



Drépanocytose en République Démocratique du Congo : l'hydroxyurée est peu disponible et rarement accessible pour les patients

Sickle cell disease in the Democratic Republic of Congo: low availability and rare accessibility of hydroxyurea to patients

Benoît Mukinayi Mbiya¹, Guelord Cibeyibeyi Kalombo¹, Ghislain Tumba Disashi², Béatrice Gulbis³.

Correspondance

Benoît Mukinayi Mbiya
Courriel : benoit.mbiya@um.ac.cd

Summary

Contexte and objectives. Hydroxyurea is a drug whose effectiveness has been proven in the treatment of sickle cell disease by reducing the severity of sickle cell crises. The objective of this study is to establish the availability of the drug in the Democratic Republic of Congo (DRC) and its average cost. **Methods.** We carried out a descriptive cross-sectional, in 188 drugstores from two towns (a big city Lubumbashi versus a landlocked city, Mbuyi Mayi) between April 1st and September 1st, 2017. Only closed questions were asked, with choices either dichotomous or multiple. **Results.** Hydroxyurea was available in 41 of the 188 studied drugstores (22%), but more frequently in those of a big city than in those of a smaller remote one (34/96 versus 7/92). Most patients have presented a medical prescription (36/41, 88%) and the price of hydroxyurea varied from 10 \$ to 35 \$, with an average price of 15 \$ for a box of 25 capsules. Considering the purchasing power of most sickle cell patients, this price is prohibitive. **Conclusions.** This study revealed that hydroxyurea is seldom available or accessible for the management of sickle cell patients in the DRC.

Keywords: Hydroxyurea, Sickle Cell Disease, Developing Countries, Treatment Cost

Received: February 23th, 2020

Accepted: June 11th, 2020

¹ Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Mbuji-Mayi, 06201, Mbuji-Mayi, République Démocratique du Congo

² Département de médecine interne, Faculté de médecine, Université de Mbuji-Mayi, 06201, Mbuji-Mayi, République Démocratique du Congo

³ Laboratoire de chimie médicale - Troubles héréditaires des globules rouges, Laboratoire Hospitalier Universitaire de Bruxelles, Université Libre de Bruxelles, 1070 Bruxelles, Belgique

Résumé

Contexte et objectifs. L'hydroxyurée est connue efficace dans la prise en charge des crises drépanocytaires. L'objectif de la présente étude était d'établir la disponibilité et d'évaluer le coût moyen de ce médicament en République Démocratique du Congo (RDC). **Méthodes.** Une étude transversale descriptive a été réalisée dans 188 pharmacies de deux villes (une grande, Lubumbashi versus une enclavée, Mbuji Mayi en RDC, entre les 1^{er} avril et 1^{er} septembre 2017. Seules des questions fermées ont été posées, avec des choix soit dichotomiques soit multiples. **Résultats.** L'hydroxyurée n'était disponible que dans 22% des pharmacies participantes (41/188) et beaucoup plus fréquemment dans celles d'une grande ville que dans celles d'une ville reculée (34/96 contre 7/92). La plupart des patients ont présenté une ordonnance médicale (36/41 soit 88% d'entre eux) pour obtenir le médicament. Le prix de l'hydroxyurée variait entre 10 et 35 \$, avec un prix moyen de 15 \$ pour une boîte de 25 gélules. Ce prix est onéreux pour le pouvoir d'achat de la majorité des patients drépanocytaires. **Conclusions.** Cette étude montre que l'hydroxyurée est à la fois peu disponible dans les pharmacies en RDC et peu accessible financièrement pour beaucoup de patients drépanocytaires.

Mots-clés: Hydroxyurée, Drépanocytose, Pays en voie de développement, Coût du traitement

Reçu le 23 février 2020

Accepté le 11 juin 2020

Introduction

La drépanocytose est une maladie fréquente en RDC. Les données épidémiologiques récentes montrent que 2 % des nouveau-nés sont homozygotes pour l'hémoglobine S et environ 40 000 naissances d'enfants drépanocytaires ont lieu chaque année en RDC (1). Si ce chiffre est significatif au point de vue épidémiologique, la maladie reste peu connue, avec pour conséquence une forte mortalité dans un pays aux ressources limitées (2). Cliniquement, la drépanocytose se manifeste par des épisodes d'anémies aiguës, des crises douloureuses appelées crises vaso-occlusives et une susceptibilité aux infections (3).





