

TEMATIO DJOUKA Marlyse Florette

**LES ATTEINTES HEPATOBILIAIRES ASSOCIEES A LA
DREPANOCYTOSE : SERIE DE 23 CAS**

Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

UNIVERSITE D'ANTANANARIVO

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2015

N° : 8703

LES ATTEINTES HEPATOBILIAIRES ASSOCIEES A LA

DREPANOCYTOSE : SERIE DE 23 CAS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 06 Aout 2015

à Antananarivo

Par

Mademoiselle TEMATIO DJOUKA Marlyse Florette

Née le 30 mai 1989 à Douala (Cameroun)

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE (Diplôme d'Etat)

MEMBRES DU JURY

Président d'honneur : Professeur ANDRIAMANARIVO Mamy Lalatiana

Président : Professeur RAKOTO ALSON Aimée Olivat

Juges : Professeur RAMANAMPAMONJY Rado Manitrana

Professeur RANDRIAMAROTIA Harilalaina Willy Franck

Rapporteur : Docteur NIRY MANANTSOA Stéphania



MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE D'ANTANANARIVO

FACULTE DE MEDECINE

Fax : 22 277 04 - Tél : BP. 375 Antananarivo
E-mail : facultedemedecine_antananarivo@yahoo.fr

I. CONSEIL DE DIRECTION

A. DOYEN

Pr. ANDRIAMANARIVO Mamy Lalatiana

B. VICE-DOYENS

◆ *Médecine Humaine*

- Troisième Cycle Long (Internat Qualifiant, Clinicat, Agrégation et Formations Professionnalisantes)

Pr. RANDRIAMAROTIA Harilalaina Willy Franck

Pr. RANTOMALALA Harinirina Yoël Honora

- Sclolarité

- 1^{er} et 2^{ème} cycles et communication

Pr. RAHARIVELO Adeline

Pr. VOLOLONTIANA Hanta Marie Danielle

- 3^{ème} cycle court (stage interné, examens de clinique et thèses)

Pr. ROBINSON Annick Lalaina

Pr. SOLOFOMALALA Gaëtan Duval

- Téléenseignement, LMD et projets

Pr. RAVELOSON Nasolotsiry Enintsoa

- Recherche

◆ *Pharmacie*

Pr. SAMISON Luc Hervé

◆ *Médecine Vétérinaire*

Pr. RATSIMBAZAFIMAHEFA RAHANTALALAO
Henriette

C. SECRETAIRE PRINCIPAL

- Administration Générale et Finances

M. RANDRIANJAFIARIMANANA Charles Bruno

II. CONSEIL D'ETABLISSEMENT

PRESIDENT

Pr. RATSIMBAZAFIMAHEFA RAHANTALALAO
Henriette

III. CHEFS DE DEPARTEMENT

Biologie

Pr. RAKOTO ALSON Aimée Olivat

Chirurgie

Pr. RANTOMALALA Harinirina Yoël Honora

Médecine

Pr. RABEARIVONY Nirina

Mère et Enfant

Pr. ANDRIANAMPANALINARIVO HERY Rakotovoao

Pharmacie

Dr. RAOELISON Guy Emmanuel

Santé Publique

Pr. RAKOTOMANGA Jean de Dieu Marie

Sciences Fondamentales et Mixtes

Pr. AHMAD Ahmad

Tête et cou

Pr. RAZAFINDRABE John Alberto Bam

Vétérinaire

Pr. RAFATRO Herintsoa

IV. CONSEIL SCIENTIFIQUE

PRESIDENT

Pr. ANDRIAMANARIVO Mamy Lalatiana

V. COLLEGE DES ENSEIGNANTS

A- PRESIDENT

Pr. RAJAONARISON Bertille Hortense

B- ENSEIGNANTS PERMANENTS

B-1- PROFESSEURS TITULAIRES D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE RECHERCHE

DEPARTEMENT BIOLOGIE

- Immunologie

Pr. RASAMINDRAKOTROKA Andry

DEPARTEMENT MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

- Dermatologie Vénérologie

Pr. RAPELANORO RABENJA Fahafahantsoa

- Endocrinologie et métabolisme

Pr. RAMAHANDRIDONA Georges

- Néphrologie

Pr. RAJAONARIVELO Paul

Pr. RABENANTOANDRO Rakotomanantsoa

- Neurologie

Pr. TEHINDRAZANARIVELO Djacoba Alain

DEPARTEMENT MERE ET ENFANT

- Pédiatrie

Pr. RAVELOMANANA RAZAFIARIVAO Noëline

Pr. RAOBIJAONA Solofoniaina Honoré

DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE

- Administration et Gestion Sanitaire

Pr. RATSIMBAZAFIMAHEFA RAHANTALALAO
Henriette

- Education pour la Santé

Pr. ANDRIAMANALINA Nirina Razafindrakoto

- Santé Communautaire

Pr. RANDRIANARIMANANA Dieudonné

- Santé Familiale

Pr. RANJALAHY RASOLOFOMANANA Justin

- Statistiques et Epidémiologie

Pr. RAKOTOMANGA Jean de Dieu Marie

DEPARTEMENT SCIENCES FONDAMENTALES ET MIXTES

- Anatomie Pathologique

Pr. RANDRIANJAFISAMINDRAKOTROKA
Nantenaina Soa

- Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

Pr. AHMAD Ahmad

DEPARTEMENT TETE ET COU

- Ophtalmologie

Pr. ANDRIANTSOA RASOAVELONORO Violette

Pr. BERNARDIN Prisca

B-3- MAITRES DE CONFERENCES

DEPARTEMENT BIOLOGIE

- Immunologie

Dr. RAJAONATAHINA Davidra Hendrison

DEPARTEMENT MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

- Endocrinologie et Métabolisme

Dr. RAKOTOMALALA Andrinirina Dave Patrick

- Neurologie

Dr. ZODALY Noël

- Pneumo-phtisiologie

Dr. RAKOTOMIZAO Joocelyn Robert

Dr. RAKOTOSON Joëlson Lovaniaina

DEPARTEMENT MERE ET ENFANT

- Gynécologie Obstétrique

Dr. RASOLONJATOVO Jean de la Croix

DEPARTEMENT CHIRURGIE

- Chirurgie Thoracique

Dr. RAKOTOARISOA Andriamihaja Jean Claude

DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE

- Santé Publique

Dr. RANDRIAMANJAKA Jean Rémi

Dr. RATSIMBASOA Claude Arsène

Dr. RAKOTONIRINA El-C Julio

DEPARTEMENT VETERINAIRE

- Sciences Ecologiques, Vétérinaires

Agronomiques et Bioingenieries

Dr. RAHARISON Fidiniaina Sahondra

- Evolution - Ecologie - Paléontologie -

Dr. RASAMOELINA Andriamanivo

Ressources Génétiques -

Harentsoaniaina

DEPARTEMENT PHARMACIE

- Pharmacologie Générale

Dr. RAMANITRAHASIMBOLA David

- Pharmacognosie

Dr. RAOELISON Emmanuel Guy

- Biochimie Toxicologie

Dr. RAJEMIARIMOELISOA Clara Fredeline

- Chimie Organique et Analytique

Dr. RAKOTONDAMANANA

Andriamahavola Dina Louisino

DEPARTEMENT SCIENCES FONDAMENTALES ET MIXTES

- Biophysique

Dr. RASATA Ravelo Andriamparany

B-4- ASSISTANTS

DEPARTEMENT VETERINAIRE

- Virologie

Dr. KOKO

- Technologie

Mme. RAHARIMALALA Edwige Marie Julie

DEPARTEMENT PHARMACIE

- Procédés de Production, Contrôle et

Qualité des Produits de Santé

Dr. RAVELOJAONA RATSIMBAZAFIMAHEFA

Hanitra Myriam

B-2- PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE RECHERCHE

DEPARTEMENT BIOLOGIE

- Hématologie Biologique
- Parasitologie

Pr. RAKOTO ALSON Aimée Olivat
Pr. RAZANAKOLONA Lala Rasoamialy Soa

DEPARTEMENT CHIRURGIE

- Chirurgie Cardio-vasculaire
- Chirurgie Générale
- Chirurgie Pédiatrique

- Chirurgie Thoracique
- Chirurgie Viscérale

- Orthopédie Traumatologie

- Urologie Andrologie

Pr. RAVALISOA Marie Lydia Agnès
Pr. RAKOTO-RATSIMBA Hery Nirina
Pr. ANDRIAMANARIVO Mamy Lalatiana
Pr. HUNALD Francis Allen
Pr. RAKOTOVAO Hanitrana Jean Louis
Pr. SAMISON Luc Hervé
Pr. RAKOTOARIJAONA Armand Herinirina
Pr. RAZAFIMAHANDRY Henri Jean Claude
Pr. SOLOFOMALALA Gaëtan Duval
Pr. RANTOMALALA Harinirina Yoël Honora
Pr. RAKOTOTIANA Auberlin Felantsoa

DEPARTEMENT MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

- Cardiologie

- Dermatologie Vénérologie
- Hépatogastro-Entérologie
- Maladies Infectieuses

- Médecine Interne
- Néphrologie

- Psychiatrie

- Radiothérapie - Oncologie Médicale
- Réanimation Médicale

Pr. RABEARIVONY Nirina
Pr. RAKOTOARIMANANA Solofonirina
Pr. RAMAROZATOVO Lala Soavina
Pr. RAMANAMPAMONJY Rado Manitrana
Pr. RANDRIA Mamy Jean de Dieu
Pr. ANDRIANASOLO Radonirina Lazasoa
Pr. VOLOLONTIANA Hanta Marie Danielle
Pr. RANDRIAMAROTIA Harilalaina Willy Franck
Pr. RANDRIAMANANTSOA Lova Narindra
Pr. RAHARIVELO Adeline
Pr. RAJAONARISON Bertille Hortense
Pr. RAFARAMINO RAZAKANDRAINA Florine
Pr. RAVELOSON Nasolotsiry Enintsoa

DEPARTEMENT MERE ET ENFANT

- Gynécologie Obstétrique

- Pédiatrie

Pr. ANDRIANAMPANALINARIVO HERY Rakotovao
Pr. RANDRIAMBELOMANANA Joseph Anderson
Pr. ROBINSON Annick Lalaina

