

EVALUATION DES EFFETS CLINIQUES DE L'HYDROXYUREE CHEZ 132 PATIENTS DREPANOCYTAIRES HOMOZYGOTES

ELIRA DOKEKIAS A.¹, OKANDZE ELENGA J.P.¹,
NDINGA J.², SANOGO I.³; SANGARE A.³

- 1- Service Hématologie clinique CHU Brazaville
- 2- Laboratoire d'analyses médicales Biocquick 42 rue Mbakas-Brazaville
- 3- Service Hématologie CHU Yopougon-Abidjan Côte d'Ivoire

Correspondance : Elira DOKEKIAS A.
Service d'Hématologie clinique, CHU de Brazaville
(République du Congo)

RÉSUMÉ

L'hydroxyurée est utilisée depuis près de 10 années dans le traitement de fond de la maladie drépanocytaire majeure. En Afrique noire, très peu d'études y ont été consacrés. Pourtant, ce médicament représente de nos jours, une alternative à la transplantation médullaire dans le cadre du traitement de fond de cette affection.

Cette étude rapporte les effets de ce médicament sur 132 patients atteints de drépanocytose homozygote. Il s'agit de patients dont l'âge moyen est de 28,36 ans (extrêmes 14 et 54 ans) majoritairement de sexe masculin et régulièrement suivis dans le service d'hématologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Brazaville (CHUB).

Le traitement a consisté en l'administration de l'hydroxyurée à une posologie comprise entre 10 et 30 mg/Kg par jour. L'évaluation essentiellement clinique s'est focalisée sur les crises drépanocytaires et les modifications des paramètres hématimétriques.

L'expérimentation a été poursuivie au delà du 18ème mois chez 108 patients. Il ressort de cette étude une disparition des crises vasculo-occlusives chez 103 patients sur 132 (78,03%)

pendant les 18 premiers mois de l'étude. Seuls 10 patients (13,2%) ont bénéficié d'un support transfusionnel durant la période de l'étude à cause de complications infectieuses. L'hydroxyurée a induit une augmentation significative et spontanée du taux d'hémoglobine (+2,54 g/dl) du volume globulaire moyen (+16,02 femolitres) ainsi que du taux d'hémoglobine fœtale sur 65 patients évalués. L'hydroxyurée n'a apporté aucune amélioration objective sur les complications dégénératives pré-existantes. Le traitement a été interrompu précocement chez 5 patients pour cytopénie. Cette étude confirme à court et moyen terme les effets bénéfiques de l'hydroxyurée sur la maladie drépanocytaire.

Mots clés : *Evaluation, effet clinique, Hydroxyurée, drépanocytose*

SUMMARY

Hydroxyurea is used since close to 10 years in the treatment of major sickle cell anaemia.

In sub Saharan Africa, very rare study have been dedicated to this question. Yet, this medicine represents nowadays, an alternative to the bone marrow transplantation in the treatment of this illness.

This study illustrates the beneficial effects of this medicine in 132 patients affected by major sickle cell anaemia. It is about patients whose mean age is of 28,36 years (extreme 14 and 54 years), of most frequently masculine sex, followed regularly in the service of haematology of CHUB. The treatment consisted in the administration of the hydroxyurée at a posology between 10 and 30 mg/kg per day. The essentially clinical assessment focused on the sickle cell anaemia crises and the modifications of hematologic parameters.

The experimentation has been pursued beyond the 18th month in 108 patients. This survey shows the disappearance of the vaso-occlusive crises among 103 patients on 132 (78,03%) during the first 18 months. Only 10 patients (13,2%) benefited blood transfusion during the period of the survey because of infectious complications. The hydroxyurée led to a meaningful and spontaneous increase of the haemoglobin rate (+2,54 g/dl), of the mean globular volume (+ 16,02 femolitres) as well as of the rate of foetal haemoglobin in 65 patients.

