



## Article Original

## Profil Clinique et Hématologique des Drépanocytaires Déficitaires en Vitamines B9 et/ou B12 dans la Ville de Douala

*Clinical and haematological profile of sickle cell patients with vitamins B9 and / or B12 deficiency in the city of Douala.*

Tsakeu Ngouadjeu Dongho Eveline<sup>1,2</sup>, Kingue Tatnou Dominique<sup>3,4</sup>, Penda Calixte Ida<sup>1,2,3</sup>, Akoumba Minlo Levie<sup>2</sup>, Eposse Charlotte<sup>1,3</sup>, Namme Luma Henri<sup>2,5</sup>

## RÉSUMÉ

1. Hôpital Laquintinie de Douala
2. Faculté de Médecine et des sciences Pharmaceutiques (FMSP)- Université de Douala Cameroun
3. Hôpital Général de Douala
4. École des sciences de la santé de L'Université Catholique d'Afrique centrale
5. Faculté de médecine et des sciences biomédicales, Université de Yaoundé I

**Mots clés :** drépanocytose, vitamine B9, vitamine B12, Douala.

**Key words:** sickle cell disease, vitamin B9, vitamin B12, Douala.

**Introduction.** La drépanocytose est l'hémoglobinopathie symptomatique génétique à transmission autosomique récessive, la plus répandue dans le monde. Elle se manifeste par une multitude de signes cliniques incluant une anémie hémolytique chronique, des crises vasoocclusives et des infections à répétition. L'un des facteurs pouvant aggraver ces signes cliniques est l'installation progressive de la carence en acide folique nécessaire au déroulement l'hématopoïèse. L'acide folique ou vitamine B9 joue un rôle central dans la synthèse et la méthylation des acides nucléiques qui interviennent dans la multiplication cellulaire et la croissance des tissus. **Objectif.** L'objectif de notre étude était de décrire les caractéristiques cliniques et biologiques des drépanocytaires ayant une carence en vitamine B9 et/ou B12 dans la ville de Douala. **Méthodes.** Une étude transversale analytique a été réalisée sur une population de drépanocytaires reçus en consultation à l'Hôpital Laquintinie de Douala et à l'Hôpital Général de Douala pendant la période allant de Mars à Mai 2017. Les données socio démographiques, cliniques, hématologiques, et les valeurs du dosage des vitamines B9 et B12 des patients ont été recueillies. L'analyse des données a été faite à l'aide des logiciels Epi info version 7.1.3.0 et Statview version 5.0. **Résultats.** Un total de 77 drépanocytaires ont été étudiés. Leur âge médian était de 18 ans et la moyenne d'âge de 18,92 ans avec des extrêmes de 6 et 62 ans. Le sex-ratio H/F était de 0,97. Dans 15,6 % des cas, une carence en acide folique a été identifiée, en particulier chez les drépanocytaires qui ne prenaient pas de traitement de fond et ceux qui consommaient de l'alcool. L'anémie était présente chez 33,33% des patients avec une carence en vitamine B9. L'ictère et la pâleur cutanéomuqueuse étaient les signes cliniques hématologiques statistiquement associés au déficit en vitamine B9. Le signe clinique le plus retrouvé était l'asthénie. Aucun déficit en vitamine B12 n'a été retrouvé. **Conclusion.** La prévalence de la carence en vitamine B9 est faible. Néanmoins, au vu des complications possibles, un accent doit être mis sur la prévention à travers la supplémentation en acide folique et un régime alimentaire varié.