DEPARTEMENT SCIENCES FONDAMENTALES ET MIXTES

- Physiologie

Pr. RAKOTOAMBININA Andriamahery
Benjamin

DEPARTEMENT TETE ET COU

- Neurochirurgie

- Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. ANDRIAMAMONJY Clément
Pr. RABARIJAONA Mamiarisoa
Pr. RAZAFINDRABE John Alberto Bam

DEPARTEMENT VETERINAIRE

- Pharmacologie

Pr. RAFATRO Herintsoa

C- ENSEIGNANTS NON PERMANENTS

C-1- PROFESSEURS EMERITES

Pr. ANDRIANANDRASANA Arthur	Pr. RAKOTOMANGA Samuel
Pr. ANDRIANARISOA Ange Christophe Félix	Pr. RAKOTO - RATSIMAMANGA S. U
Pr. AUBRY Pierre	Pr. RAKOTOZAFY Georges
Pr. FIDISON Augustin	Pr. RAMAKAVELO Maurice Philippe
Pr. RABARIOELINA Lala	Pr. RAMONJA Jean Marie
Pr. RABENANTOANDRO Casimir	Pr. RANDRIAMAMPANDRY
Pr. RABETALIANA Désiré	Pr. RANDRIANASOLO Jean Baptiste Olivier
Pr. RADESA François de Sales	Pr. RANDRIARIMANGA Ratsiatery Honoré Blaise
Pr. RAJAONA Hyacinthe	Pr. RATSIVALAKA Razafy
Pr. RAKOTOMANGA Robert	Pr. RAZANAMPARANY Marcel
	Pr. ZAFY Albert

C-2- CHARGE D'ENSEIGNEMENT

DEPARTEMENT CHIRURGIE

- Chirurgie Générale

Pr. RA VELOSON Jean Roger

DEPARTEMENT TETE ET COU

- ORL et Chirurgie Cervico-Faciale

Pr. RAKOTO Fanomezantsoa Andriamparany

VI. SERVICES ADMINISTRATIFS

CHEFS DE SERVICES

AFFAIRES GENERALES

M. RANDRIANARISOA Rija Hanitra

COMPTABILITE

M. RATSIMBAZAFIARISON Nivoson Espérant

PERSONNEL

Mme. RAKOTOARIVELO Liva Harinivo Vonimbola

SCOLARITE

Mme. SOLOFOSAONA R. Sahondranirina

TROISIEME CYCLE LONG

Mme. RANIRISOA Veohangy

VII. IN MEMORIAM

Pr. RAMAHANDRIARIVELO Johnson	Pr. IRAZA FINTSALAMA Charles
Pr. RAJAONERA Frédéric	Pr. RANAIVOARISON Milson Jérôme
Pr. ANDRIAMASOMANANA Veloson	Pr. RASOLONJATOVO Andrianaraja Pierre
Pr. RAKOTOSON Lucette	Pr. MANAMBELONA Justin
Pr. ANDRIANJATOVO RARISOA Jeannette	Pr. IRAZA KASOA Armand Emile
Dr. RAMAROKOTO Razafindramboa	Pr. RAMIALIHARISOA Angeline
Pr. RAKOTOBÉ Alfred	Pr. RAKOTOBÉ Pascal
Pr. ANDRIAMIANDRA Aristide	Pr. RANAIVOZANANY Andrianady
Dr. RAKOTONANAHARY	Pr. RANDRIANARIVO
Pr. ANDRIANTSEHENO Raphaël	Pr. RAKOTOARIMANANA Denis Roland
Pr. RANDRIAMBOLOLONA Robin	Pr. ANDRIAMANANTSARA Lambosoa
Pr. RAMANANIRINA Clarisse	Pr. RAHAROLAHY Dhels
Pr. RALANTOARITSIMBA Zhouder	Pr. ANDRIANJATOVO Jean José
Pr. RANIVOALISON Denys	Pr. ANDRIANAIVO Paul Armand
Pr. RAKOTOVAO Rivo Andriamiadana	Pr. RANDRIAMBOLOLONA RASOAZANANY Aimée
Pr. RAVELOJAONA Hubert	Pr. RATOVO Fortunat
Pr. ANDRIAMAMPIHANTONA Emmanuel	Pr. GIZY Ratiambahoaka Daniel
Pr. RANDRIANONIMANDIMBY Jérôme	Pr. RASOLOFONDRAIBE Aimé
Pr. RAKOTONIAINA Patrice	Dr. RAZAKAMANIRAKA Joseph
Pr. RAKOTO-RATSIMAMANGA Albert	Pr. ANDRIANJATOVO Joseph
Pr. RANDRIANARISOLO Raymond	Pr. RAHARIJAONA Vincent Marie
Dr. RABEDASY Henri	Pr. RAKOTOVAO Joseph Dieudonné
Pr. MAHAZOASY Ernest	Pr. KAPISY Jules Flaubert
Pr. RATSIFANDRIHAMANANA Bernard	Pr. ANDRIAMBAO Damasy Seth

DEDICACES

A L'éternel notre Dieu notre père,

« J'ai constamment l'Eternel sous mes yeux ; quand il est à ma droite je ne chancelle pas ». Psaume 16 : 8.

A ma feu grand-mère maman Chountong Suzanne, et à maman Magne thérèse,

Merci pour vos prières et bénédictions infinies.

A mes parents, Monsieur TEMATIO Gaston et Madame KANA Philomène,

Papa tu as toujours cru en moi en toutes circonstances. Tu t'es toujours rassuré que je ne manque de rien. Maman, tes prières et ta sagesse ont toujours été mon bouclier.

A mes frères et sœurs,

Pour votre amour inconditionnel et votre soutien.

A tous les membres de ma famille,

Pour votre présence malgré la distance.

A ma sœur et amie Christelle Fotso,

Pour l'amitié sans faille qui nous lie depuis ces années. Qu'elle perdure à jamais.

Aux Dr Guimezap J, Binyam C, Tchatchouang W, Ngassu P,

Merci d'avoir cru en moi. Vous avez été des parrains exemplaires.

A hervé, alph, vivi, irèn, franz, dany, paco, jess, frances, fortun, oscary, samira,

Merci pour la famille que nous avons pu former malgré nos différences.

A mes amis de promotion, ariane, armel, christiane, léa, clau, josy, taty, armand,

Merci pour les moments de partage passés ensemble.

Aux Elders, en particulier Mr Jonas Mfouatie et à notre Association,

Merci pour votre soutien, vos conseils et vos encouragements.

A la promotion Atrika et tous ceux qui ont participé à la réalisation de cette thèse.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT D'HONNEUR

Monsieur le Docteur ANDRIAMANARIVO Mamy Lalatiana

- Professeur Titulaire d'Enseignement et de Recherche en Chirurgie Pédiatrique à la Faculté de Médecine d'Antananarivo
- Ministre de la Santé Publique de la République de Madagascar.
- Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo.

Cher maître, c'est un grand honneur pour nous que vous ayez accepté d'être membre d'honneur de ce jury. Nous ne saurions vous montrer notre gratitude sans évoquer l'intérêt immense que vous accordez à la recherche. Vos qualités humaines irréprochables, votre simplicité, font de vous un mentor admiré et très sollicité. Veuillez trouver ici l'expression de notre admiration et reconnaissance infinies.

A NOTRE MAITRE PRESIDENT ET DIRECTEUR DE THESE

Madame le Docteur RAKOTO ALSON Aimée Olivat,

- Professeur Titulaire d'Enseignement et de Recherche en Hématologie à la Faculté de Médecine d'Antananarivo.
- Chef de service de l'Unité Paraclinique de Formation et de Recherche en Hématologie de l'Hôpital Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona.

Cher maître, c'est un grand honneur pour nous que vous ayez accepté de présider le jury. Nous ne saurions vous montrer notre gratitude sans évoquer l'intérêt immense que vous accordez à la recherche. Vos qualités humaines irréprochables, votre simplicité, font de vous un mentor admiré et très sollicité. Veuillez trouver ici l'expression de notre admiration et reconnaissance infinies.

A NOS MAITRES ET HONORABLES JUGES DE THESE

Monsieur le Docteur RAMANAMPAMONJY Rado Manitrana,

- Professeur Titulaire d'Enseignement et de Recherche en Hépatologie Gastro-Entérologie à la Faculté de Médecine d'Antananarivo.
- Chef de service de l'unité Gastro-Entérologie de l'Hôpital Joseph Raseta de Befelatanana.

Monsieur le Docteur RANDRIAMAROTIA Harilalaina Willy Franck,

- Professeur Titulaire d'Enseignement et de Recherche en Néphrologie à la Faculté de Médecine d'Antananarivo
- Chef de service de l'unité Néphrologie de l'Hôpital Joseph Raseta de Befelatanana

Nous sommes honorés de votre présence parmi ce jury en dépit de vos occupations. Pour cela et pour la qualité de vos enseignements, nous vous remercions.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Madame le Docteur NIRY MANANTSOA Stéphanie,

- Ancien interne des Hôpitaux en Biologie Médicale à la Faculté de Médecine d'Antananarivo.
- Médecin Biologiste.

Vous avez accepté de co-diriger ce travail et nous vous en sommes reconnaissants. Vos critiques, remarques et suggestions ont été d'un grand apport dans la réussite de ce travail. Ce fût un grand plaisir de vous avoir comme rapporteur. Puisse ce travail être le gage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
D'ANTANANARIVO,**

Monsieur le Professeur ANDRIAMANARIVO Mamy Lalatiana

Nous vous sommes reconnaissants pour tout le travail que vous accomplissez pour la faculté de Médecine.

**A TOUS NOS MAITRES ET ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE
MEDECINE D'ANTANANARIVO,**

Vous avez contribué à notre formation par vos enseignements. Merci !

**A TOUT LE PERSONNEL ADMINISTRATIF ET TECHNIQUE DE LA
FACULTE DE MEDECINE D'ANTANANARIVO,**

Nos remerciements.

