sup>er</sup> Janvier 1991 au 31 Décembre 2000, 461 patients porteurs de SDM ont été inclus dans notre cohorte. Il s'agissait de :

- 438 cas de drépanocytose homozygote SS (95,0%),
- 19 cas d'hétérozygotie composite SC (4,1%)
- et 4 cas d'hétérozygotie composite S $\beta$  thalassémie (0,9%) dont 3 formes S $\beta$ + et une forme S $\beta$ <sup>0</sup>.

Parmi ces patients, 7 tous homozygotes, avaient présenté au moins un épisode de MEA. Ainsi la prévalence de ces MEA était estimée à 1,5% pour l'ensemble des SDM et à 1,6% chez les homozygotes. Cependant la différence de prévalence entre les sujets homozygotes et les autres patients n'était pas statistiquement significative.

#### • Age et sexe

Les MEA concernaient 3 garçons et 4 filles, soit un sex ratio de 0,75.

L'âge de survenu du premier épisode variait de 4 ans à 8 ans <sup>1</sup>/<sub>2</sub>, avec un âge moyen de 6 ans 6 mois.

### CARACTÉRISTIQUES DE LA DRÉPANOCYTOSE

Les principales caractéristiques de la drépanocytose chez les patients ayant présenté une MEA sont résumées dans le tableau I.

Tableau I :

Principales caractéristiques de la drépanocytose chez les 7 patients ayant présenté une manifestation encéphalique aiguë (MEA).

Observations	Sexe	Type drépanocytose	Hb* (g/dl)	HbF (%)	Leucocytes* (/mm <sup>3</sup> )	Plaquettes* (/mm <sup>3</sup> )	CVO**	Autres complications
1	F	SS	9,7	13,4	7760	400000	1	Lithiase biliaire
2	M	SS	9,2	15,1	10500	449000	4	Néant
3	M	SS	8,0	1,4	11700	334000	3	Néant
4	F	SS	8,9	1,0	14000	384500	1	Néant
5	F	SS	8,2	2,7	9750	670000	2	Ostéomyélite
6	F	SS	9,3	11,7	17300	612000	3	Néant
7	M	SS	7,0	10,0	12500	279000	2	Néant

\* Moyenne des taux en période intercritique

\*\* Fréquence annuelle des crises vaso-occlusives de durée supérieure à 3 jours

Leur taux d'hémoglobine (Hb) moyen à l'état basal (période intercritique) était de  $8,6 \pm 0,6$  g/dl et la valeur moyenne de leur taux d'hémoglobine F (HbF) de 7,9%. Chez les autres patients homozygotes suivis les taux moyens d'Hb de base et d'HbF étaient respectivement  $8,9 \pm 1,4$  g / dl et 7,6 %.

Les taux moyens de leucocytes et de plaquettes à l'état basal étaient respectivement de  $11930/\text{mm}^3$  et  $446900/\text{mm}^3$  chez les patients ayant un antécédent de MEA contre  $14992 \pm 5361/\text{mm}^3$  et  $297500 \pm 100030/\text{mm}^3$  chez les autres patients homozygotes.

Pour les paramètres étudiés les différences de moyennes entre les deux groupes de patients n'étaient pas statistiquement significatives.

### Données anamnestiques relatives aux MEA

Parmi nos patients, un avait présenté une récurrence (observation 2) une autre deux récurrences (observation 1) de la MEA. Ainsi, au total, 10 épisodes de MEA avaient été observés pour les sept patients réunis. Les MEA étaient survenues chez des patients en période intercritique en l'absence de tout contexte infectieux, sans notion de traumatisme et en l'absence de pathologie intercurrente connue dans 9 épisodes. Une crise vaso-occlusive généralisée était associée dans un épisode.