## ABSTRACT

**Introduction.** Sickle cell disease is the most common symptomatic genetic autosomal recessive hemoglobinopathy in the world. It manifests itself through a multitude of clinical signs including chronic hemolytic anemia, vaso-occlusive crises, and recurrent infections. One of the factors that can aggravate these clinical signs is the progressive onset of folic acid deficiency which is necessary for hematopoiesis. Folic acid or vitamin B9 plays a central role in the synthesis and methylation of nucleic acids involved in cell multiplication and tissue growth. In the absence of data in Cameroon, we wanted to describe the clinical and biological characteristics of sickle cell patients with vitamin B9 and / or B12 deficiency in the city of Douala. **Methods.** A cross-sectional analytic study was carried out on a population of sickle cell patients received at outpatient consultation at the Douala Laquintinie Hospital and at the Douala General Hospital during the study period from March to May 2017. After obtaining informed consent, we collected patient's socio demographic, clinical and hematologic parameters as well as vitamin B9 and B12 assays. **Results.** A total of 77 cases of sickle cell patients were included in our study. The average age was 18.92 years (range: 6 - 62 years) with a median of 18 years. The sex ratio was 0.97. In 15.6% of cases we noted a deficiency of folic acid. This deficiency was more common in sickle cell patients without maintenance therapy and in those who consumed alcohol. Anemia was present in 33.33% of patients with vitamin B9 deficiency. Jaundice and muco-cutaneous pallor were statistically significant hematologic clinical signs. Asthenia was the most common clinical sign. No vitamin B12 deficiency was found. **Conclusion.** The prevalence of vitamin B9 deficiency is low. And chronic asthenia is the most common symptom. In view of possible complications, emphasis should be placed on prevention through folic acid supplementation and a varied diet.

## INTRODUCTION

La drépanocytose est une maladie génétique à transmission autosomique récessive conduisant à la fabrication d'une hémoglobine anormale par mutation du gène beta de l'hémoglobine [1]. Elle se manifeste par une anémie hémolytique chronique, des crises vaso-occlusives et des infections à répétition [2]. Les crises anémiques observées sont dues à une séquestration splénique avec déglobulisation et érythroblastose [2]. Elle est la maladie génétique la plus répandue dans le monde avec plus de cinq millions de personnes touchées. Elle est l'hémoglobinopathie symptomatique la plus fréquente dans le monde, plus particulièrement en Afrique noire où la prévalence est de 15 à 25 % en Afrique centrale [3,4]. Chaque année plus de 500 000 enfants drépanocytaires naissent dont 300 000 en Afrique où la moitié meurt avant l'âge de cinq ans constituant ainsi un problème majeur de santé publique [4].

En raison de l'augmentation de l'érythroïdèse chez les personnes atteintes de drépanocytose, cette pathologie présenterait un risque accru de carence en acide folique ou vitamine B9 et en cobalamine ou vitamine B12. Ces deux paramètres ont un rôle capital étroitement lié à la synthèse et à la méthylation des nucléotides ainsi que dans la multiplication cellulaire et la croissance des tissus. La carence constituerait un facteur aggravant pour l'anémie [5]. Ce déficit est souvent faiblement identifié en raison de son installation insidieuse et de ses manifestations cliniques souvent frustes ou atypiques [6]. Les complications notamment hématologiques et neurologiques, sont parfois irréversibles, exception faite des anomalies neurologiques, les manifestations d'une carence en acide folique sont comparables à celles d'une carence en vitamine B12 en incluant de nombreuses modifications cliniques et biologiques [6,7].

En l'absence de données récentes au Cameroun, le but de notre travail était de décrire les profils cliniques et hématologiques des drépanocytaires ayant un déficit en vitamine B9 et/ou B12 pour améliorer la prise en charge des drépanocytaires.

## MÉTHODOLOGIE

Une étude descriptive et transversale a été réalisée de Mars à Mai 2017 pendant une période de 3mois sur une population de drépanocytaires reçus en consultation à l'Hôpital Laquintinie de Douala (HLD) et à l'Hôpital Général de Douala (HGD).

Le recrutement des patients de HLD a été fait au centre intégré Emmanuel Billong, centre de prise en charge de la drépanocytose dans la ville de Douala et qui abrite également le siège de l'association des drépanocytaires. Parallèlement, ceux de L'HGD à l'unité d'hématologie où sont pris en charge les drépanocytaires.

Nous avons inclus de manière consécutive pendant la durée de notre étude tous les drépanocytaires en phase inter-critique, d'âge scolaire et les adultes. Les caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, niveau d'instruction et lieu de résidence), le motif de consultation, les antécédents (médicaux, chirurgicaux, toxicologiques, immunologiques, médicamenteux et

alimentaires), le mode de vie des malades, le traitement de fond de la drépanocytose, le nombre de crises vaso-occlusives (CVO) par an, les caractéristiques biologiques (l'hémogramme et le dosage des vitamines B9 et B12) ont été collectées.

Les participants consentants étaient prélevés sur tube sec pour dosage de l'acide folique et la vitamine B12 et sur tube avec anticoagulant EDTA pour réalisation de l'hémogramme. Les tests biologiques étaient réalisés au laboratoire de l'HGD sur un compteur d'hématologie URIT 3300 selon le principe de l'impédance et sur l'automate COBAS E411 de marque Roche selon la technique de chimioluminescence.