A L'ONG LCDM SOLIMAD EN PARTICULIER,

Madame le Docteur RAZAFINIMANANA Monique,

Nos sincères remerciements.

SOMMAIRE

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : RAPPELS	
I. Généralités sur la drépanocytose.....	3
I.1. Définition.....	3
I.2. Génétique et transmission	3
I.3. Epidémiologie.....	4
I.4. Historique.....	8
I.5. Physiopathologie.....	10
I.5.1. Rappels sur l'hémoglobine.....	10
I.5.2. Physiopathologie.....	12
I.5.2.1. Au niveau moléculaire.....	12
I.5.2.2. Au niveau cellulaire	14
I.5.2.3. Au niveau vasculaire.....	14
I.6. Diagnostic.....	15
I.6.1. Les syndromes drépanocytaires majeurs.....	15
I.6.1.1. Les signes d'appel.....	15
I.6.1.2. Clinique.....	15
I.6.1.2.1. La crise vaso-occlusive.....	16
I.6.1.2.2. La période inter-critique.....	16
I.6.1.3. Biologie.....	16
I.6.1.3.1. Hémogramme.....	16
I.6.1.3.2. Les techniques d'étude de l'hémoglobine.....	17
I.6.2. La forme hétérozygote AS.....	17
I.6.2.1. Clinique.....	17
I.6.2.2. Biologie.....	17
I.7. EVOLUTION ET COMPLICATIONS.....	18
I.7.1. Complications aiguës.....	18
I.7.1.1. Complications anémiques aiguës.....	18
I.7.1.2. Complications infectieuses.....	19
I.7.1.3. Les crises vaso-occlusives graves.....	19

I.7.2.	Complications chroniques.....	20
I.8.	TRAITEMENT.....	20
I.8.1.	Traitement préventif.....	20
I.8.2.	Traitement curatif.....	21
II.	LES COMPLICATIONS HEPATOBILIAIRES DE LA DREPANOCYTOSE.....	21
II.1.	ANATOMIE DU FOIE ET DES VOIES BILIAIRES.....	21
II.1.1.	Configuration générale.....	21
II.1.2.	Vascularisation.....	24
II.1.3.	Innervation.....	24
II.1.4.	Structure.....	24
II.2.	PHYSIOLOGIE DU FOIE ET DES VOIES BILIAIRES.....	25
II.3.	PHYSIOPATHOLOGIE DES ATTEINTES HEPATOBILIAIRES CHEZ LE DREPANOCYTAIRE.....	25
II.3.1.	Lithiase et boue biliaire.....	25
II.3.2.	Hépatopathies.....	26
II.4.	DIAGNOSTIC POSITIF.....	27
II.4.1.	Lithiase vésiculaire et boue biliaire.....	27
II.4.2.	Maladies du foie.....	28
II.5.	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	29
II.6.	COMPLICATIONS.....	30
II.6.1.	Complications de la lithiase biliaire.....	30
II.6.2.	Complications des hépatopathies.....	30
II.6.2.1.	Complications de la crise vaso occlusive hépatique.....	30
II.6.2.2.	Complications de l'hémochromatose et des hépatites virales.....	31
II.7.	TRAITEMENT.....	31
II.7.1.	Traitement de la lithiase biliaire et de ses complications.....	31
II.7.2.	Traitement des hépatopathies et leurs complications.....	31
DEUXIEME PARTIE : METHODES ET RESULTATS		
I.	METHODES.....	32
I.1.	Cadre de l'étude.....	32

I.2.	Type d'étude.....	32
I.3.	Durée d'étude.....	32
I.4.	Période d'étude.....	33
I.5.	Population d'étude.....	33
I.5.1.	Critères d'inclusion.....	33
I.5.2.	Critères de non inclusion.....	33
I.5.3.	Critères d'exclusion.....	33
I.6.	Recrutement des patients.....	34
I.7.	Variables étudiées.....	34
I.7.1.	Paramètres épidémiologiques.....	34
I.7.2.	Paramètres de diagnostic clinique et paraclinique.....	35
I.7.3.	Paramètres de traitement et d'évolution.....	35
I.8.	Analyse et traitement des données.....	35
I.9.	Limites de l'étude.....	35
I.10.	Considérations éthiques.....	37
II.	RESULTATS.....	37
II.1.	RESULTATS GENERAUX.....	38
II.2.	ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES.....	38
II.2.1.	Prévalence.....	39
II.2.2.	Répartition des cas selon le genre.....	40
II.2.3.	Répartition du type d'atteinte selon le genre.....	41
II.2.4.	Age.....	42
II.2.5.	Rapport entre l'âge et le genre.....	43
II.2.6.	Province d'origine.....	44
II.2.7.	Génotype.....	44
II.2.8.	Hospitalisation.....	45
II.3.	ASPECTS CLINIQUES.....	45
II.3.1.	Motif d'hospitalisation.....	46
II.3.2.	Manifestations cliniques.....	47
II.3.3.	Complications.....	47
II.4.	ASPECTS PARACLINIQUES.....	47
II.4.1.	Biologie.....	50

II.4.1.1.	Bilan hépatique.....	50
II.4.1.2.	Sérologie hépatitique.....	51
II.4.2.	Résultats des examens anatomopathologiques.....	52
II.4.3.	Résultats de l'échographie abdominale.....	53
II.5.	ASPECTS THERAPEUTIQUES.....	53
II.5.1.	Décision chirurgicale.....	54
II.5.2.	Type de traitement effectué en cours d'hospitalisation.....	55
II.5.3.	Traitement médical en cours d'hospitalisation.....	56
II.5.4.	Traitement de fond.....	57
II.5.5.	Passé transfusionnel.....	58
II.5.6.	Durée d'hospitalisation.....	59
II.6.	SUIVI.....	59
II.6.1.	Mode de sortie.....	60
II.6.2.	Visites systématiques pendant le suivi.....	61
II.6.3.	Résultats de l'échographie abdominale durant le contrôle.....	62
II.6.4.	Résultats du bilan hépatique de contrôle	62
II.6.4.1.	Variations de la bilirubine totale et de la bilirubine non conjuguée....	63
II.6.4.2.	Variations de GGT et de PAL.....	64
II.6.4.3.	Variations des transaminases.....	65
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION		
I.	FORCES ET FAIBLESSES DE L'ETUDE.....	66
II.	ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES.....	66
II.1.	Prévalence.....	66
II.2.	Genre.....	69
II.3.	Age.....	69
II.4.	Région d'origine.....	70
II.5.	Rapport entre l'âge et le genre.....	72
II.6.	Génotype.....	72
II.7.	Hospitalisation.....	72
III.	ASPECTS CLINIQUES.....	73
III.1.	Motifs d'hospitalisation.....	74
III.2.	Manifestations cliniques.....	74

III.3.	Complications.....	74
IV.	ASPECTS PARACLINIQUES.....	76
IV.1.	Biologie.....	79
IV.1.1.	Bilan hépatique.....	79
IV.1.2.	Sérologie hépatitique.....	80
IV.2.	Anatomie pathologique.....	82
IV.3.	Echographie abdominale.....	82
V.	ASPECT THERAPEUTIQUE.....	84
V.1.	Décision chirurgicale.....	84
V.2.	Type de traitement effectué en cours d'hospitalisation.....	85
V.3.	Traitement institué en cours d'hospitalisation.....	85
V.4.	Traitement de fond.....	86
V.5.	Passé transfusionnel.....	86
V.6.	Durée d'hospitalisation.....	86
VI.	SUIVI.....	87
VI.1.	Mode de sortie.....	88
VI.2.	Visites systématiques pendant le suivi.....	89
VI.3.	Résultats des échographies abdominales de contrôle.....	89
VI.4.	Bilan hépatique de contrôle.....	90
	CONCLUSION.....	92

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

LISTE DES TABLEAUX

	Pages
Tableau I : Croisement de deux sujets hétérozygotes.....	4
Tableau II : Croisement d'un sujet homozygote avec un sujet hétérozygote.....	4
Tableau III : Prévalence annuelle des cas de complications hépatobiliaires.....	38
Tableau IV : Répartition selon la région d'origine.....	43
Tableau V : Répartition selon le paramètre hospitalisation	44
Tableau VI : Répartition des patients hospitalisés selon le motif d'admission	45
Tableau VII : Répartition des cas selon les résultats des analyses biologiques.....	48
Tableau VIII : Répartition selon les résultats du bilan hépatique	49
Tableau IX : Répartition du type de lésion selon la décision chirurgicale.....	53
Tableau X : Répartition des cas selon le traitement médical institué en hospitalisation (patients opérés uniquement)	55
Tableau XI : Répartition selon le passé transfusionnel.....	57
Tableau XII : Répartition selon le mode de sortie.....	59

Tableau XIII	: Répartition selon le nombre de visites systématiques pendant le suivi.....	60
Tableau XIV	: Prévalence globale de la lithiase vésiculaire chez les drépanocytaires homozygotes	67
Tableau XV	: Moyens de diagnostic des lithiases biliaires et résultats selon les études	82
Tableau XVI	: Décision chirurgicale en fonction des équipes.....	84

LISTE DES FIGURES

	Pages
Figure 1 : Répartition de l'HbS dans le monde	7
Figure 2 : Schéma de la molécule d'hémoglobine adulte A	11
Figure 3 : Structure et organisation des deux familles de gènes-globine	11
Figure 4 : Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose.....	13
Figure 5 : Vue générale du foie, de la vésicule et des voies biliaires	23
Figure 6 : Répartition des cas selon le genre	39
Figure 7 : Répartition des atteintes hépatobiliaires selon le genre	40
Figure 8 : Répartition des patients selon les tranches d'âge	41
Figure 9 : Rapport entre l'âge et le genre	42
Figure 10 : Répartition des cas selon les manifestations cliniques	46
Figure 11 : Répartition des cas de cholécystectomie selon les résultats de l'anatomie pathologique	51
Figure 12 : Répartition selon les résultats de l'échographie abdominale...	52
Figure 13 : Répartition des cas selon le mode thérapeutique pendant l'hospitalisation	54
Figure 14 : Répartition selon le traitement de fond	56