Les enfants drépanocytaires qui présentent un tableau clinique sévère comme des crises vaso-occlusives répétées, un risque élevé de vasculopathie cérébrale, un épisode de syndrome thoracique aigu ou une anémie chronique sévère doivent bénéficier de l'un des trois traitements actuellement disponibles : l'administration d'hydroxyurée, des transfusions sanguines régulières ou une transplantation de cellules souches (4). Néanmoins, en Afrique sub-Saharienne (ASS), les transfusions de globules rouges présentent un risque de transmission d'agents infectieux et la transplantation de cellules souches n'est pas disponible (5). L'hydroxyurée est utilisée depuis 1980 et a été approuvée par la Food and Drug Administration dans la prise en charge de la drépanocytose. Cette molécule est aujourd'hui largement utilisée en raison des résultats incontestables de l'essai randomisé chez des patients adultes (6) et chez des enfants drépanocytaires (7). L'hydroxyurée induit une augmentation du taux d'hémoglobine fœtale (HbF) ce qui interrompt la polymérisation de l'hémoglobine S à l'état désoxygéné. Comme le bénéfice clinique précède l'augmentation de l'HbF, d'autres mécanismes d'action ont été mis en évidence : une chute du nombre des leucocytes, une réduction de l'adhésion des GR à l'endothélium vasculaire et une augmentation de la production de NO (8). Dans une étude belge randomisée, menée pendant 6 mois (hydroxyurée versus placebo ; puis inversion des deux bras), Le bénéfice clinique de l'hydroxyurée a été démontré par une diminution du nombre d'hospitalisations et du nombre de jours d'hospitalisation (9). Les indications de l'hydroxyurée en ASS sont élevées, au vu des contre-indications de transfusions sanguines régulières et elles devraient faire l'objet d'un consensus (2). L'hydroxyurée a pris une place significative en permettant de traiter et de prévenir certaines complications majeures de la drépanocytose tout en ayant une faible toxicité. Il a aussi été montré que, même en-dehors de tableaux cliniques sévères, les patients traités par

hydroxyurée ont une survie prolongée. Dès lors, une proposition de traiter tous les patients et pas uniquement ceux atteints d'une forme sévère de la maladie, a émergé (10). La posologie de l'hydroxyurée chez l'enfant est de 15–20 mg/kg/jour, en une prise (11) alors que chez l'adulte la dose peut aller jusqu'à 35mg/kg/jour, en une prise (12). Dans les pays occidentaux, notamment en France et en Belgique par exemple, le coût annuel d'un traitement par hydroxyurée est estimé à 65 dollars chez un patient pesant en moyenne 30 kg. Néanmoins cette molécule reste peu disponible en ASS et son coût est onéreux pour la plupart des patients (2, 13). Le prix réel de l'hydroxyurée n'est pas très bien connu dans les pays en voie de développement où réside la majorité des patients drépanocytaires. Des études de terrain sont nécessaires pour connaître la disponibilité et le coût exact de l'hydroxyurée. Ainsi, la présente étude s'est fixé comme objectif de faire un état de lieux de la disponibilité et du coût de l'hydroxyurée dans deux villes de la RDC et de comparer les résultats obtenus dans une grande ville avec ceux d'une ville éloignée des villes principales.

Méthodes

Sites, nature et période de l'étude

Deux villes de la République Démocratique du Congo ont été choisies à savoir : Lubumbashi, Chef-lieu de la Province du Haut-Katanga au Sud, et la ville de Mbuji-Mayi, Chef-lieu de la Province du Kasai oriental, une ville enclavée, au centre-Est de la RDC. Il s'agissait d'une étude transversale réalisée sur une période de 5 mois (du 1^{er} avril au 1^{er} septembre 2017). La sélection des participants a été faite sur base de l'identification des pharmacies répondant aux critères d'inclusion définis plus bas.