The hydroxyurée didn't bring any objective improvement on the pre-existing dénénerative complications. The treatment has been interrupted precociously among 5 patients for cytopénia. This survey confirms at short and middle term the beneficial effects of the hydroxyurée in the major sickle cell anaemia.

Key words : Evaluation, clinical response, hydroxyurea, sickle cell anemia.

I- INTRODUCTION

L'hydroxyurée, médicament à visée anti leucémique est utilisé depuis près de 10 années chez les drépanocytaires adultes et enfants permettant d'observer une réduction significative des crises drépanocytaires⁴. Il s'agit d'un médicament fondé sur la physiopathologie propre de la maladie. L'hémoglobine foétale (HbF), comme l'hémoglobine A s'opposent à la falciformation en

empêchant la polymérisation de l'hémoglobine anormale S. L'hydroxyurée est utilisée en raison de sa capacité à réactiver la synthèse de l'HbF.

Les études actuelles en Afrique et dans le monde portent sur des séries limitées. Le but de cette étude est d'évaluer les effets du traitement par hydroxyurée chez les malades atteints de drépanocytose majeure dans le contexte de la région africaine où la transplantation médullaire semble difficile à indiquer et/ou à réaliser.

II- MALADES ET MÉTHODES

1. MALADES

La présente étude porte sur 132 patients atteints de formes homozygotes de la drépanocytose et régulièrement suivis dans le service. Le Service d'Hématologie Clinique du Centre Hospitalier et Universitaire de Brazzaville, qui est le centre de référence de la drépanocytose au Congo et qui comprend 20 lits. Il reçoit en outre, les malades atteints d'hémopathies malignes et bénignes en provenance de Brazzaville et des environs.

Le service d'hématologie clinique du Centre Hospitalier et Universitaire de Brazzaville a répertorié depuis 1993, 2448 malades atteints de drépanocytose homozygote parmi lesquels 1124 sont régulièrement suivis (intervalle des consultations 30 à 60 jours).

2. MÉTHODES

La période d'étude s'étend entre le 15 juin 1993 et le 5 juin 1997, interrompue pendant six (6) mois pour cause de guerre civile. Il s'en est suivie une période d'évaluation jusqu'au 30 juin 2000.

Elle a consisté en l'administration de l'Hydroxyurée (HYDREA®) du groupe

Bristol Myers Squibb dans certains cas et dans les autres des cas, l'achat du médicament était à la charge du patient (coût unitaire pour 20 capsules de 500 mg : 3250 FCFA = 4,95 Euros = 6,5 dollars américains).

Les critères d'inclusion dans l'étude sont :

- patients drépanocytaires homozygotes, diagnostic prouvé par électrophorèse de l'hémoglobine ;
- crises vasculoocclusives répétées (nombre de crises supérieures à 3 par an) ;
- suivi régulier dans le service avec possibilités de réaliser un hémogramme de contrôle par mois ainsi qu'un contrôle d'électrophorèse d'hémoglobine en fin de traitement et dosage d'hémoglobine fœtale (HbF) ;
- accord écrit préalable par le patient et/ou les parents pour les enfants en dessous de 18 ans avant l'expérimentation (enfants admis ayant un âge supérieur ou égal à 12 ans).

L'échantillon a été constitué de façon aléatoire systématique.

L'évaluation est mensuelle, trimestrielle et annuelle. Elle comprend :

- un examen clinique exhaustif,
- un hémogramme complet mensuel appréciant tous les paramètres érythrocytaires et le taux des réticulocytes,
- une électrophorèse de l'hémoglobine annuelle ainsi que, dans la mesure du possible, le dosage de l'hémoglobine F par la méthode de Drakbin (grâce à l'apport d'un laboratoire local privé d'analyses médicales).

La posologie d'hydroxyurée varie entre 10 et 30 mg par kg et par jour en traitement continué.