Figure 15	: Répartition des cas selon la durée d'hospitalisation	58
Figure 16	: Répartition des cas selon les résultats de l'échographie abdominale de contrôle	61
Figure 17	: Répartition des cas selon les variations des résultats de la bilirubine totale et non conjuguée	62
Figure 18	: Répartition des cas selon les variations des résultats de GGT et des PAL	63
Figure 19	: Répartition des cas selon les variations des résultats des Transaminases	64

LISTE DES SIGLES ET DES ABREVIATIONS

Hb S	: Hémoglobine S
β	: Béta
GR	: Globules Rouges
LCDM	: Lutte Contre la Drépanocytose Madagascar
SOLIMAD	: Solidarité Madagascar
UPFR	: Unité Paraclinique de Formation et de Recherche
HU-JRA	: Hopital Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ONG	: Organisation Non Gouvernementale
TV	: Télévision
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ASO	: Allele Specific Oligonucleotides
DGGE	: Denaturation Gradient Gel Electrophoresis
2,3 DPG	: 2,3 Diphosphoglycerate
CCMH	: Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
HbF	: Hémoglobine Foetale
Ions H ⁺	: Ions hydrogène
K ⁺	: Ion potassium
Mg ²⁺	: Ion magnésium
Na ⁺	: Ion sodium
Cl ⁻	: Ion chlorure
IgG	: Immunoglobuline G
VCAM-1	: <i>vascular cell adhesion molecule</i>
vWF	: Facteur de Von Willebrand
CVO	: Crise Vaso-Occlusive
VGM	: Volume Globulaire Moyen
α	: alpha
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
LDH	: Lactico-Déshydrogénase
HTAP	: Hypertension Artérielle Pulmonaire

IR	: Insuffisance Rénale
HIDA	: <i>iminodiacetic acid canal</i>
CPRE	: Cholangiopancréatographie Rétrograde par voie Endoscopique
FID	: Fosse Iliaque Droite
PAL	: Phosphatases Alcalines
GGT	: Gamma Glutamyl Transférase
VCI	: Veine cave inférieure
SQUID	: <i>Superconducting Quantum Interference Device Susceptometer</i>
FOGD	: Fibroscopie Oesogastroduodénale
%	: Pourcentage
N	: effectif
HCD	: Hypochondre droit
CRP	: C-Réactive Protein
NFS	: Numération Formule Sanguine
ASAT	: Aspartate Amino Transférase
ALAT	: Alanine Amino Transférase
TP	: Taux de Prothrombine
BT	: Bilirubine Totale
BNC	: Bilirubine non conjuguée
BC	: Bilirubine conjuguée
ASP	: Abdomen sans préparation
ECHO	: Echographie
CHGO	: Cholécystographie orale
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
VBP	: Voie biliaire principale
UI	: Unité Internationale
FMC	: Formation médicale continue
μ	: Micromoles
ng	: Nanogramme

INTRODUCTION

Introduction

La drépanocytose, maladie du sang, maladie héréditaire, maladie de la douleur, est la maladie génétique la plus répandue dans le monde [1, 2]. On peut la retrouver dans plus de 150 pays sur les cinq continents avec une nette prédominance en Afrique subsaharienne, en Inde, au Moyen orient, aux Antilles et dans le bassin méditerranée [2]. Actuellement, plus de cent millions de personnes sont concernés dans le monde et environ 500.000 nouveaux nés sont touchés chaque année [1]. A Madagascar, la prévalence oscille dans les 9 à 10% avec une fréquence majoritaire dans le Sud-Est [3].

Elle correspond à la synthèse d'une hémoglobine anormale, l'HbS secondaire à la mutation sur le chromosome 11 de la chaîne β de la globine [4]. L'HbS est capable de polymériser dans certaines circonstances, provoquant la falciformation des GR d'où le terme « d'anémie falciforme » ou « *sickle-cell anemia* » des anglo-saxons [4]. Les sujets homozygotes et les hétérozygotes composites ont un syndrome drépanocytaire majeur et sont susceptibles de développer les manifestations les plus graves de la maladie [4-6]. Ces manifestations les plus graves sont en rapport avec les complications qui sont source de morbidité et de mortalité des patients drépanocytaires qui sont de plus en plus réduites par le biais de dépistage néonatal des nouveaux-nés, d'un suivi précoce et d'une prévention des complications sévères [7]. Ces complications peuvent être anémiques, ischémiques ou infectieuses ; aiguës ou chroniques. Parmi les complications chroniques et ischémiques, nous avons celles touchant le foie et la vésicule biliaire. Les hépatopathies pouvant être aussi d'origine post transfusionnelle.

L'hémolyse chronique prédispose à la formation de lithiases pigmentaires qui sont souvent asymptomatiques, mais comportent un risque élevé de complications graves justifiant le dépistage systématique par une échographie [8]. Une fois diagnostiquées, les lithiases doivent être extraites mais, le recours à une cholécystectomie prophylactique n'est pas unanime en pratique courante [8-10]. Cette controverse universelle et la meilleure connaissance des atteintes hépatiques au cours de la drépanocytose nous ont incités à réaliser cette étude. L'objectif principal est de décrire les cas d'atteintes hépatobiliaires chez le drépanocytaire à la LCDM Antananarivo et les objectifs secondaires de décrire les aspects épidémiocliniques,

thérapeutiques des complications hépatobiliaires puis de montrer la place de la cholécystectomie devant les lithiases vésiculaires dans cette population d'étude.

Pour atteindre nos objectifs, nous ferons d'abord un rappel sur la maladie drépanocytaire dans son ensemble, puis nous présenterons les résultats de notre série qui seront suivies de la discussion et des suggestions avant de conclure.

PREMIERE PARTIE : RAPPELS

I. Généralités sur la drépanocytose

I.1. Définition

La drépanocytose est une maladie génétique congénitale à transmission autosomique récessive caractérisée par la présence d'une hémoglobine anormale « HbS » résultant d'une mutation en position 6 sur la chaîne bêta de la globine : la valine devient l'acide glutamique [11,12].

Les sujets porteurs de l'HbS (AS) présentent un phénotype clinique et biologique comparable à celui des sujets sains et ne doivent pas être confondus avec les sujets drépanocytaires. En effet les malades sont les sujets homozygotes pour cette mutation (SS) ou hétérozygotes composites c'est-à-dire l'association de l'HbS et une autre anomalie de l'hémoglobine, dont les plus fréquentes sont l'hémoglobinose SC et la S-beta-thalassémie [13].

I.2. Génétique et transmission

Le gène impliqué dans la drépanocytose est celui qui code la chaîne β de l'hémoglobine et, porté par le chromosome 11. L'allèle muté (l'allèle S) de ce gène qui est responsable de cette anémie falciforme est un allèle codominant [14, 2].

La transmission de la drépanocytose se fait d'après les lois de Mendel selon un mode autosomique récessif.

TABLEAU I : Croisement de deux sujets hétérozygotes

	Allèle A	Allèle S
Allèle A	AA (sain) 25%	AS (hétérozygote) 50%
Allèle S	AS (hétérozygote) 50%	SS (homozygote) 25%

TABLEAU II : Croisement d'un sujet homozygote avec un sujet hétérozygote

	Allèle A	Allèle S
Allèle S	AS (hétérozygote) 50%	SS (homozygote) 50%
Allèle S	AS (hétérozygote) 50%	SS (homozygote) 50%

I.3. Epidémiologie

Selon les statistiques de l'OMS, les hémoglobinopathies sont les plus fréquents troubles héréditaires dans le monde avec près de 300.000 naissances par an [2]. Parmi

ces hémoglobinopathies, la drépanocytose par sa fréquence et sa gravité fait partie des priorités de l'OMS pour l'Afrique depuis 2006 et, occupe le 4^{ème} rang dans les préoccupations en matière de santé publique mondiale après le cancer, le sida et le paludisme [15]. On estime que près de 120 millions de personnes dans le monde portent le gène de la drépanocytose [16]. Elle est particulièrement fréquente dans les populations d'origine Africaine Subsaharienne, des Antilles, d'Inde, du Moyen Orient et du Bassin Méditerranéen [2]. En ce qui concerne l'Afrique Subsaharienne, Lehmann a décrit la « ceinture sicklémique » ou *sickle belt* (figure 1) qui s'étend en Afrique du sud du Sahara au nord du Zambèze selon une aire comprise entre le 15^{ème} parallèle latitude nord et le 20^{ème} parallèle latitude sud [17].

Cette prévalence accrue en Afrique pourrait s'expliquer par le fait que le trait drépanocytaire confère un avantage en termes de survie face au paludisme au cours d'une période critique de la petite enfance et, que la pression de sélection due au paludisme a rendu le gène mutant plus fréquent dans les zones à forte transmission palustre [18].

Bien qu'étant plus fréquente chez les sujets de race noire, la drépanocytose existe aussi dans les autres races, à cause des flux migratoires vers les pays industrialisés qui étaient plus courants entre le XVIIème et le XIXème siècle [19]. Ces migrations peuvent être économiques, politiques ou sanitaires (figure 2). La drépanocytose est ainsi devenue une affection fréquente en Europe (France, Espagne, Royaume-Unis, Belgique, Allemagne, Sud de l'Italie, Grèce, Sud du Portugal, Albanie, Sud de la Turquie) ; en Amérique (affecte actuellement 72.000 personnes aux Etats-Unis) [20].

Sa prévalence est estimée à [17] :

- 7 à 20% en Afrique de l'Ouest
- 22 à 42% en Afrique centrale et orientale
- 31 à 34% en Inde avec une prévalence plus élevée dans le Sud du pays

- 0.3% en Europe
- 7 à 8% au Brésil
- 7% dans la population noire aux États-Unis et 12% aux Antilles.