Nous avons retrouvé des antécédents de manifestations neurologiques similaires associées à la drépanocytose dans la fratrie de certains de nos malades. En effet les observations 2 et 7 concernent des enfants de mêmes père et mère, alors qu'une autre patiente (observation 4) avait une sœur aînée drépanocytaire homozygote actuellement âgée de 24 ans, qui avait présenté dans son enfance un accident vasculaire cérébral avec 2 récurrences. Cette dernière est actuellement suivie dans un autre service et ne figure pas dans notre série.

### Données cliniques et évolutives des MEA

Le tableau II montre les principales caractéristiques cliniques et évolutives des MEA chez nos patients. Le tableau clinique réalisé lors du premier épisode était une hémiparésie flasque proportionnelle dans tous les cas. Dans un cas (observation 6) les manifestations cliniques révélatrices étaient des hémiconvulsions au début, associées à une hémiparésie homolatérale qui avait régressé sans séquelles après une semaine d'évolution. Aucun des malades n'avait présenté un syndrome infectieux ou méningé. Par ailleurs le LCR était clair sans anomalie cytologique ou chimique chez tous les patients.

La radiographie du crâne était normale dans tous les cas, alors que le scanner cérébral n'avait été effectué que chez une patiente (observation 6). Il montrait des zones hypodenses cortico-sous corticales au niveau de la région frontale, de la vallée sylvienne et du centre semi-ovale.

Tableau II :

Caractéristiques cliniques et évolutives des manifestations encéphaliques aiguës chez 7 patients drépanocytaires homozygotes

Observations	Age de la 1ère MEA	Tableau neurologique	Récurrences (intervalles)	Séquelles actuelles	Evolution (recul après 1er AVC)
1	7 ans 1/2	Hémiparésie gauche	2 récurrences (20 mois et 60 mois)	Quadriparésie + troubles mémoires	Stationnaire (16 ans)
2	7 ans 1/2	Hémiparésie droite	1 récurrence (12 mois)	Quadriparésie + troubles mémoires	Perdu de vue (5 ans)
3	7 ans	Hémiparésie gauche	Néant	Hémiparésie + troubles mémoires	Stationnaire (9 ans)
4	8 ans 1/2	Hémiparésie gauche	Néant	Monoparésie membre inférieur	Décédée par hépatite (1 mois)
5	6 ans	Hémiparésie gauche	Néant	Hémiparésie	Stationnaire (6 mois)
6	4 ans	Hémiparésie droite + convulsions	Néant	Hémiparésie	Stationnaire (6 mois)
7	5 ans	Hémiparésie gauche	Néant	Hémiparésie	Stationnaire (9 mois)

### Données thérapeutiques

Pour les observations 1, 2 et 3, la prise en charge des MEA comportait un traitement symptomatique à la phase aiguë et des séances de kinésithérapie à la phase séquellaire. Par contre une transfusion simple de culot globulaire avait été associée au traitement à la phase aiguë dans les 4 autres cas. Cependant aucun de nos patients n'a été soumis à un échange transfusionnel ou à programme transfusionnel du fait de l'insuffisance des conditions matérielles pour réaliser ces traitements en toute sécurité.

### DISCUSSION

Les complications neurologiques de la drépanocytose homozygote sont dominées par les méningites bactériennes et les accidents vasculaires cérébraux [2]. Dans ce travail nous n'avons pas pris en compte les méningites dont nous avons estimé la prévalence à 1 % dans notre cohorte lors d'une étude précédente [1]. D'autres causes de manifestations encéphaliques aiguës, notamment un abcès cérébral, un empyème ou un hématome sous-dural étaient considérées comme très peu probables au vu des tableaux cliniques présentés par nos patients (hémiparésie brutale sans facteur déclenchant apparent dans 6 cas sur 7, absence de contexte infectieux, absence de syndrome d'hypertension intracrânienne). Chez tous nos patients l'hypothèse diagnostique que nous avons retenue était un accident vasculaire cérébral, mais nous n'avons pu le confirmer par l'imagerie que chez un patient.