III- RÉSULTATS

L'expérimentation a pu être poursuivie pendant une période supérieure à 18 mois chez 108 patients sur 132 (81%). Elle a été interrompue dès le 12^{ème} mois chez 19 patients (14,39%). Le traitement a été interrompu précocement chez 5 patients (3,78%) pour cause de cytopénie importante. Les résultats obtenus sont les suivants :

1. AU PLAN EPIDEMIOLOGIQUE

La sélection a permis de retenir 132 patients dont 78 de sexe masculin et 54 de sexe féminin âgés entre 14 et 54 ans, répartis comme indiqué dans le tableau N°I. Parmi ces patients, 2 de sexe masculin présentant un ulcère de jambe ont été inclus de même que 37 patients atteints de coxopathie dégénérative (22 de sexe féminin et 15 de sexe masculin).

Tableau I : Répartition des malades par âge et par sexe

Sexe	H (n. cas)	F (n. cas)	Total (n. cas)	%
Tranches d'âges (années)				
< 15 ans	3	2	5	3,78
15-25 ans	29	18	47	35,61
26-35 ans	32	24	56	42,42
> 35 ans	14	10	24	18,18
Total	78	54	132	100

Age moyen : 28,36 (extrême 14 et 54 ans).

2. AU PLAN CLINIQUE

La situation clinique des patients avant le traitement est résumée dans le tableau II en ce qui concerne les crises vaso occlusives.

Tableau II : Crises vasculo occlusives

Sexe	H (n. cas)	F (n. cas)	Total (n. cas)	%
Nombre de crises par an				
< 4	34	17	51	38,64
4-6	37	31	68	51,52
> 6	7	6	13	9,85
Total	78	54	132	100

Nous avons pu évaluer les effets de l'hydroxyurée chez 108 patients pendant une période de suivi supérieure à 36 mois ce qui a permis d'observer les résultats suivants :

2.1. Crises vasculoocclusives (CVO)

2.1.1. Patients ayant poursuivi régulièrement le traitement au delà du 24^{ème} mois : nombre : 65

- Disparition des crises vasculo occlusives au bout de 36 mois : 62 (95,38%) ;

- 2 patients ont présenté à intervalles respectifs de 6 mois, puis 9 mois une CVO dans un contexte de paludisme aiguë ;

- 1 patient a présenté dans les 2 mois qui suivent une crise vasculo occlusive (CVO).

2.1.2. : Patients ayant poursuivi régulièrement le traitement pendant 12 à 24 mois : Nombre : 62

2.1.3 : Survenue des CVO avant 12 mois : 16 cas (25,80%)

- Aucun effet sur la fréquence des crises : 11 cas (17,74%) ;

- patients non évaluables : 5 cas (8,06%) ;

- disparition complète des CVO au delà du 12 mois 51 cas (82,25%).

2.2. Syndrome anémique

2.2.3. : Parmi les 65 patients ayant bénéficié de la thérapie au delà de 24 mois, seuls deux (3,07%) ont été transfusés pour syndrome anémique consécutif à une crise aiguë de déglobulisation post palustre.

2.2.4. : En ce qui concerne les 67 autres patients, la transfusion des concentrés de globules rouges a été indiquée chez 4 (5,97%) également pour crise aiguë de déglobulisation post infectieuse ceci durant toute la période de suivi post thérapeutique.

3. COMPLICATIONS DÉGÉNÉRATIVES

- L'hydroxyurée n'a eu aucun effet direct sur la cicatrisation de l'ulcère de jambe chez un patient. Dans l'autre cas, la cicatrisation complète a été obtenue au prix d'un traitement local intensifié ;

- l'hydroxyurée ne semble pas avoir modifié l'évolution des patients atteints de coxopathie dégénérative. Cependant, durant le traitement et la période après traitement il n'a pas été observé de nouveau cas de coxopathie dégénérative dans notre série. Ceci y compris les cas des patients n'ayant pu poursuivre l'expérimentation.