Population, échantillonnage et critères de sélection

Il a été procédé à un échantillonnage aléatoire au niveau de chaque avenue. Les enquêtes ont été



menées par 4 étudiants en médecine (deux étudiants pour chaque ville) ayant bénéficié d'une formation sur la conduite de l'étude. Les enquêteurs s'étaient repartis les communes à enquêter, ceux de Lubumbashi dans 3 communes par chacun tandis que ceux de Mbujimayi, l'un a enquêté dans 3 communes et l'autre dans 2 autres communes. La ville de Lubumbashi comprend six communes (Kampemba, Ruashi, Katuba, Kenya, Kamalondo et Lubumbashi) et celle de Mbujimayi en compte cinq (Bipemba, Dibindi, Diulu, Kanshi et Muya). Au cours de ce travail de terrain, chaque enquêteur devait interroger les responsables des pharmacies sélectionnées et remplir un questionnaire. Était incluse dans l'étude, toute pharmacie autorisée à fonctionner en RDC (autorisation d'ouverture du ministère de la santé, numéro d'ordre du pharmacien, numéro du registre de commerce et de crédit mobilier, numéro d'identification nationale) et ayant consenti à participer à l'enquête. Toute pharmacie ne remplissant pas les normes légales de fonctionnement ou n'ayant complété que partiellement le questionnaire a été exclue de l'étude. La taille de l'échantillon correspond au nombre des pharmacies dans lesquelles le questionnaire a été rempli complètement. Les réponses au questionnaire ont été fournies soit par le gérant de la pharmacie (58 % des cas), soit par le propriétaire (22% des cas) ou par le pharmacien (20% des cas). Seules des questions fermées ont été posées, soit dichotomiques (ex. disponibilité de l'hydroxyurée – oui/non) ou à choix multiples (ex. sur l'accessibilité d'achat de l'hydroxyurée en fonction de son prix).

Paramètres de l'étude et définitions opérationnelles

Les deux villes précitées étaient retenues, sur base de situations géographique et démographique différentes.

Une grande ville est définie par son paysage urbain et la présence d'un aéroport international directement connecté aux pays étrangers tandis

qu'une ville reculée ou enclavée est définie par un paysage semi-rural et se situe à l'intérieur du pays, sans contact direct avec les pays étrangers.

La disponibilité en hydroxyurée a été définie comme la présence physique de ce produit dans la pharmacie au moment de l'enquête. L'accessibilité d'achat de l'hydroxyurée a été évaluée sur base des déclarations du répondant. L'évaluation du niveau de connaissances des personnes interrogées a porté sur l'existence de la drépanocytose, de l'hydroxyurée et de son utilisation dans la prise en charge de la drépanocytose.

Une pharmacie est définie comme tout magasin où l'on vend des médicaments, des produits, objets et instruments destinés aux soins médicaux.

Le questionnaire a été établi par une équipe de la faculté de médecine de l'université de Mbujimayi et validé par une étude pilote auprès de 25 pharmacies. L'enquête a porté sur le prix de vente de l'hydroxyurée, sa disponibilité en pharmacie et son accessibilité par rapport au pouvoir d'achat des patients. Des informations sur le rythme de vente du produit, la source d'approvisionnement et les modalités de vente, sous prescription médicale ou non, ont également été collectées.

Le prix de l'hydroxyurée étant fixé en francs congolais, il a été converti en dollars américains au cours des changes du jour, affiché sur le site officiel de la banque centrale du Congo (<http://www.bcc.cd/>), le jour de l'enquête.

Analyse statistique

L'analyse statistique des données collectées a été faite à l'aide du logiciel EPI InfoTM 7 (USA, CDC Atlanta, 2010) version 7.2. Elles ont, selon le cas, été représentées par leur moyenne et les extrêmes, pour les paramètres quantitatifs et par les fréquences absolues ou relatives pour les paramètres qualitatifs.

Les valeurs $p < 0,05$ sont considérées comme statistiquement significatives.

Considérations éthiques



Le protocole d'étude a été revu et approuvé par le comité d'éthique de la faculté de médecine de l'Université de Mbuji mayi (Fac-Méd / UM / CE / 015/2016). Toutes les personnes interrogées ont donné leur consentement éclairé et écrit pour participer à l'étude. Le but et les procédures de l'étude ont été expliqués aux participants et aux répondants légaux. Les participants ont été informés qu'ils pouvaient se retirer à tout moment, sans autre obligation. L'anonymat des participants et des pharmacies était garanti et aucun détail personnel n'a été enregistré.