La prévalence des infarctus cérébraux varie selon les séries et les méthodes diagnostiques utilisées. Les AVC cliniquement symptomatiques touchent 5 à 10 % des patients porteurs de SDM. En France un taux de 4 % a été observé par Montalembert et al.[3] dans une série constituée d'adultes et d'enfants, alors que Bernaudin et al. [4] décrivaient une prévalence de 6,9 % dans une série pédiatrique. Dans l'étude de Miller aux USA, 6,4 % des enfants porteurs de SDM avaient un antécédent d'AVC[5]. Ces différentes prévalences sont nettement supérieures à celle des MEA que nous avons retrouvée (1,5 %) et à la fréquence des AVC observée dans une cohorte de 131 patients suivis à Libreville (Gabon), qui était de 0,8 % [6]. Ces disparités pourraient s'expliquer par les différences dans les modalités de recrutement des patients. En effet, en Europe et aux USA le dépistage et le début du suivi de la maladie drépanocytaire se font dès la période néonatale dans la plupart des cas, alors que dans la majorité des cohortes africaines, comme la nôtre, les patients sont dépistés à un âge plus tardif en consultation externe ou dans les services d'hospitalisation. Dans cette dernière modalité il existe certainement un biais de sélection dans l'évaluation des données épidémiologiques car celle-ci ne peut prendre en compte les patients décédés précocement de complications de la maladie.

Quelles que soient les prévalences observées, les AVC cliniquement symptomatiques ne représentent qu'une faible proportion des infarctus cérébraux. Ainsi, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a permis le dépistage d'infarctus cérébraux cliniquement asymptomatiques chez 15 % [4], 17 % [7], voire 41 % [8] des patients porteurs de SDM.

Les AVC peuvent compliquer l'évolution de tous les types de SDM, mais les homozygotes SS seraient au moins trois fois plus souvent concernés que les autres formes [2]. Dans l'étude de Montalembert et col. [3] la prévalence était de 4,7 % chez les homozygotes SS contre 3,3 % chez les hétérozygotes composites SC. Dans notre série tous les cas de MEA concernaient des patients homozygotes.

L'âge de survenue des AVC se situe le plus souvent entre 5 et 10 ans avec un pic de fréquence à 8 ans [2, 3, 5]. Ces données sont conformes à celles que nous avons retrouvées puisque l'âge de nos patients variait de 4 ans à 8 ans 1/2. Divers facteurs de risque d'AVC ont été décrits :

- les antécédents de méningite selon Montalembert et al.[3],
- une faible fréquence des crises douloureuses, un taux de leucocytes élevé ( $> 11000/mm^3$ ) à l'état basal ou la présence d'un haplotype Sénégal selon Kinney et al. [7] ;
- la présence d'un allèle HLA DRB1 \*0301, DRB1 \*0302 ou HLA DQB1 \*0201 selon Styles et col. [8] qui trouvaient par ailleurs que les allèles HLA DRB1 \*1501 et DQB1 \*0602 étaient protecteurs.

Puisque l'hyperhomocystéinémie observée chez les sujets homozygotes pour l'allèle C677T du gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) est un facteur de risque d'AVC connu chez les sujets carencés en folates, ce gène a été étudié chez les patients drépanocytaires, mais aucune relation n'a été trouvée entre l'homozygotie pour l'allèle C677T et la survenue d'AVC chez ces patients [9, 10].

Les autres facteurs étudiés tels que le sexe, le taux de plaquettes à l'état basal ou le taux d'hémoglobine F ne semblent pas avoir d'influence sur le risque d'AVC [2, 6].

Dans notre série, le petit nombre d'observations ne permet pas de mettre en évidence un facteur de risque mais la survenue d'autres cas dans la fratrie de 3 de nos patients, qui ne présentait par ailleurs aucun profil clinique ou biologique particulier, permet d'émettre l'hypothèse d'un facteur génétique.