4. EVOLUTION BIOLOGIQUE :

En phase pré thérapeutique, les paramètres érythrocytaires des patients se présenteraient comme suit :

* 97 patients soit 73,49% dont 59 de sexe masculin et 38 de sexe féminin ont un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl et 35 patients soit 26,51% (19 hommes et 16 femmes) ont un taux d'Hb supérieur à 8 g/dl.

* Concernant le volume globulaire moyen, 57 patients, soit 43,19% dont 36 hommes et 21 femmes ont un VGM

inférieur à 75 fl et 75 patients soit 56,81% dont 42 H et 33 F ont un VGM supérieur à 75 fl.

* Quant au taux de réticulocytes, 69 patients, soit 52,27% dont 37 hommes et 32 femmes, ont un taux de réticulocytes inférieur à 50 pour mille et 63 patients, soit 47,73% dont 41 hommes et 22 femmes ont un taux supérieur à 50 pour mille.

Les paramètres suivants ont été étudiés : le taux d'hémoglobine, le volume globulaire moyen, le taux de réticulocytes et le dosage de l'hémoglobine fœtale dans certains cas.

4.1. Taux d'hémoglobine

Il est observé un parallélisme entre l'amélioration de l'état clinique des patients et le taux d'hémoglobine. Le taux moyen d'hémoglobine initial est passé de 6,88 g/dl à 8,92 g/dl au terme de 12 mois de suivi, soit une augmentation moyenne de 2,04 g/dl.

Lorsque cette variation est analysée chez les 65 patients ayant poursuivi la thérapie au delà de 24 mois, le taux moyen d'Hb post thérapeutique se situe à 9,46 g/dl (soit + 2,54 g/l) comme le montre la figure n°1.

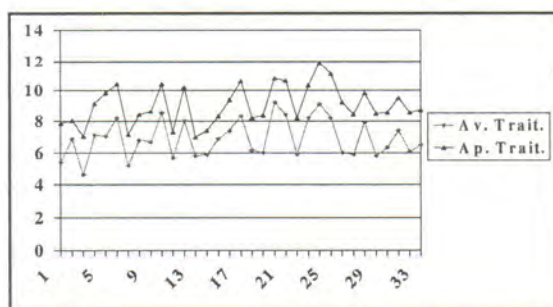


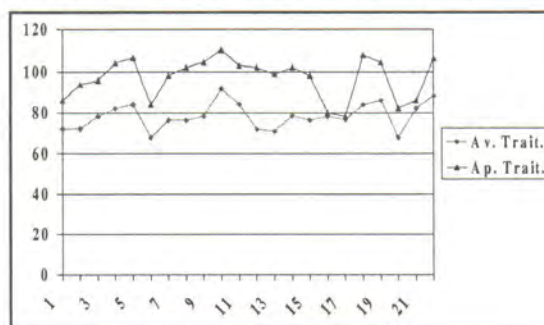
Figure n°1 : Variation du taux d'Hb chez les 65 patients ayant poursuivi le traitement au delà de 24 mois

4.2. Le taux des réticulocytes

Au terme de 12 mois de suivi, ce taux des réticulocytes évalué en technique manuelle sur 1000 hématies n'a pu être étudié que chez 60 patients sur 132. Chez les autres malades, cette analyse n'a pu être réalisée par absence de réactifs. Avant traitement, le taux moyen est estimé à 136,8 pour mille. Au terme des 12 premiers mois de suivi, ce taux est passé à 108,7 pour 1000 hématies, soit une diminution de 28,1 pour 1000.

4.3. Le volume globulaire moyen

Le volume globulaire moyen obtenu 12 mois après le début de l'expérimentation chez les 132 patients est de 94,6 fl ; ce qui représente une variation de + 16,08 fl (extrême : 78-10,4) (voir figure N°2).



4.4. Les autres cellules sanguines

- 5 patients ont présenté avant le deuxième mois du traitement une leucopénie importante inférieure à 3.109/l. La thrombopénie inférieure à 100.109/l. a été également retrouvée chez 3 des 5 patients. Le traitement a ainsi été interrompu précocement.