Résultats

Un total de 188 questionnaires complets a été collecté et analysé. Ils provenaient de 96 sur 428 pharmacies (51%) de la ville de Lubumbashi et de 92 de 252 pharmacies (49%) de la ville de Mbuji mayi. L'hydroxyurée était disponible dans 22% des pharmacies (41/188) pour l'ensemble de 2 villes à savoir 7 pharmacies à Mbuji mayi et 34 pharmacies à Lubumbashi (tableau 1). Le prix moyen de l'hydroxyurée était de 15 \$ US (variant entre 10 et 35 \$) pour une boîte de 25 gélules. Dans la majorité de pharmacies (73%), le prix de vente de l'hydroxyurée était supérieur à 15 \$ US, un prix prohibitif pour le pouvoir d'achat de la majorité des patients. Il est important de préciser que dans les pharmacies disposant d'hydroxyurée, celle-ci provenait de l'étranger dans 100% des cas et majoritairement de l'Europe (35 pharmacies sur 41, soit dans 86% des cas).

La majorité des personnes interrogées connaissait l'existence de la drépanocytose (76%) en RDC et du médicament « hydroxyurée » (80%). Cependant seulement 53 d'entre elles (28%) savaient que l'hydroxyurée était indiquée dans la prise en charge de la drépanocytose. Dans 88% des cas, l'hydroxyurée était livrée sur présentation d'une ordonnance médicale.

Comparaison de la disponibilité de l'hydroxyurée dans une ville reculée

(Mbuji mayi) versus une grande ville (Lubumbashi)

Comparées aux pharmacies de Mbuji mayi (7/92 soit 8%), l'hydroxyurée est significativement plus disponible à Lubumbashi (35/96 soit 34%, $p < 0,0001$).

Tableau 1. Disponibilité et coût de l'hydroxyurée et évaluation des connaissances des personnes interrogées dans les pharmacies à propos de la drépanocytose en RDC

Connaissances sur la drépanocytose	n (%)
(n=188)	
➤ Existence de la maladie (anémie SS)	142 (76)
➤ Existence de l'hydroxyurée	150 (80)
➤ Connaissance d'une thérapie par hydroxyurée dans la drépanocytose	53 (28)
➤ Disponibilité de l'hydroxyurée dans la pharmacie	41 (22)
Données liées au prix de vente de l'hydroxyurée (n=41)	
➤ Existence de la maladie (anémie SS)	142 (76)
➤ Existence de l'hydroxyurée	150 (80)
➤ Connaissance d'une thérapie par hydroxyurée dans la drépanocytose	53 (28)
➤ Disponibilité de l'hydroxyurée dans la pharmacie	41 (22)
Données liées au prix de vente de l'hydroxyurée (n=41)	
Prix de vente de l'hydroxyurée : moyenne (min – max) : 15 \$ (10–35 \$) / boîte de 25 gélules	
➤ Inférieur ou égal à 15 \$ / boîte de 25 gélules	11 (27)
➤ Supérieur à 15 \$ / boîte de 25 gélules	30 (73)
Vente sur ordonnance médicale	36 (88)
Prix de l'hydroxyurée par rapport au pouvoir d'achat des patients	
➤ Supérieur	30 (73)
➤ Inférieur	11 (27)
Importation de l'hydroxyurée	41 (100)
Origine d'importation	
➤ Europe	35 (86)
➤ Etats-Unis d'Amérique	5 (12)
➤ Asie	1 (2)
Un prix de l'hydroxyurée > 10 \$ / boîte est-il accessible aux patients ?	10 (24)
Avez-vous des patients qui ont une prise chronique d'hydroxyurée ?	25 (61)
Avez-vous des ordonnances d'hydroxyurée provenant des hôpitaux	15 (37)
Rythme de vente annuelle de stock d'hydroxyurée	
➤ Moins de 50% du stock	10 (24)
➤ 50 à 75% du stock	5 (12)





Discussion

Cette étude donne les résultats d'une enquête auprès de 188 pharmacies dans deux villes de la RDC. L'objectif était d'évaluer la disponibilité et le prix de l'hydroxyurée utilisée pour traiter les patients drépanocytaires. Les résultats montrent qu'en RDC, l'hydroxyurée est peu disponible et relativement moins accessible pour la majorité des patients drépanocytaires. Parmi les rares pharmacies où ce médicament était disponible, son prix était généralement onéreux et donc prohibitif pour la majorité des patients.