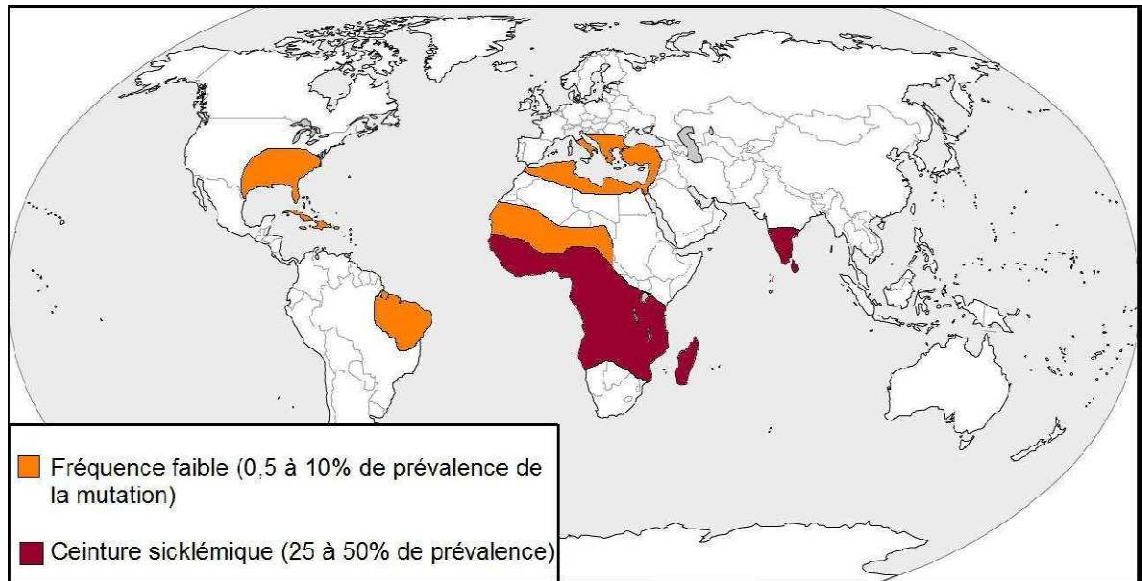


Figure 1 : Répartition de l'HbS dans le monde

Source : Gernet S. Perception et représentations de la drépanocytose : Enquête auprès de 26 familles suivies au CHU de bordeaux [Thèse]. Médecine Humaine: Bordeaux ; 2010. 123p.

De nos jours, la drépanocytose ne constitue plus un sujet tabou à Madagascar grâce aux actions menées par les ONG telles que l'ONG LCDM SOLIMAD qui, multiplie les stratégies de sensibilisation (spot publicitaires, clip TV, promotion et réalisation du dépistage néonatal) dans les différentes provinces de l'Ile. On note ainsi une prévalence constante de 2007 à 2014 estimée à environ 9 à 10% avec un taux plus élevé au Sud-est (18.5%) [21,3]. Cette prévalence accrue au Sud-est a été mise en exergue depuis 1992 par Tsaravelo R. qui y avait trouvé [12] :

- plus de 20% chez les Antefasy, les Antesaka et les Antemoro.
- 15 à 20% dans la région de la Cote-Est (les Betsimisaraka) et le moyen Sud (les Bara).
- 10 à 15% de la région Ouest jusqu'au Moyen Nord (les Sakalava et les Tsimihety) .
- 5 à 10% dans le Moyen Est (les Sihanaka et les Bezanozano) et le Sud (les Mahafaly et les Antandroy).
- 0 à 5% dans les hauts plateaux (Betsileo et Merina) et le Sud-Ouest (Vezo).

I.4. Historique

L'expression : « la drépanocytose est une maladie de la race noire » tire son essence du fait qu'elle a été évoquée avant le XXe siècle en Afrique bien qu'elle n'ait été étudiée qu'à partir de 1910.

En 1910, James B. Herrick rapporte à Chicago le cas d'un patient noir originaire des Antilles anglaises présentant une anémie sévère associée à une forme particulière des érythrocytes évoquant celle d'une faucille [22].

En 1917, Emmel met en évidence la falciformation in vitro des globules rouges chez un parent de patient drépanocytaire et évoque le caractère familial de la maladie [23].

En 1927, Hahn et Gillespie démontrent que la falciformation des érythrocytes est réversible et n'apparaît que lorsque la PO_2 est inférieure à 50mmHg [24].

En 1947, Neel définit le trait drépanocytaire à partir de l'existence de formes homozygotes héritées de parents hétérozygotes; il établit ainsi le mode de transmission génétique selon les lois de Mendel [25].

En 1949, naît le concept de maladie moléculaire. En effet, Pauling, Itano, Singer, Wells mettent en évidence une différence de migration électrophorétique à pH alcalin entre l'HbS (plus lente) et l'HbA [26].

En 1959, Ingram, démontre le remplacement en position 6 de la chaîne polypeptidique bêta de la globine de l'acide glutamique par la valine [27].

En 1963, Guthrie R. publie une méthode permettant d'envisager un dépistage néonatal systématique des maladies métaboliques [28].

En 1972, Kan et Coll envisagent le diagnostic prénatal de la drépanocytose [29, 30].

Au cours des dernières années, les progrès de la biologie moléculaire ont permis de démontrer la variabilité génétique de la drépanocytose, notamment avec l'identification des haplotypes. Les méthodes utilisées ont évolué en cinq étapes en moins de 10 ans [31] :

- En 1978, premier polymorphisme de sites de coupures de l'ADN par une enzyme de restriction.
- Dans les années 1981-1982, le diagnostic de certitude direct de la mutation β S est obtenu.
- En 1983, la méthode des oligonucléotides spécifiques (ASO=Allele Specific Oligonucleotides) permet de caractériser une mutation en utilisant une sonde synthétique d'oligonucléotides à analyser.
- En 1985, la méthode d'amplification sélective d'un fragment d'ADN ou PCR est utilisée.
- Depuis 1987, la méthode de l'électrophorèse en gel dénaturant ou DGGE (dénaturation gradient gel electrophoresis) est appliquée.

L'ère thérapeutique est encore plus récente. La recherche thérapeutique et physiopathologique sur la drépanocytose a connu un grand bond en avant à partir des années 1970. Actuellement un certain nombre de traitements permettent déjà de diminuer la fréquence et la gravité des crises. Des approches thérapeutiques concernant soit la cause génétique de la maladie elle-même (thérapie génique), soit les facteurs modificateurs, encore mal connus, qui en modulent la gravité seront bientôt à notre portée [32].

I.5. Physiopathologie

I.5.1. Rappels sur l'hémoglobine

L'hémoglobine, protéine contenue dans les globules rouges auxquels elle donne leur couleur est synthétisée par les érythroblastes pendant leur formation dans la moelle osseuse [33].

C'est une protéine tétramérique constituée de quatre sous-unités polypeptidiques identiques deux à deux :

- deux polypeptides alpha (composée chacun de 141 acides aminés)
- deux non-alpha (composée chacun de 146 acides aminés) unies par des liaisons non covalentes [34]:
 - les chaînes beta pour l'Hb adulte majeure A (environ 97% chez l'adulte)
 - les chaînes gamma pour l'Hb fœtale F (inférieure à 1% chez l'adulte)
 - les chaînes delta pour l'Hb adulte mineure A2 (2,2 à 3,2%).

Chaque sous-unité contient trois composantes : la protoporphyrine, le fer (Fe^{2+}) et, la globine qui détermine le type d'hémoglobine. Le fer incorporé dans la protoporphyrine forme un groupement hème [4]. Le contact entre les chaînes de globine, au niveau de la cavité centrale est établi par l'intermédiaire de la 2,3-DPG qui stabilise la configuration désoxygénée [34].

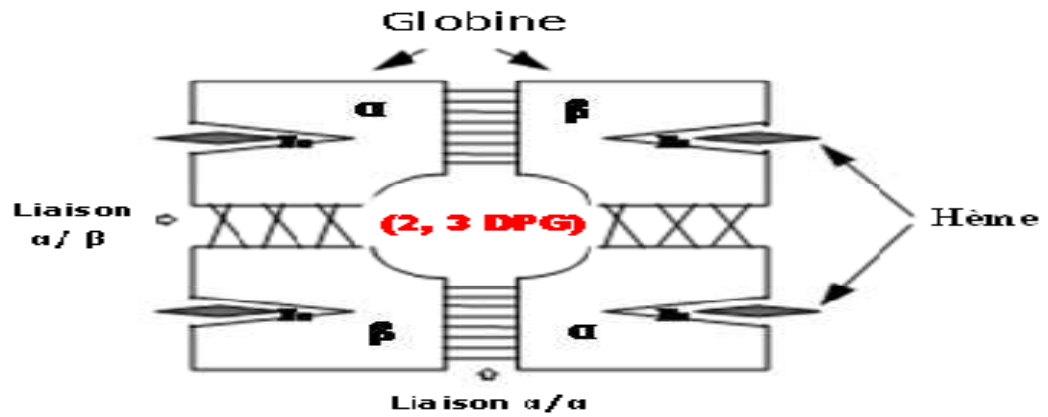


Figure 2 : Schéma de la molécule d'hémoglobine adulte A.

Source : Yassine Z. Hémoglobines instables : de la physiopathologie à la thérapeutique. [Thèse]. Médecine: Casablanca ; 2011.157p

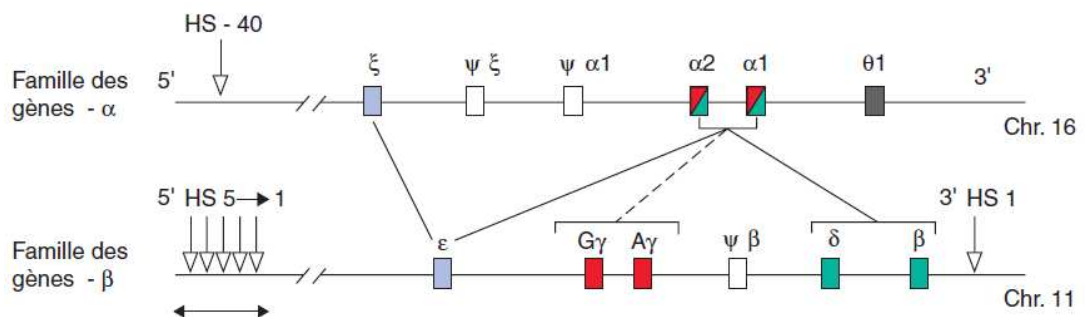


Figure 3 : Structure et organisation des deux familles de gènes-globine

Source : Labie D, Elion J. Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC hématologie 2005 :1-15[article 13-000-S-10]

I.5.2. Physiopathologie

Le mécanisme physiopathologique de la drépanocytose a été précisément décrit, centré, sur la polymérisation de l'HbS désoxygénée et les déformations cellulaires subséquentes observées chez les homozygotes SS [34].