- Après 12 mois de suivi un sixième patient a présenté une thrombopénie modérée à 112.109/l. L'expérimentation chez ce malade a tout de même été poursuivie sans complication ultérieure.

3. LE TAUX D'HÉMOGLOBINE FŒTALE

Selon l'Electrophorèse de l'hémoglobine standard associée au dosage de l'hémoglobine fœtale (HbF) selon la méthode de Drabkin, 9 patients présentaient une persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale (PHHF) à un taux moyen de 7,4% ; extrêmes : 6,1 et 8,2.

Les modifications observées au 12^{ème} mois et au 24^{ème} mois après expérimentation concerneraient 65 patients. Parmi ces patients, 3 présentaient une PHHF aux taux suivants : 6,8 ; 7,2 et 9,4.

Ces modifications sont rapportées dans le tableau N°III ci-dessous.

Tableau III : Modifications des pourcentages moyens d'hémoglobine S et F aux 12^{ème} et 24^{ème} mois du traitement (65 patients)

	Hb (m ± ET) avant	Hb (m ± ET) 12 mois après	Hb (m ± ET) 24 mois après
HbS (%)	95,3 ± 4,7	92,6 ± 3,2	91,3 ± 2,3
HbF (%)	1,3 ± 0,1	5,7 ± 0,6	6,9 ± 0,8

III. DISCUSSION

La drépanocytose est une maladie moléculaire caractérisée par la mutation d'une base codant GAG en GTG qui entraîne la substitution d'un acide glutamique par une valine en position 6 de la chaîne bêta de la globine. Sa physiopathologie est essentiellement liée à la polymérisation qui aboutit à la falciformation sous la dépendance de plusieurs facteurs : la désoxygénation, la concentration intracellulaire en hémoglobine, la présence de l'Hb A et la présence de l'hémoglobine fœtale (HbF).

L'HbA et l'HbF exercent un effet atténuateur sur la sévérité de la maladie en empêchant la polymérisation de l'HbS². C'est ainsi que les patients présentant une PHHF présentent une forme moins sévère de la drépanocytose^{2,3}. L'effet atténuateur de la maladie au cours des premiers mois de la vie est expliquée par la persistance du taux d'HbF qui décroît progressivement pendant les six premiers mois.

Depuis une vingtaine d'années, trois familles de médicaments sont utilisés pour augmenter la production d'HbF chez les patients drépanocytaires^{11,13} : La 5-Azacytidine (d'utilisation limitée à cause de la carcinogénicité), les butyrates et l'Erythropoëtine humaine recombinante (essais en cours) et l'hydroxyurée (HU) qui est un cytostatique dépourvu d'activité déméthylante propre. L'HU est un inhibiteur de la ribonucléotide réductase. Sa toxicité essentiellement hématologique est modeste.

L'hydroxyurée diminue la fréquence des crises douloureuses dans notre étude. Il apparaît de façon nette après 3 années de suivi une disparition des crises douloureuses chez 62 patients sur 65 (95,38%). Cette disparition des crises douloureuses est relevée chez 51 autres patients sur 62 (82,25%) ayant bénéficié de la poursuite de l'expérimentation pendant plus de 12 mois. Nous avons observé néanmoins 11 échecs parmi les patients évaluables. Les crises aiguës vasculo occlusives ainsi observées sont en majorité secondaires à des accès de paludisme aiguë.

CHARACHE S. et al³ ainsi que STEINBERG et al¹⁴ relèvent que l'HU réduit la fréquence des crises douloureuses ainsi qu'elle améliore l'espérance de vie du sujet drépanocyttaire Homozygote.

L'HU est capable d'agir sur l'adhésion des érythrocytes à l'endothélium vasculaire⁸ ainsi qu'en réduisant les modifications subies par l'endothélium à travers le rôle joué par les leucocytes⁴. Elle interviendrait également sur l'adhésion aux gros vaisseaux favorisée par les polymères.