Utilisée depuis 1980, l'hydroxyurée a fait ses preuves. Elle réduit la forte morbi-mortalité liée à la drépanocytose dans les pays développés et améliore la qualité de vie des patients atteints de cette maladie (6-9,14-15). Cependant, ce médicament reste peu disponible en ASS où se trouvent, malheureusement, la majorité des patients drépanocytaires (16-17). Actuellement, de nombreux chercheurs ont entamé et/ou réalisé des études presque simultanément, sur la nécessité d'instauration ou d'intensification d'un traitement par l'hydroxyurée dans la prise en charge de la drépanocytose en ASS où sévit le paludisme et d'autres pathologies pour lesquelles ce médicament pourrait être indiqué (8,16,18). Il s'agit de l'étude NOHARM (Novel use Of Hydroxyurea in an African Region with Malaria) menée en Ouganda (18) et de l'étude REACH (Realizing Effectiveness Across Continents with Hydroxyurea), un partenariat entre des chercheurs aux États-Unis et en ASS dans le but de fournir des données sur la sécurité, la faisabilité et les avantages de l'hydroxyurée pour les enfants drépanocytaires en ASS (16).

Il ressort de la présente enquête que l'hydroxyurée n'est disponible que dans 22 % des pharmacies (41/188). La situation est plus dramatique dans les villes enclavées, sans contact direct avec les pays étrangers puisque l'hydroxyurée y est encore moins disponible que dans les grandes villes. A notre connaissance, des études similaires sur la disponibilité de

l'hydroxyurée sur le marché pharmaceutique en ASS sont rares et à ce jour, aucune donnée n'a été publiée à ce sujet. Certains préconisent pourtant qu'en ASS, l'hydroxyurée soit disponible et accessible sans réserve. Il est souhaitable que des groupes scientifiques et des associations de patients des pays du Nord et du Sud s'unissent pour sensibiliser les gouvernements à l'urgence d'élaborer des stratégies d'approvisionnement et de prise en charge des patients drépanocytaires (2). Dans la majorité de régions d'ASS, les patients drépanocytaires ne bénéficient pas d'un traitement par l'hydroxyurée (19-20). Parmi les facteurs justifiant cette situation figurent l'absence de directives nationales de prise en charge de la drépanocytose incluant l'hydroxyurée, le manque d'informations sur les effets thérapeutiques de ce traitement et l'inertie du personnel soignant (20-21). Cela peut expliquer en partie le manque d'intérêt des pharmaciens pour disposer de ce médicament même si la plupart des patients présentent une ordonnance médicale (88%) pour obtenir de l'hydroxyurée.

Les résultats de cette étude montrent qu'en RDC, le prix moyen d'une boîte de 25 capsules d'hydroxyurée est de 15 \$ (de 10 \$ à 35 \$). Dans les pays occidentaux, l'hydroxyurée coûte relativement moins cher et son achat sur prescription médicale, est remboursé intégralement (22-23). Compte tenu de la situation socio-économique de la RDC où 72% de sa population vit avec moins de 1,9 USD par jour (24), ce prix est prohibitif pour le pouvoir d'achat de la population congolaise en général. En particulier, les familles de patients drépanocytaires ont un niveau socio-économique plus précaire (25) et la grande majorité d'entre elles n'a pas un revenu mensuel suffisant pour la prise en charge des enfant (s) souffrant de cette maladie (19). Et, pourtant, étant donné la gravité de la maladie, l'instauration d'un traitement par l'hydroxyurée dans la prise en charge de la drépanocytose est essentielle et justifiée (2). En



RDC, les soins sont financés par le patient lui-même et le système de mutualité de coûts de soins de santé est peu développé (26). Les patients payent directement à l'acte et le prix est généralement encore plus élevé dans les zones rurales enclavées. Dans un souci d'équité et à l'instar de ce qui se fait pour d'autres pathologies comme la tuberculose, la trypanosomiase, le VIH/Sida etc., qui bénéficient d'une politique de la gratuité des soins en RDC (25), il est important de plaider pour une prise en charge complète de la drépanocytose. L'administration d'hydroxyurée est en effet un moyen efficace de soigner cette pathologie.

Notre enquête a porté sur les pharmaciens ou gérants de pharmacies et non sur les prescripteurs. Ce dernier aspect pourrait être complété dans une étude observationnelle ultérieure.