La carence en vitamine B12 a été définie pour un taux sérique < 200 pg/ml et un taux sérique de l'homocystéine totale < 13 pmol/l ou un taux de l'acide méthylmalonique > 0,4 µmol/l en l'absence d'une insuffisance rénale, d'un déficit en folates ou en vitamine B6 [7]. La valeur sérique de référence de la vitamine B9 est inférieure à 4,4 ng/ml et la valeur érythrocytaire est inférieure à 145 ng/m [8,9]. L'analyse des données a été faite à l'aide des logiciels Epi info version 7.1.3.0 et STATVIEW version 5.0. Les variables qualitatives exprimées sous forme d'effectifs et de proportions ont été regroupées sous forme de tableaux. Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyennes ±écart type. Le test de Khi-2 a été utilisé pour évaluer l'association entre deux variables qualitatives. Le test non paramétrique de Mann Whitney a été utilisé pour comparer les différences entre variables quantitatives et qualitatives. Le seuil de signification statistique a été fixé à 0,05.

## RÉSULTATS

### Caractéristiques sociodémographiques

Au total 77 cas de drépanocytose ont été inclus dans notre étude à un âge médian de 18 ans. Le plus jeune avait 6 ans et le plus âgé avait 62 ans. Plus de 98% (76) des patients avaient moins de 45 ans parmi lesquels les patients âgés de 15-19 ans représentaient 36,4%. Les garçons représentaient presque la moitié de l'effectif (49,35%) et le sex-ratio (H/F) de 0,97. Les élèves et étudiants représentaient 85,6% et plus de la moitié des patients avait un niveau d'instruction secondaire (tableau 1). La prévalence du déficit en vitamine B9 était de 15,6 % (12/77) et aucun déficit en vitamine B12 n'a été observé.

**Tableau I :** Caractéristiques sociodémographiques

Variables	Effectifs	%
<b>Sexe</b>		
Féminin	39	50,64
Masculin	38	49,35
<b>Profession</b>		
Élève	54	70,0
Étudiant	12	15,6
Commerçant	5	6,5
Ménagère	5	6,5
Informaticien	1	1,3
<b>Niveau d'instruction</b>		
Secondaire	44	57,1
Primaire	19	24,7
Supérieur	13	16,9
Non scolarisé	1	1,3

## Facteurs associés à la carence en vitamine B9

### Anamnèse

La consommation d'alcool était associée à une carence en vitamine B9 ( $p=0,024$ ). L'absence d'acide folique dans le traitement de fond, le nombre de CVO supérieur à 3 par an étaient également associés à l'insuffisance en acide folique avec respectivement  $p=0,016$  et  $p=0,050$  (Tableau 2)

**Tableau II : Facteurs anamnestiques associés à la carence en vitamine B9**

	Carence N=12	Absence de carence (N=65)	P value
	Effectif (%)	Effectif %	
<b>Antécédents médico- Chirurgicaux</b>			
Absence d'ATCD	11(91,7)	62(96,9)	
Amygdalectomie	1(8,3)	0,00	
Appendicectomie	0,00	1(1,5)	0,121
Ostéosynthèse	0,00	2(1,5)	
<b>Mode de vie</b>			
Consommation d'alcool	2(16,6)	0,00	
Régime alimentaire varié	10(83,3)	64(98,5)	
Régime alimentaire végétarien	0,00	1(1,5)	0,024
<b>Traitement</b>			
Acide folique	7(58,30)	51(78,40)	
IPP	3(25,00)	0,00	
Acide folique + Hydroxyurée	0,00	8(12,4)	
Acide folique + IPP	0,00	2(3,07)	
Acide folique + fer	0,00	1(1,53)	0,016
Pas de prise en charge	2(16,60)	1(3,07)	
Moins de 3 CVO	7(58,3)	54(83,1)	0,050
Plus de 3 CVO	5(41,7)	2(16,9)	

ATCD : antécédents médicaux chirurgicaux ;  
IPP: inhibiteurs de la pompe à protons;  
F: Fréquence ; N: Effectif total ;  
CVO: Crise vaso-occlusive.