L'effet atténuateur de l'hydroxyurée sur la drépanocytose passe également par la synthèse induite d'HbF. L'hémoglobine F est incapable de s'intégrer dans le polymère de desoxy-HbS, ce qui interrompt son élongation. Il existe en outre une compétition entre la synthèse d'HbS et celle d'HbF ce qui permet l'inhibition de la polymérisation intra érythrocytaire d'HbS.

L'évaluation du taux d'hémoglobine fœtale (HbF) après traitement dans cette étude, n'a pu être réalisée que chez 65 patients. Il apparaît une augmentation de la synthèse d'HbF au pourcentage moyen de 7,4%.

Cette augmentation de la synthèse est obtenue chez 51 patients sur 65 (78,46%). Aucune réponse n'a été observée chez 11 patients (16,92).

L'augmentation du taux d'HbF n'a cependant pas été relevée très importante. L'élévation du taux d'HbF selon les études est fortement liée au taux initial d'HbF ainsi qu'au nombre de cellules F⁵.

Concernant les paramètres érythrocytaires, les effets bénéfiques obtenus avec l'HU sont observés sur la sensible modification du taux d'hémoglobine (Hb) initial et surtout sur le volume globulaire médian (VGM exprimé en femtolitre). Cette étude semble relever un parallélisme entre la réduction du nombre de crises vasculo-occlusives (VCO) et l'augmentation du taux

d'Hb. Nous avons tout de même eu à recourir à des séances transfusionnelles chez 10 patients sur un total de 132 (13,2%).

Les crises anémiques observées sont surtout hyperhémolytiques post infectieuses. Une analyse de la cohorte de la Multicenter study of Hydroxyurée³ fait apparaître avec un recul de 8 ans une augmentation du taux moyen d'hémoglobine de 0,61 g/dl. Il faut relever au cours de notre étude que nos patients ont un taux moyen d'Hb pré thérapeutique de base très bas (6,88 g/dl). Grâce à l'hydroxyurée ce taux est passé à 8,92 g/dl après 12 mois de suivi, soit un gain de + 2,04 g/dl. Ce gain est également lié au renforcement des mesures hygienodiététiques, au suivi régulier ainsi qu'à la prophylaxie anti infectieuse observée.

Les mêmes acquis observés avec les variations du taux d'Hb sont relevés avec les modifications du VGM. Les modifications du VGM sont relevées avant le troisième mois de l'expérimentation et constitue souvent un facteur prédictif de la réponse positive au traitement^{4,15}.

La myélotoxicité est très peu significative dans notre étude. Elle a en effet conduit à l'interruption du traitement par HU et est observée au cours des essais chez l'enfant⁶. La réticulocytopenie est très modérée dans cette étude, ce qui confirme les données observées au niveau d'autres études^{4,8}.

Nous n'avons au stade actuel aucun argument pour suspecter ni l'effet leukémogène^{9,12}, ni l'effet Cancérigène notamment le risque de Cancer de la vessie décrit par BACHIR D et al¹.

En ce qui concerne les complications dégénératives, l'HU n'a apporté aucun bénéfice chez les malades drépanocytaires de notre série. Cependant en raison de la stabilité clinique obtenue, il n'a pas été observé d'aggravation de ces complications. La toxicité cutanée n'a pas été relevée.

Cependant, l'effet bénéfique obtenu sur les patients atteints d'ulcère de jambe dans notre étude est surtout lié au traitement local amélioré chez ces patients en plus de la légère amélioration du taux d'HbF. Il ne semble pas y avoir d'effets directs de l'HU sur l'évolution favorable des ulcères de jambe.