I.5.2.1. Au niveau moléculaire

Au cours de la désoxygénation qui suit le passage dans la microcirculation, la molécule d'HbS subit un changement de conformation qui permet à la valine bêta-6 d'établir des liaisons hydrophobes avec la chaîne bêta d'une autre molécule d'Hb, en particulier avec la phénylalanine bêta-85 et la leucine bêta-88. Une seule des deux valines opère ce contact de sorte que l'interaction bêta-bêta entraîne la formation d'un polymère [34]. Dans les GR SS, cette polymérisation dépend de [4,35] :

- la CCMH
- l'importance de la désoxygénation
- la composition de l'Hb (autres Hb, HbF et C)
- la saturation en oxygène
- la température
- la concentration en ions H⁺
- l'équilibre ionique
- la teneur en 2,3-DPG

Le processus initial qui met toujours un certain temps à s'amorcer « délai time » (inversement proportionnel à une puissance élevée à la concentration intracellulaire de l'Hb) est réversible mais devient rapidement auto catalytique si les conditions environnementales induites se pérennisent [4, 35, 36].

Ce processus de polymérisation entraîne [4] :

- La réduction de la déformabilité globulaire
- L'augmentation de la rigidité des GR favorisant leur accumulation dans la microcirculation
- L'augmentation de la viscosité sanguine
- La rupture et la fragmentation des érythrocytes
- L'augmentation de la perméabilité cationique du GR

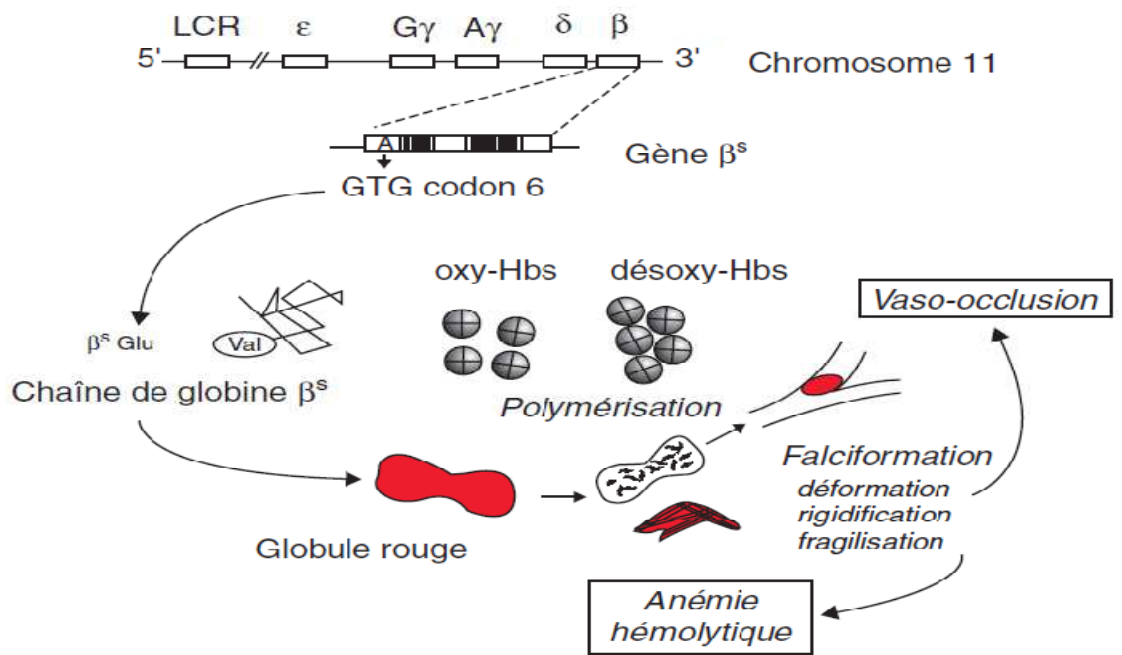


Figure 4 : Mécanisme physiopathologique de base de la drépanocytose

Source : Labie D, Elion J. Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC hématologie 2005 :1-15[article 13-000-S-10]

I.5.2.2. Au niveau cellulaire :

La polymérisation est le pivot majeur des différents phénomènes suivants :

- La déshydratation du globule rouge qui génère des globules rouges de densités élevés, résulte de la dérégulation de l'homéostasie des systèmes qui assurent les transports ioniques transmembranaires (les canaux Gardos, le cotransport K^+ / Cl^- via la concentration en Mg^{2+} , la pompe Na^+ / K^+) par augmentation non sélective de la perméabilité de la membrane du GR aux cations [34,4,36].
- L'altération de l'asymétrie normale des phospholipides de la membrane érythrocytaire avec exposition à la surface cellulaire des phosphatidylsérines qui seraient à l'origine de l'hyperfixation d'IgG qui elle-même favoriserait la séquestration et la destruction des GR par les macrophages du système réticuloendothélial [34,4].
- Les modifications de l'hémostase expliquant l'état d'hypercoagulabilité biologique chez les sujets drépanocytaires [4].
- L'hyperviscosité des GR drépanocytaires qui est fonction de : la viscosité sanguine, l'hématocrite, la CCMH, les propriétés mécaniques et le rapport surface sur volume du GR. Il existe une interdépendance entre ces facteurs dans la genèse des crises algiques.
- Des facteurs liés aux leucocytes qui sont mal connus, parmi lesquels l'asplénie fonctionnelle.

I.5.2.3. Au niveau vasculaire

L'adhésion des GR SS surtout les plus jeunes (encore appelés réticulocytes de stress) serait le facteur essentiel au ralentissement de la vitesse sanguine dans la microcirculation laissant le temps à la désoxy HbS de se polymériser. Impliquant différents protagonistes (*vascular cell adhesion molecule* VCAM-1, le fibrinogène, le vWF, la fibronectine, la thrombospondine, etc.), elle varie d'un patient à un autre bien que corrélée à la sévérité des crises [4].

D'autres facteurs vasculaires (modification du tonus, flux ou dynamique micro vasculaire) seraient également impliqués [4].

L'ensemble de toutes ces anomalies constitue la base des deux manifestations majeures de la maladie : la crise vaso-occlusive et l'anémie hémolytique [34, 36, 37].

Ce processus de polymérisation de l'HbS est également présent chez les sujets hétérozygotes composites du fait que l'association de l'HbS à d'autres Hb comme l'HbD-punjab, l'Hb-O, l'HbC la facilite. En effet, chez le sujet SC, les propriétés cellulaires de l'HbC provoque une augmentation de la CCMH [5].

I.6. Diagnostic

I.6.1. Les syndromes drépanocytaires majeurs

Ils regroupent les drépanocytoses homozygotes SS, et les hétérozygotes composites. Ce sont les formes cliniques symptomatiques pouvant menacer le pronostic vital et fonctionnel du sujet drépanocytaire en cas de retard du diagnostic et de la prise en charge.

I.6.1.1. Les signes d'appel

Ce sont principalement le syndrome main-pied et l'anémie aigue que l'on retrouve dans environ la moitié des cas à partir de l'âge de 6 mois [15].

- Le syndrome main-pied.

Plus rare chez le drépanocytaire SC, c'est l'apanage du nourrisson de 6mois à 1 an. Il consiste en une tuméfaction douloureuse du dos de la main ou du pied, qui peut s'étendre aux régions avoisinantes. Il peut ne concerner qu'une seule main ou un seul pied. Il s'agit d'une atteinte des petits os des mains, du carpe, des pieds et, du tarse [15, 38, 39].

- L'anémie aigue se traduisant cliniquement par une pâleur cutané-conjonctivo-muqueuse avec ou sans ictère des bulbes. Les urines sont souvent foncées [15]. A l'hémogramme, il s'agit d'une anémie hémolytique.

D'autres signes peuvent alerter le médecin à savoir :

- La séquestration splénique et la persistance d'une grosse rate prédominante chez le nourrisson et l'enfant de moins de 5 ans présentant un état de choc et une grosse rate d'augmentation brusque [15].

- La crise d'érythroblastopenie liée à l'infection par le parvovirus B19 de diagnostic biologique révélé par un taux de réticulocytes effondré [15, 4, 40].

I.6.1.2.Clinique

I.6.1.2.1. La crise vaso-occlusive

La fréquence annuelle des CVO est un reflet de la sévérité de la maladie et, est corrélée à un risque accru de mortalité précoce chez les patients adultes. Elle varie en durée et en intensité au sein d'une population drépanocytaire et chez le même patient [34, 41, 42].

Cette crise correspond à un tableau clinique douloureux affectant essentiellement les os et l'abdomen. Elle s'accompagne d'une fièvre parfois élevée qui ne traduit pas forcément la présence d'une infection [40, 43].

Les crises osseuses constituent le syndrome main-pied chez le nourrisson et, se manifestent chez l'adulte par une douleur osseuse intense pouvant toucher les os longs et /ou les os plats avec par ordre de fréquence décroissante, le rachis lombo-sacré, les régions métaphysaires des os longs et les côtes [38, 39, 40]. Leur durée est de 4 à 5 jours.

Les crises abdominales quant à elles s'accompagnent toujours d'un iléus réflexe cause d'un arrêt transitoire du transit. Ce sont des douleurs abdominales diffuses pouvant être localisées à certains quadrants de l'abdomen orientant ainsi vers des diagnostics précis (appendicite, cholécystite, crise de séquestration splénique) [38,39].