Sur le plan physiopathologique, les AVC au cours de la drépanocytose sont de type ischémique dans la grande majorité des cas. Ils sont secondaires à une altération progressive de la paroi des artères destinées au cerveau (carotide interne, polygone de Willis, cérébrale antérieure). Ces lésions peuvent être dépistées par l'échodopler transcranien qui montre alors une vitesse du flux sanguin cérébral supérieur à 200 cm par seconde. Ces lésions pariétales favorisent l'obstruction vasculaire par des microthrombi constitués autour des hématies falciformes ou par des embols graisseux. Aux lésions des gros vaisseaux s'associent des anastomoses pathologiques des artéioles distales sous la forme de fins réseaux vasculaires donnant l'aspect de "moyamoya" à l'angiographie [2].

Les accidents vasculaires hémorragiques sont possibles mais beaucoup plus rares, volontiers observés chez l'adulte.

Sur le plan clinique le prototype de l'AVC est la survenue brutale, sans facteur déclenchant connu, d'une hémiplégié complète, proportionnelle, accompagnée parfois de coma, de convulsions ou d'aphasie. L'évolution immédiate peut être fatale. L'évolution ultérieure est marquée par la survenue de récurrences dans les 3 ans dans deux tiers des cas [2]. De ce point de vue nos patients ne présentaient aucune particularité clinique, l'hémiplégié ayant été observée dans le tableau initial dans tous les cas et des récurrences étant survenues chez 2 patients sur les 7 avec des intervalles de 12, 20 et 60 mois.

La tomographie, lorsqu'elle est pratiquée, montre des zones hypodenses de topographie variable correspondant aux territoires infarctés, ce qui a été le cas chez le seul patient chez qui nous l'avons réalisée.

L'angiographie n'est plus pratiquée dans un but diagnostique. Elle est considérée comme dangereuse et sans intérêt majeur avec l'avènement de l'échodopler transcranien, de l'IRM et de la tomographie par émission de positrons qui permettent de faire le bilan des lésions tissulaires et vasculaires du cerveau [11].

Sur le plan thérapeutique la mise en route d'un programme transfusionnel est la seule prise en charge efficace unanimement reconnue pour prévenir les récurrences. Ce traitement est institué pour une durée indéfinie dès le premier accident pour la plupart des auteurs américains [5, 12]. Pour les auteurs français, le programme transfusionnel ne devrait être institué qu'à la survenue de la première récurrence [3]. Les modalités transfusionnelles proposées sont variables. Aux transfusions intensives visant à maintenir un taux d'hémoglobine S inférieur à 30 %, on tend à substituer un programme transfusionnel plus léger permettant d'obtenir un taux d'hémoglobine S inférieur à 50 % [12, 13] ou à 60 % [5], tout en réduisant significativement le risque de récurrence. Ces transfusions doivent être couplées avec un traitement chélateur du fer (desferrioxamine) pour prévenir la surcharge en fer. La transfusion par érythrocytaphérèse constitue également une technique séduisante permettant de réduire les risques d'hémossidérose [13].

Les risques d'infections virales post-transfusionnelles, notamment par le virus de l'hépatite C restent importants même lorsque le dépistage est effectué sur les dons de sang. Le risque d'infection par le VIH doit être pris en compte, même s'il semble faible chez les enfants drépanocytaires polytransfusés au Sénégal [1].

En outre, il faut considérer le risque d'allo-immunisation [12] aboutissant inéluctablement à l'impasse transfusionnelle si le phénotypage érythrocytaire complet n'est pas systématiquement effectué sur les dons de sang, ce qui est le cas au Sénégal.

Du fait de ces contraintes diverses nous avons choisi de ne pas instituer de programme transfusionnel chez nos patients. Les alternatives à la transfusion actuellement proposées sont l'allogreffe de moelle [14] et l'hydroxyurée [15]. La deuxième est certainement la plus adaptée à notre contexte du fait de son moindre coût et de son accessibilité.

## CONCLUSION

L'AVC semble être une complication rare chez les enfants drépanocytaires sénégalais, mais ne présente aucune caractéristique clinique ou évolutive particulière chez eux. Il pose le problème majeur de la prévention des récurrences en l'absence de conditions adéquates pour appliquer un programme transfusionnel au long cours. L'hydroxyurée pourrait constituer une alternative à la transfusion adaptée à nos conditions de travail.