Les personnes interrogées (76 %) connaissaient l'existence de la drépanocytose. Si la maladie est en général bien connue dans la population, elle l'est souvent de manière incomplète (27). En effet seules, 28% des personnes ayant répondu au questionnaire (53/188) savaient que ce traitement était indiqué dans la prise en charge de la drépanocytose.

Les pharmacies visitées dans cette étude importent l'hydroxyurée de l'étranger dans 100% des cas. L'origine d'importation est majoritairement l'Europe (86%) suivie par les Etats-Unis d'Amérique (12%) et par l'Asie (1%).

Forces et faiblesses de l'étude

Cette enquête de terrain fournit une meilleure compréhension de l'une de barrières majeures à l'utilisation de l'hydroxyurée dans la prise en charge de la drépanocytose en ASS, notamment le peu de disponibilité de cette molécule et son prix qui la rend inaccessible à beaucoup de patients. Toutefois, cette enquête n'a été menée que dans 2 villes et donc non représentative de la RDC. D'où la nécessité de réaliser une étude plus élaborée à l'échelle nationale portant sur un

nombre plus élevé de pharmacies situées dans d'autres villes permettrait de conforter les données.



Conclusion

Dans les deux villes enquêtées, l'hydroxyurée est peu disponible en pharmacies et prohibitive pour les patients drépanocytaires en RDC. Cette situation a un impact sur la qualité de la prise en charge de la pathologie. Cette faible disponibilité de l'hydroxyurée est davantage plus marquée dans les villes enclavées. Pour l'instauration ou l'intensification de ce traitement chez les patients drépanocytaires congolais, il est impérieux de subventionner ce traitement et mettre en place une politique d'approvisionnement et/ou une production locale d'hydroxyurée générique de manière à rendre ce traitement plus accessible aux patients.

Conflit d'intérêt

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

Contribution des auteurs

BG a initié l'étude, rédigé et finaliser le manuscrit. BMM est le concepteur de l'enquête, a recueilli les données et interprété les résultats. GTD a supervisé le travail sur le terrain et a contribué à la lecture et à la correction du manuscrit et GCK a participé à la phase d'enquête et au recueil des données. Tous les auteurs déclarent également avoir lu et approuvé la version finale et révisée du manuscrit.

Remerciements

Nous remercions chaleureusement toute l'équipe de la faculté de médecine et les étudiants de troisième bachelier de médecine de l'université de Mbuji-Mayi pour leur contribution multiforme (amendement du protocole, formation des enquêteurs, collecte et encodage des données, vérification des questionnaires, etc.). Nos remerciements s'adressent également à toutes les personnes qui ont accepté de participer à cette étude.

Références

1. Agasa B, Bosunga K, Opara A, Tshilumba K, Dupont E, Vertongen F, *et al.* Prevalence of sickle cell disease in a northeastern region of the Democratic Republic of Congo: what impact on transfusion policy? *Transfus Med Oxf Engl* 2010; **20** (1):62-65.
2. De Montalembert M, Tshilolo L. Is therapeutic progress in the management of sickle cell disease applicable in sub-Saharan