CONCLUSION

Au terme de ce travail portant sur l'évaluation des effets cliniques de l'hydroxyurée chez le patient drépanocytaire homozygote, nous pouvons retenir que la toxicité à court et moyen terme du médicament est peu importante. Il permet la réduction des crises vasculo occlusives et l'amélioration du taux d'hémoglobine des patients. L'augmentation du volume globulaire moyen est un facteur de déconcentration du taux d'HbS à l'intérieur de l'hématie. Le problème entier demeure celui de l'incertitude de la tolérance à long terme du produit. C'est ainsi qu'il nous semble encore prudent d'étendre systématiquement les indications de la médication chez l'enfant.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BACHIR D, HABIBI A, SALOMON L, Galactéros F. Role of hydroxyurea in the occurrence of bladder cancer ? Annual Meeting of the National Sickle Cell Program. New York City. April 14th -17th 2001.
2. BUNN HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N. Engl. J. Med.* 1997 ; 337 : 762-9.
3. CHARACHE S, TERRIN ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, McMahon RP, Bonds DR, and the investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in sickle cell anemia. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995 ; 322 : 1317-22.
4. DE MONTALEMBERT M. Traitement de la drépanocytose par Hydroxyurée. *Hématologie* 2002,8, 28-34
5. DE MONTALEMBERT M. Stimulation de la production d'hémoglobine foetale chez l'enfant drépanocytaire. *Arch Pédiatr* 1996 ; 3 : 207-9.
6. DE MONTALEMBERT M, BÉGUÉ P, BERNAUDIN F, THURET, BACHIR D, MICHEAU M, on behalf of the French Study Group on Sickle Cell Disease. Preliminary report of a toxicity study of hydroxyurea in sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1999 ; 81 : 437-9.
7. ELION J, LABIE D. Bases physiopathologiques moléculaires et cellulaires du traitement de la drépanocytose. *Hématologie* 1996 ; 2 : 499-510.
8. FERSTER A, VERMYLEN C, CORNUG, BUYSE M, CORAZZA F, DEVALCK C, FONDU P, TOPPET M, SARIBAN E. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia : a pediatric clinical trial. *Blood* 1996 ; 88 : 1960-4.
9. FRUCHTMAN SM, KAPLAN ME, PETERSON P, MACK K, BERK PD, WASSERMAN LR, for the PVSG. Acute leukemia ; hydroxyurea and polycythemia vera : an analysis of risk from the Polycythemia vera Study Group. *Blood* 1994 ; 84 (suppl. 1) : 518a.
10. HILLERY CA, DU MC, WANG WC, SCOTT JP. Hydroxyurea therapy decreases the in vitro adhesion of sickle erythrocytes to thrombospondin and laminin. *Br J Haematol* 2000 ; 109 : 322-7.
11. KOSHY M, DORN L, BRESSLER L, MOLOKIE R, LAVELL D, TALISCHY N, HOFFMAN R, VAN OVERVELD W, DE SIMONE J. 2-deoxy-5azacytidine and fetal hemoglobin induction in sickle cell anemia. *Blood* 2000 ; 96 : 237-84.

12. RAUCH A, BORROMEO M, GHAFOR A, KHOYRATTY B, MAHESHWARI J. Leukemogenesis of hydroxyurea in the treatment of sickle cell anemia. *Blood* 1999 ; 94 (suppl. 1) : 415a.
13. RODGERS GP, DOVER GJ, UYESAKA N, NOGUCHI CT, SCHECHTER AN, NIENHUIS AW. Augmentation by erythropoietin of the fetal-hemoglobin response to hydroxyurea in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 73-80.
14. STEINBERG MH, BARTON F, CASTRO O, RAMIREZ G, BELLEVUE R, TERRIN M, Multicenter Study of Hydroxyurea in sickle cell anemia. Hydroxyurea (HU) is associated with reduced mortality in adults with sickle cell anemia. *Blood* 2000 ; 96 : 485a.
15. VOSKARIDOU E, KALOTYCHOU V, LOUKOPOULOS D. Clinical and laboratory effects of long-term administration of hydroxyurea to patients with sickle cell/ β -thalassemia. *Br J Haematol* 1995 ; 89 : 479-84.