### Caractéristiques cliniques

La pâleur cutanéomuqueuse était présente chez plus de la moitié des patients (58,4%). Aucun signe clinique fonctionnel n'était associé à la carence vitaminique.

### Caractéristiques biologiques

Les résultats de l'hémogramme n'ont présenté aucune variation significative entre les deux groupes de sujets. Aucun élément de l'hémogramme n'était associé à la carence en vitamine B9

**Tableau III : Données de l'hémogramme en fonction de la carence en vitamine B9**

Variables	Carence (N=12)	Absence de carence (N=65)	P value
	Moy (±ET)	Moy (±ET)	
Taux d'Hb (g/dl)	7,73 (±1,61)	8,18 (±1,14)	0,238
VGM (fl)	86,55 (±11,81)	89,43 (±12,06)	0,448
CCMH (g/l)	33,87 (±1,377)	34,144 (±2,112)	0,672
TCMH pg	29,475 (±3,985)	31,198 (±4,530)	0,220
Hématocrite (%)	23,25 (±4,412)	24,596 (±5,608)	0,434
GB (G/l)	12,3433 (±3,954)	11,007 (±2,997)	0,182
GR	2,62 (±0,415)	2,85 (±0,729)	0,293
Plaquettes	352 (±160)	334 (±112)	0,646

Moy : Moyenne ET : écart-type. Hb : hémoglobine ;  
g : gramme ; fl : femto litre ; dl : décilitre ; G : giga ; l : litre.

## DISCUSSION

Ce travail qui porte sur le Profil clinique et hématologique des drépanocytaires déficitaires en vitamines B9 et /ou B12 a permis déterminer une prévalence du déficit en VIT B9 de 15,6% et une absence de déficit B12 chez les patients inclus dans notre étude. Aucun lien statistiquement significatif n'a été retrouvé entre la carence en acide folique et l'âge contrairement à Serraj *et al.*, en 2010 en France qui avaient trouvés que la carence en acide folique diminue au fur et à mesure que l'âge augmente [6]. L'âge médian des patients dans notre série était de 18 ans avec une extrême supérieure atteignant 62 ans, traduisant une augmentation de l'espérance de vie confirmé par Diop et al. en 2010 au Sénégal, dû à l'amélioration des protocoles de prise en charge au cours de ces dernières années [2]. Minto'o *et al.* au Gabon a rapporté que la supplémentation en vitamine B9 améliore la qualité de vie, diminue les signes cliniques et augmente l'espérance de vie [1].

L'absence de différence significative par rapport au sexe corrobore le fait que la drépanocytose est une maladie génétique à transmission autosomique indépendante du sexe [2]. D'autres études antérieures ont rapporté que la répartition selon le sexe dans la drépanocytose dépendait de la démographie de la région d'étude d'une part et d'autre part, l'absorption de l'acide folique ne varie pas en fonction du sexe [1].

La proportion des élèves et étudiants (85,6%) avec un niveau d'instruction secondaire et supérieur représentant 74%, pouvait justifier la compréhension et la collaboration pour une bonne prise en charge.

Les données de la carence en vitamines B9 et B12 sont peu connues dans notre pays, bien que dans le monde, elles aient fait l'objet de nombreuses publications [6, 7, 10, 11, et 12]. Aucune carence de la vitamine B12 n'a été observée comme l'a noté Liu en 1975 dans son étude [12].

Cette tendance peut traduire l'alimentation variée adoptée par 98,5% des drépanocytaires pour couvrir les besoins quotidiens. En 2009 Andres *et al.* avaient rapporté que l'apport journalier d'une alimentation variée était d'environ 30µg, largement au-dessus des 2,4µg /jour recommandée en Amérique du Nord [13].

En ce qui concerne la vitamine B9 ou l'acide folique, les preuves de l'efficacité de sa prescription font défaut, bien qu'il soit couramment prescrit pour les patients atteints d'anémie falciforme [14]. La prévalence de la carence était de 15,6 % dans notre série. Ce résultat était proche de celui trouvé par Kennedy et al. (15 %), mais différait de celui de Liu en 1975 qui rapportait une prévalence de 51 % chez les patients non supplémentés en acide folique [15,17]. La supplémentation en acide folique est un traitement de découverte récente dont les patients inclus dans l'étude de Liu n'ont pas bénéficié. Par ailleurs 98,5% des patients qui suivaient un régime alimentaire varié, riche en acide folique n'ont pas présenté de carence [12,15].