3. Bégué P, Castello-Herbreteau B. Sick cell disease: from childhood to adolescence. Management in 2001. *Bull Soc Pathol Exot* 2001; **94** (2):85-89.
4. Habibi A, Arlet J-B, Stankovic K, Gellen-Dautremer J, Ribeil J-A, Bartolucci P, *et al.* Recommandations françaises de prise en charge de la drépanocytose de l'adulte : actualisation 2015. *Rev Med Interne* 2015; **36**(5 Suppl 1):5S3-84.
5. Batina Agasa S, Dupont E, Kayembe T, Molima P, Malengela R, Kabemba S, *et al.* Multiple transfusions for sickle cell disease in the Democratic Republic of Congo : The importance of the hepatitis C virus. *Transfus Clin Biol* 2010; **17** (4): 254-259.
6. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, *et al.* Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 1995; **332** (20):1317-1322.
7. Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Minniti CP, *et al.* Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet* 2011; **377** (9778):1663-1672.
8. McGann PT, Tshilolo L, Santos B, Tomlinson GA, Stuber S, Latham T, *et al.* Hydroxyurea Therapy for Children With Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa: Rationale and Design of the REACH Trial. *Pediatr Blood Cancer* 2016; **63** (1):98-104.
9. Ferster A, Vermeylen C, Cornu G, Buyse M, Corazza F, Devalck C, *et al.* Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. *Blood* 1996; **88** (6):1960-1964.
10. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, *et al.* The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood* 2010; **115** (12):2354-2363.
11. Thornburg CD, Files BA, Luo Z, Miller ST, Kalpathi R, Iyer R, *et al.* Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. *Blood* 2012; **120** (22):4304-4310.
12. Montalembert M. Traitement de la drépanocytose par l'hydroxyurée. *Hématologie* 2002; **8** (1): 28-34. Disponible sur: [http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-](http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/traitement_de_la_drepanocytose_par_l_hydroxyuree_140168/article.phtml?tab=texte)
13. Mulaku M, Opiyo N, Karumbi J, Kitonyi G, Thoithi G, English M. Evidence review of hydroxyurea for the prevention of sickle cell complications in low-income countries. *Arch Dis Child* 2013; **98**(11): 908-914.
14. Moore RD, Charache S, Terrin ML, Barton FB, Ballas SK. Cost-effectiveness of hydroxyurea in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *Am J Hematol* 2000; **64**(1): 26-31.
15. Telen MJ. Beyond hydroxyurea: new and old drugs in the pipeline for sickle cell disease. *Blood* 2016; **127** (7): 810-819.
16. Tshilolo L, Tomlinson G, Williams T, Santos B, Olupot-Olupot P, Lane A, *et al.* Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2019 ; **380** (2):121-131.
17. Bello-Manga H, DeBaun MR, Kassim AA. Epidemiology and treatment of relative anemia in children with sickle cell disease in sub-Saharan Africa. *Expert Rev Hematol* 2016; **9** (11):1031-1042.
18. Opoka RO, Ndugwa CM, Latham TS, Lane A, Hume HA, Kasirye P, *et al.* Novel use Of Hydroxyurea in an African Region with Malaria (NOHARM): a trial for children with sickle cell anemia. *Blood* 2017 ; **130** (24): 2585-2593.
19. Mukinayi BM, Kalenda DK, Mbelu S, Gulbis B. Connaissances et comportements de 50 familles congolaises concernées par la drépanocytose: une enquête locale. *Pan Afr Med J* 2018 ;**29**:24.
20. Adeyemo TA, Diaku-Akinwunmi IN, Ojewunmi OO, Bolarinwa AB, Adekile AD. Barriers to the use of hydroxyurea in the management of sickle cell disease in Nigeria. *Hemoglobin* 2019; **43** (3):188-192.
21. Akingbola TS, Saraf SL, Shah BN, Ezekekwu CA, Sonubi O, Hsu LL, *et al.* Hydroxyurea for Treatment of Sickle Cell Disease in Adults in Africa. *Blood* 2016; **128** (22): 1305-1305.
22. Murteira S, El Hammi E, Toumi M. Fixing the price of the orphan drug Siklos: the Council of State takes over the decision. *Eur J Health Law*. déc 2014; **21**(5):505-515.
23. Roll K, Stargardt T, Schreyögg J. [Authorization and reimbursement of orphan drugs in an international comparison]. *Gesundheitswesen Bundesverb Arzte*



Offentlichen *Gesundheitsdienstes* Ger 2011;
73 (8-9):504-514.



24. République démocratique du Congo • Fiche pays • PopulationData.net. PopulationData.net. Disponible sur: <https://www.populationdata.net/pays/republique-democratique-du-congo/> accessible le 3 avril 2018.
25. Gbadoé AD, Atsou K, Agbodjan-Djossou OA, Tsolényanu E, Nyadanu M, Dogba AD, *et al.* [Ambulatory management of sickle cell disease: evaluation of the first year follow up of patients in the pediatric department of Lomé (Togo)]. *Bull Soc Pathol Exot* 2001; **94** (2):101-105.
26. Kabinda JM, Mitashi PM, Chenge FM. Analyse des modalités de financement des soins de santé en République démocratique du Congo: une revue systématique / Analysis of financing arrangements for health care in the Democratic Republic of Congo: a systematic review [Internet]. *Ann Afr Med* 2019; **12** (2): e 3203-3219.
27. Guédéhoussou T, Gbadoé AD, Lawson-Evi K, Atakouma DY, Ayikoé AK, Vovor A, *et al.* Connaissances de la drépanocytose et pratiques de prévention dans la population d'un district urbain de Lomé, Togo. *Bull Soc Pathol Exot.* 2009; **102** (4): 247-251.