## BIBLIOGRAPHIE

- Diagne I., Ndiaye O., Moreira C., Signaté-Sy H., Camara B., Diouf S., Diack-Mbaye A., Ba M., Sarr M., Sow B., Fall M. Les syndromes drépanocytaires majeurs en pédiatrie à Dakar (Sénégal). *Arch. Pédiatr.* 2000, 7, 16-24.
- Galactéros F., Beuzard Y. Thalassémies et hémoglobines anormales. In : Breton-Gorius J., Reves F., Rochant H., Rosa J., Vernant J.P. ; ed : L'Hématologie de Bernard Dreyfus, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1992 (3<sup>ème</sup> édition), pp 378-406.
- Montalembert (de) M., Beauvais P., Bachir D., Galactéros F., Girot R., and Behalf of French Study Group of Sickle Cell Disease. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease. Risk factors and blood transfusion influence. *Eur. J. Pediatrics*, 1993 ; 152 : 201-204.
- Bernaudin F., Verlhac S., Freard F., Roudot-Thoraval F., Benkerou M., Thuret I. et al. Multicenter prospective study of children with sickle cell disease : radiographic and psychometric correlation. *J. Child. Neurol.*, 2000 ; 15 : 333-343.
- Miller S.T., Jensen D., Rao S.P. Less intensive long term transfusion therapy for sickle cell anemia and cerebrovascular accident. *J. Pediatr.*, 1992, 120 : 54-57.
- Thuilliez V., Ditsambou V., Mba J.R., Mba-Meyo S., Kitengue J. Aspects actuels de la drépanocytose chez l'enfant au Gabon. *Arch. Pédiatr.*, 1996, 3 : 668-674
- Kinney T.R., Sleeper L.A., Wang W.C., Zimmerman R.A., Pagelow C.H., Ohene-Frempong K. et al. Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia : a risk factor analysis. The cooperative study of sickle cell disease. *Pediatrics*, 1999, 103 : 640-645.
- Styles L.A., Hoppe C., Klitz W., Vichinsky E., Lubin B., Trachtenberg E. Evidence for HLA-related susceptibility for stroke in children with sickle cell disease. *Blood*, 2000, 95 : 3562-3567.
- Balasa V.V., Gruppo R.A., Gartside P.S., Kalinyak K.A. Correlation of the C677T MTHFR genotype with homocystein levels in children with sickle cell disease. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 1999, 21 : 397-400.
- Cumming A.M., Olujungbe A., Keeney S., Sing H., Hay C.R., Serjeant G.R. The methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism in patients with homozygous sickle cell disease and stroke. *Br. J. Haematol.*, 1999, 107 : 569-571.
- Powars D.R., Conti P.S., Wong W.Y., Groncy P., Hyman C., Smith E. et al. Cerebral vasculopathy in sickle cell anemia : diagnostic contribution of positron emission tomography. *Blood*, 1999, 93 : 71-79.
- Wayne S.A., Kevy S.V., Nathan D.G. Transfusion management of sickle cell disease. *Blood*, 1993, 81 : 1109-1123
- Kim H.C., Dugan N.P., Silber J.H., Martin M.B., Schwartz E., Ohene-Frempong K., Cohen A.R. Erythrocytapheresis therapy to reduce iron overload in chronically transfused patients with sickle cell disease. *Blood*, 1994, 83 : 1136-1142
- Nietter P.J., Abboud M.R., Silverstein M.D., Jackson S.M. Bone marrow transplantation versus periodic prophylactic blood transfusion in sickle cell patients at high risk of ischemic stroke : a decision analysis. *Blood*, 2000, 95 : 3057-3064.
- Ware R.E., Zimmerman S.A., Schultz W.H. Hydroxyurea as an alternative to blood transfusion for the prevention of recurrent stroke in children with sickle cell disease. *Blood*, 1999, 94 : 3022-3026.