Dixit et al., ont rapporté que le folate se trouvait naturellement dans une grande variété d'aliments, incluant les légumes particulièrement à feuilles vert foncé, les fruits et les jus de fruits, les noix, les haricots, les pois, les produits laitiers, la volaille et la viande, les œufs, les fruits de mer et les céréales [5].

La carence en vitamine B9 a été retrouvée dans 15,6 % des cas, parmi lesquels 16,6% des cas avaient une consommation chronique d'alcool qui pourrait être l'un des facteurs de risque de carence en acide folique.

Les signes cliniques retrouvés chez les participants incluaient l'asthénie, la pâleur cutanéomuqueuse et l'ictère. La vitamine B9 est une coenzyme ubiquitaire impliquée essentiellement dans des réactions enzymatiques qui aboutissent à la synthèse de l'ADN intracellulaire ; Il s'agit de la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine [16,14]. Ce rôle physiologique expliquerait la plupart des manifestations cliniques liées au déficit en vitamine B9. En effet selon une étude critique de la littérature publiée par Serraj *et al.* en 2010, l'altération de la synthèse de l'ADN entraîne un blocage de maturation affectant essentiellement les cellules à multiplication rapide et donne lieu aux syndromes hématologiques et cutanéomuqueux [6].

Les CVO supérieurs à 3 par an étaient associées à la carence vitaminique ( $p=0,050$ ). Notre résultat corroborait celui de Alperin et al, qui stipulèrent que la carence en acide folique favorise la survenue des crises vaso-occlusives [17]. En ce qui concerne l'asthénie chronique, sa manifestation chez 25% des cas de carence en vitamine B9 a fait corroborer notre résultat à celui de Alperin J.B. *et al.* pour qui l'asthénie chronique constituait le principal symptôme [17].

Selon Bachir *et al.* en 2015, l'hémogramme devrait être réalisé dans le cadre du bilan de suivi du drépanocytaire [18]. Nos résultats présentaient des signes hématologiques sans variation significative dans les deux groupes, bien que le taux d'hémoglobine soit réduit dans le groupe des patients ayant une carence en vitamine B9. En effet, dans les données de la littérature, la carence en vitamine B12 varie d'une simple perturbation asymptomatique de

l'hémogramme à des tableaux sévères de cytopénies profondes ou encore à des présentations atypiques pouvant simuler une hémolyse aigue [13]. Les patients drépanocytaires, suivis dans les deux centres spécialisés prennent 5mg d'acide folique tous les jours comme dans les études antérieures [12]. Ce traitement à base d'hydroxyurée augmente l'érythropoïèse et diminue les effets et signes cliniques de l'anémie [5 ,14]. Ce traitement limite les manifestations des formes graves diagnostiquées par l'apparition des signes hématologiques comme l'ont rapporté Serraj. *et al.*, qui stipulaient que la carence en vitamine B9 pouvait être potentiellement grave en raison de ses complications, notamment hématologiques et neurologiques, ces dernières étant parfois irréversibles [6]. L'absence de perturbations des paramètres de l'hémogramme justifie la prise en charge rigoureuse préconisée par les programmes de santé [19].

## CONCLUSION

La carence en acide folique chez les drépanocytaires a été plus observée chez les drépanocytaires sans traitement de fond et qui consommaient de l'alcool. L'asthénie chronique était le signe clinique le plus fréquent. Une alimentation variée riche en légumes et protéines animales est conseillée pour réduire la carence en vitamine B9 ainsi que sa supplémentation. Aucun déficit en vitamine B12 n'a pas été retrouvé.

## Remerciements

Nous tenons à remercier les patients du centre Emmanuel Bilong et ceux de l'hôpital Général de Douala pour leur participation volontaire remarquable ainsi que l'équipe du personnel de ces 2 institutions qui ont contribué à ce travail

## Contribution des auteurs

Conception : ETND, HNL, AMLD, CIP  
Collecte de données : ETND, AMLD, CE ;  
Analyses et interprétation des données : ETND, KTDP, CIP ;  
Rédaction du manuscrit : ETND, AMLD, KTDP, CIP,  
Révision du manuscrit : Tous les auteurs ;  
Tous les auteurs ont approuvé la version finale.

## Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

## RÉFÉRENCES

1. Minto'o Rogombé S., K., Kamgaing E., Minko J.I., Mimbila Mayi M., Nkoghe V.C., Koko J., & Ategbro S. (2018). Suivi Médical et Scolarité de l'enfant drépanocytaire au Gabon Relation between medical monitoring and schooling of sickle cell children in Gabon. *Health Sci. Dis*, 19(1), 74-78.
2. Diop S., Diop D., Seck M., Guèye Y., Faye A., Dièye T.N., Touré Fall A.O, Sall Diallo A., Thiam D., Diakhaté L. (2010). Facteurs prédictifs des complications chroniques de la drépanocytose

- homozygote chez l'adulte à Dakar. *Med. Trop.*, 70(5), 6-9.
3. Aubry Pierre, B.-A. G. (2017). Hémoglobinoses. *Med. Trop.*, 1-12.
  4. Ngolet L. O., Ingoba M. M., Kocko I., & Dokekia A. E. (2016). Médecine d'Afrique Noire : Complications aiguës sévères chez l'enfant drépanocytaire en Afrique. *Médicale, Revue Panafricaine, Internationale*, 63(7), 383-389.
  5. Dixit R., Nettem S., Madan S. S., Soe H.H.K., Abas A.B.L., et al. (2017). Folate supplementation in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*.
  6. Serraj K., Mecili M., Andrès E. (2010). Signes et symptômes de la carence en vitamine B12 : revue critique de la littérature. 16 (1), 13-20.
  7. Loup-Leuciuc, A., Loup, P.-J., Lombardi, T., & Samson, J. (2011). Carence en vitamine B12 (1<sup>re</sup> partie) : mise au point. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 17(3), 211224.
  8. Institut national des études démographiques (1950). Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. *Population (French Edition)*, 5(4), 764. <https://doi.org/10.2307/1523706>.
  9. Habibi A.J., -B.ArletK.Stankovic, Gellen-Dau tremer J., -A.Ribeil J., Bartolucci P., Lionnet F. (2015). Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation: 2015. *La Revue de Médecine Interne*. 36(5), Supplement 1, 5S3-5S84.
  10. Devalia V., Hamilton M. S., Molloy A. M., & Committee B. (2014). Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *British Journal of Haematology*, 166, 496513.
  11. Segal Jodi B., Miller Edgar R., Nga Hong B. and Resar Linda M.S. (2016). Concentrations of B vitamins and homocysteine in children with sickle cell anemia. *Southern Medical Journal*, 97(2). 149-155.
  12. Liu YK. (1975). Folic Acid Deficiency in Sickle Cell Anaemia. *Scand J Haematol*, (14), 71-9.
  13. Andres E., Serraj K., Mecili M., Ciobanu E., Vogel T., & Weitten T. (2009). Mise au point sur la vitamine B12 administrée par voie orale, 70, 455461.
  14. Nguyen Giang-Kim, Lewis A., Goldner C. R.N., Reed B. R.N., Dulman R. Y. and Yang E. (2017). Discontinuation of Folic Acid Supplementation in Young Patients with Sickle Cell Anemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 39(6), 470472.
  15. Kennedy Tay S.R.D., Fung E. B. R.D., Kawchak D. A. ; Zemel B. S., Ohene-Frempong K., Stallings V. A. (2001). Red Blood Cell Folate and Serum Vitamin B12 Status in Children with Sickle Cell Disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 23(3), 165169.
  16. Chango, A. (2008). Carences en folates (vitamine B9): vers une politique de santé publique en Afrique. *J Afr Hepato Gastroenterol*, 2(1), 512.
  17. Alperin J.B. (1967). Folic acid deficiency complicating sickle cell anemia. *Arch Intern Med*, 120(3):298-306. doi:10.1001/archinte.1967.00300030040008.
  18. Bachira D., Zemirlineb F., Niakated A., Cabareta E., Galactérosa F. (2015). Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. Drepanocytose : le medecin du travail, relais essentiel dans l'information et la prise en charge. 76 (2015) 373–385.
  19. Nkashama G.M., Wakamb G.K.A., Mulangu A.M., Nkashama G.M., Kabeya Kupa B., Luboya Numbi O. (2015). De l'hémoglobine SS à SF: intérêt de l'hydroxyurée dans la prise en charge de la drépanocytose chez deux enfants congolais et revue de la littérature. *Pan African Medical Journal*, 21(1).