I.6.1.2.2. La période inter-critique

Elle correspond aux périodes silencieuses pendant lesquelles le patient ne présente aucune manifestation aiguë (CVO, complications aiguës). A l'examen clinique on retrouve :

- Un subictère
- Une pâleur cutanéomuqueuse légère à modérée
- Un retard staturo-pondéral avec prédominance du retard pondéral
- Une splénomégalie surtout fréquente chez les enfants de moins de 5ans

I.6.1.3. Biologie

I.6.1.3.1. Hémogramme

Le taux d'Hb des patients drépanocytaires à l'état basal est variable. L'anémie est habituellement plus marquée dans les formes homozygotes SS (le chiffre d'Hb est généralement voisin de 7 à 9g/dl) avec un VGM normal et une réticulocytose entre 200.000 et 600.000/mm³ [4,40]. Chez les hétérozygotes composites, le taux d'Hb varie entre 10 à 11g /dl [44].

Concernant la lignée blanche, on retrouve constamment une hyperleucocytose à polynucléose neutrophile pouvant aller jusqu'à 30.000/mm³ sans infection [4].

On note également une tendance à la thrombocytose [4].

Le frottis sanguin met en évidence des drépanocytes.

I.6.1.3.2. Les techniques d'étude de l'hémoglobine

Le diagnostic de la drépanocytose repose dans tous les cas sur l'identification formelle de l'HbS. Mais, en plus des différentes méthodes utilisées pour identifier l'HbS, il faut faire le bilan des autres facteurs génétiques susceptibles de modifier l'expression clinique (HbF ; association avec une α -thalassemie ; présence d'une autre anomalie érythrocytaire tel le déficit en pyruvate kinase ; détermination des haplotypes de restriction drépanocytaires) [5, 42].

Les techniques qui mettent en évidence l'hémoglobine sont les techniques électrophorétiques (électrophorèse de l'hémoglobine, isoélectrofocalisation), les techniques chromatographiques, les techniques biochimiques (test d'Itano) et le test de falciformation [34, 5, 39].

Des examens spécialisés sont effectués dans des laboratoires spécialisés en deuxième intention, telles que la mesure de l'affinité de l'HbS pour l'oxygène; la mise en évidence de la méthémoglobine par spectrophotométrie; la biologie moléculaire utilisant des enzymes de restriction [5, 42].

I.6.2. La forme hétérozygote AS

I.6.2.1. Clinique

Les sujets hétérozygotes sont asymptomatiques dans la majorité des cas. Un infarctus splénique en cas d'hypoxémie sévère et une hématurie macroscopique secondaire à une nécrose papillaire sont rarement retrouvés [4].

I.6.2.2. Biologie

Des particularités chez ces individus sont retrouvées [4] :

- L'hémogramme est identique à celui du sujet normal
- L'électrophorèse de l'Hb montre une majorité d'HbA (55 à 60%), une fraction importante d'HbS (40 à 45%) et une minorité d'HbA2 (2 à 3%)
- Le test d'Emmel est positif.

I.7. Evolution et complications

L'évolution de la drépanocytose est émaillée par la survenue de complications pouvant être aiguës ou chroniques et, variant beaucoup d'un patient à un autre.

I.7.1. Complications aiguës

I.7.1.1. Complications anémiques aiguës

- La crise de séquestration splénique : C'est une situation d'extrême urgence car responsable de l'anémie la plus fréquente et la plus grave chez les enfants de moins de 5ans. La séquestration splénique se constitue par occlusion du retour capillaire veineux par des hématies falciformes alors que le débit artériel intrasplénique est préservé. Ce qui entraîne une augmentation rapide et importante du volume de la rate [17, 45]. Cliniquement, l'enfant présente un état de choc avec une très grosse rate. Sur le plan hématologique, on observe une baisse du taux d'Hb par rapport aux valeurs usuelles du patient, une augmentation du taux des réticulocytes et un taux élevé d'érythroblastes circulants [6]. Cette complication touche les patients SC, ou les patients SS peu symptomatiques ayant gardé leur rate [46].
- La crise d'érythroblastopénie liée à l'infection par le parvovirus B19. Le tropisme de ce virus pour la lignée érythroïde provoque une anémie arégnérative [46]. Le diagnostic est ainsi évoqué devant une anémie sévère accompagnée d'un chiffre de réticulocytes effondré voire nul [15, 46].

- La crise de déglobulisation : il s'agit d'une hémolyse post-transfusionnelle retardée secondaire à une allo-immunisation ou due à d'autres mécanismes. Elle survient de façon retardée 10 à 15 jours après une transfusion [17, 46]. Le diagnostic clinique est celui d'une hémolyse aigue avec des urines très foncées. L'hémogramme montre une anémie sévère avec un taux de réticulocytes élevé [17].
- La nécrose médullaire étendue : C'est le tableau d'une crise vaso-occlusive hyperalgique généralisée associée à une pancytopenie importante et des LDH très augmentées [46].
- La carence aigue en folates : Provoque une anémie aigue avec les LDH très élevées qui est due à l'avortement intra médullaire des GR [46].

I.7.1.2. Les complications infectieuses

L'asplénie fonctionnelle due à la vaso-occlusion augmente le risque relatif d'infections sévères à germes encapsulés (pneumocoque, haemophilus, méningocoques...) surtout dans la petite enfance. L'infection à pneumocoque est beaucoup plus rare chez l'adulte, à l'exception des malades drépanocytaires infectés par le VIH. Les salmonelloses quant à elles sont responsables d'ostéomyélites aigues, surtout chez l'enfant, mais pouvant survenir à tout âge (point de départ digestif et /ou biliaire) [46].

I.7.1.3. Les crises vaso-occlusives graves

- Les syndromes thoraciques aigus

Ils regroupent toutes les pathologies pulmonaires affectant le sujet drépanocytaire. C'est une complication potentiellement grave des CVO et, constitue une cause importante de décès, surtout chez l'adulte jeune. Le diagnostic est évoqué devant la triade : douleur thoracique, fièvre, foyer pulmonaire à l'auscultation et secondairement radiologique. Leur mécanisme étiologique et physiopathologique n'est pas univoque et n'est pas parfaitement élucidé. Sur le plan biologique, il existe le plus souvent une hyperleucocytose accompagnée d'une élévation des LDH. La gazométrie artérielle révèle une hypoxémie, associée dans près de la moitié des cas à une hypercapnie témoignant d'une hypoventilation alvéolaire [40, 45, 46].

- Le priapisme

Il s'agit d'une complication fréquente souvent occultée par les patients et qui peut aboutir à des séquelles fonctionnelles graves, voire à une impuissance définitive et à des troubles psychiatriques. Il peut être intermittent spontanément résolutif, invalidant par sa répétition, contemporain des périodes de sommeil paradoxal ; ou aigu et sévère évoluant sans rémission sur plusieurs heures et pouvant alors aboutir en l'absence de traitement urgent à une fibrose définitive des corps caverneux [40, 46].

- Les accidents vasculaires cérébraux

Ils surviennent principalement dans l'enfance et chez les homozygotes. L'atteinte ischémique des gros troncs artériels apparaît dans l'enfance tandis que, chez l'adulte ce sont d'abord les accidents hémorragiques qui surviennent puis, les accidents ischémiques distaux [40, 46].

- Le syndrome douloureux abdominal regroupe principalement : la CVO abdominale, l'infarctus splénique, la crise hépatique dont les tableaux cliniques sont variables [46].
- Les urgences vaso-occlusives ostéo-articulaires sont constituées de nécroses épiphysaires, les sarthrites aseptiques, les myosites et fasciites [40].

I.7.2. Complications chroniques

Elles sont l'apanage de l'adulte et peuvent être individualisées en :

- Complications mettant en jeu le pronostic vital : cardiaques (cardiomyopathies dilatées) ; pulmonaires (insuffisance respiratoire chronique, HTAP, hypoxie chronique) ; rénales (IR, tubulopathie distale...) ; hépatobiliaires (hépatite C chronique post-transfusionnelle, hémochromatose secondaire, lithiases pigmentaires, cholécystite) qui indiquent souvent un programme transfusionnel au long cours compte tenu du risque de décompensation de la drépanocytose sur le plan anémique ou vaso-occlusif [45,46].
- Complications mettant en jeu le pronostic fonctionnel : orthopédiques (ostéonécrose de la hanche) ; ophtalmologiques (rétinopathie proliférante) ; neurosensorielles auditives (surdité, syndrome vestibulaire) [45, 46].

I.8. Traitement

I.8.1. Traitement préventif

Le traitement préventif se base sur la lutte contre les facteurs favorisant la polymérisation de la désoxy-HbS (hypoxie, déshydratation, acidose) comme l'hyperhydratation et un sommeil suffisant. La prévention des infections par une antibioprofylaxie et une vaccination surtout contre les germes capsulés [38].

I.8.2. Traitement curatif

Le traitement curatif se base sur la prise en charge de la douleur (Cf Annexe I) dans les CVO comprenant les antalgiques morphiniques, l'hydratation, l'alcalinisation, l'apport systématique de folates, l'oxygénothérapie, l'anti coagulation préventive, la prise en charge de l'anxiété, la kinésithérapie respiratoire, la transfusion ou échange transfusionnel, la saignée thérapeutique [38, 44, 46].

La transfusion sanguine simple ou l'échange transfusionnel sont des éléments majeurs pour le traitement de la drépanocytose. Ces traitements ont pour buts de diluer les HbS présents chez le patient [47].

L'hydroxyurée, un antinéoplasique inhibant la synthèse d'ADN, est utilisée pour augmenter le taux d'HbF dans le sang du drépanocytaire [48]. L'HbF ne se polymérise pas, et sa présence limite la polymérisation des HbS [38, 47]

L'acide folique est prescrit de façon continue chez le drépanocytaire afin d'améliorer la qualité de l'érythropoïèse [47].

II. Les complications hépatobiliaires de la drépanocytose

Les manifestations hépatobiliaires varient selon qu'elles révèlent une hémolyse, une anémie, une vaso-occlusion. Toutes ces complications sont majorées par la surcharge en fer et, un trait α -thalassémique associé diminuerait l'incidence de la lithiase par le biais d'une hémolyse moindre [10].

II.1. Anatomie du foie et des voies biliaires

II.1.1. Configuration générale

Le foie, organe le plus volumineux du corps, occupe la partie supérieure de la cavité abdominale, sous le diaphragme et est presque totalement enfoui sous les côtes. Il

remplit l'hypochondre droit et s'étend, à travers l'épigastre, jusque dans l'hypochondre gauche. A frais, il est de couleur brun rouge et de consistance molle. Chez le vivant, un foie sain n'est pas palpable. Son bord inférieur correspond au rebord costal droit, jusqu'à l'extrémité antérieure du neuvième cartilage costal, puis il traverse l'abdomen jusqu'au huitième cartilage costal gauche. De ses cinq faces, la supérieure, l'antérieure et la latérale droite ne sont pas délimitées par des bords bien marqués. Seul le bord inférieur qui sépare la face antérieure de l'intérieur ou viscérale, est tranchant. Cette dernière est dirigée obliquement en bas, dorsalement et vers la gauche. La face postérieure, comprise entre les faces viscérale et supérieure est également mal circonscrite. Presque toute la surface externe du foie est revêtue de péritoine [49].

La bile produite par le foie est rassemblée par un système de canalicules drainés par les conduits hépatiques droit et gauche. Ceux-ci émergent au niveau du hile du foie et s'unissent plus ou moins rapidement en un conduit hépatique commun qui descend le long du bord libre du petit omentum où il est rejoint, du côté droit, par le conduit cystique. Ainsi se constitue le conduit cholédoque. A l'origine, le conduit cholédoque occupe le bord libre du petit omentum, à droite de l'artère hépatique commune et au-devant de la veine porte. Il passe ensuite au dos de la partie supérieure du duodénum, accompagné de l'artère gastro-duodénale, puis s'incline vers la droite, au dos de la tête du pancréas, en creusant parfois un sillon dans celle-ci. Il débouche, enfin, dans la partie descendante du duodénum en compagnie du conduit pancréatique principal [50].

La vésicule biliaire est un organe creux, piriforme, dans lequel la bile hépatique est concentrée et stockée. Placée contre la face viscérale du foie, souvent enfouie partiellement dans celui-ci, elle dépasse généralement son bord inférieur par une extrémité arrondie, en cul-de-sac, le fond de la vésicule biliaire.

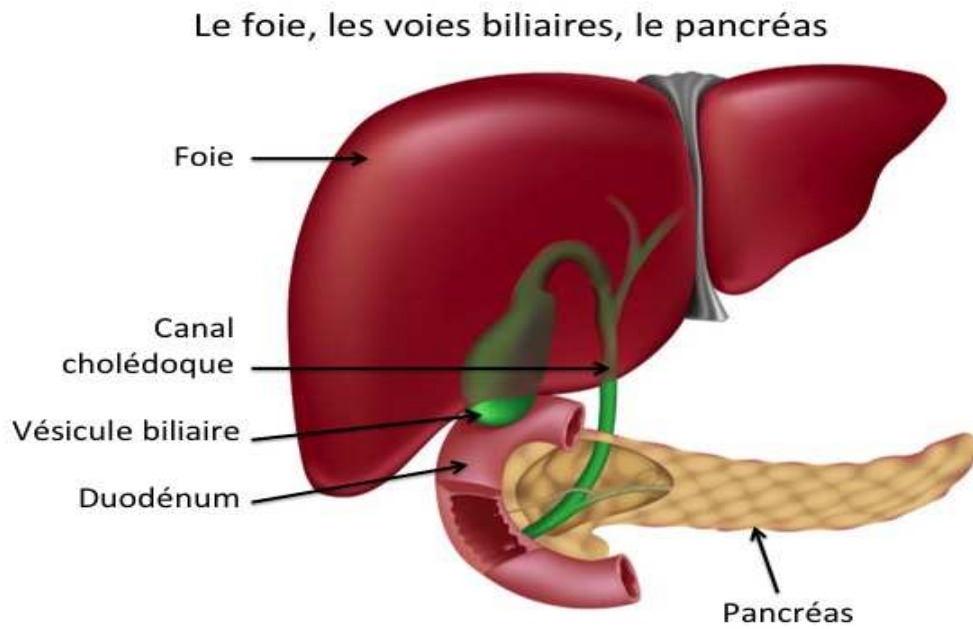


FIGURE 5 : Vue générale du foie, de la vésicule et des voies biliaires

Source : Ciacio O, Castaing D. Le foie et les voies biliaires: Anatomie. Centre hépato-biliaire paul brousse [En ligne]. 2015 mars [consulté le 24/03/2015]. Consultable à l'URL : <http://centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>.

II.1.2. Vascularisation

Le sang arrive au foie par l'artère hépatique commune et par la veine porte ; ces deux vaisseaux pénètrent par le hile (Cf Annexe II). Le retour s'effectue par les veines hépatiques incluses dans le foie ; elles rejoignent la VCI par sa face antérieure, juste en dessous du diaphragme. L'artère hépatique commune, branche du tronc cœliaque, chemine sous le péritoine, vers le bas et à droite, jusqu'au bord supérieur de la partie supérieure du duodénum. Elle monte ensuite le long du bord libre du petit omentum, à gauche du conduit cholédoque et au-devant de la veine porte, pour se diviser, près du hile du foie, en artères hépatiques droite et gauche, qui entrent dans le foie en compagnie des branches correspondantes de la veine porte. Les branches gauches de l'artère hépatique commune et de la veine porte se distribuent aux lobes gauche, carré et caudé. Les branches droites sont destinées au reste du foie. Au cours de son trajet, l'artère hépatique commune émet deux collatérales, l'artère gastrique droite et la gastro-duodénale [49,50].

Le sang arrive à la vésicule biliaire par l'artère cystique dont l'origine est variable, même si, le plus souvent, elle provient de l'artère hépatique droite. La veine cystique aboutit normalement dans la veine porte ou dans sa branche droite.

II.1.3. Innervation

La majorité des nerfs somatiques se distribuent à des structures de la tête et du cou. Toutefois, le nerf vague se rend également aux viscères du thorax et de l'abdomen dont le foie.

II.1.4. Structure

Le foie est constitué de millions de lobules hépatiques entre lesquels circulent :

- Les vaisseaux sanguins qui alimentent les lobules et collectent les substances qu'ils produisent
- Des canaux biliaires qui collectent la bile produite par les lobules.

Au centre de chaque lobule hépatique, une veine centrolobulaire collecte le sang qui quitte le lobule.

Chaque lobule est constitué de milliers de cellules hépatiques. Elles sont organisées de façon complexe pour assurer d'une part la production et l'écoulement de la bile, et d'autre part les échanges avec le sang [50].

II.2. Physiologie du foie et des voies biliaires

Le foie est un organe métabolique complexe, responsable de la mise en réserve et de la distribution des nutriments (glucides, protéines, lipides) en provenance de l'intestin, de la biotransformation et de l'élimination des déchets lipidiques endogènes et exogènes, et de la formation des sels biliaires et de la bile. Il participe également à la régulation du flux sanguin, aux processus de défense immunitaire et, au métabolisme des triglycérides et des phospholipides [33,51].

En ce qui concerne la bilirubine, elle provient du catabolisme de l'hème, constituant de l'hémoglobine et d'autres hémoprotéines comme la myoglobine ou les cytochromes. La majorité de la bilirubine est formée, par action de l'hème oxygénase qui libère le fer de l'hème et produit la biliverdine, réduite ensuite en bilirubine. Il s'agit d'une molécule liposoluble, potentiellement toxique notamment pour le système nerveux central. Elle est transportée dans le plasma par l'albumine, captée par les hépatocytes par l'intermédiaire d'un transporteur des acides organiques de la membrane sinusoidale. Dans l'hépatocyte, l'hydrosolubilité de la bilirubine est augmentée par conjugaison avec l'acide glucuronique, pour donner des mono- ou diglucuronides de bilirubine (BC). La sécrétion de BC dans la bile se fait par un mécanisme de transport actif au pôle canaliculaire des hépatocytes. Dans l'intestin, la BC est transformée sous l'action des bactéries coliques en pigments qui participent à la coloration normale des selles et des urines (après réabsorption colique). Normalement, la concentration plasmatique en bilirubine est de $17\mu\text{mol/l}$ (10mg/l) [52].

II.3. Physiopathologie des atteintes hépatobiliaires chez le drépanocytaire

II.3.1. Lithiase et boue biliaire

Les calculs biliaires se composent de cholestérol chez environ 75% des patients. Le reste est constitué de calculs formés de pigments biliaires, entre autres de la bilirubine non conjuguée. Les deux types de calculs ont en commun leur mauvaise solubilité [33]. La formation des calculs pigmentés a pour origine essentielle une élévation du contenu de la bile en bilirubine non conjuguée, qui ne se dissout que dans des micelles. Parmi les causes d'augmentation de cette concentration, nous avons l'augmentation de la libération d'hémoglobine, par exemple lors d'une anémie hémolytique, au cours de laquelle apparaît tant de bilirubine que le processus de conjugaison hépatique qui passe par une glucuronidation est débordé [33]. Ceci est accentué dans la drépanocytose à cause de la séquestration du GR dans le foie et, le dysfonctionnement hépatocellulaire associé qui entraîne une diminution de l'excrétion de la bilirubine. Les calculs biliaires sont plus fréquents chez les SS où ils sont présents chez environ 14% des enfants de moins de 10 ans, 30% des adolescents, 75% des adultes dès l'âge de 30 ans. On les trouve également chez les S β thalassémie et les SC (40%) mais, ils sont rares chez les S β + thalasseemies. Souvent multiples, ils sont composés principalement de la bile desséchée [53]. Il faut également noter que, la boue biliaire, matière visqueuse issue de l'hémolyse chronique fait probablement le lit des lithiases [15, 10, 54].

II.3.2. Hépatopathies

Les crises de séquestration hépatique, les hépatites post-transfusionnelles et la surcharge en fer sont autant de complications spécifiques qui peuvent conduire à l'insuffisance hépatique chez les patients drépanocytaires [55].

- La crise vaso-occlusive hépatique dont la physiopathologie est commune avec les autres CVO, regroupe une variété de syndromes cliniques pour lesquels les liens entre les présentations cliniques, les données biochimiques et les résultats histologiques demeurent mal compris [10].

- L'hémochromatose découle de l'accumulation de fer dans le système réticuloendothélial et dans les cellules de Kupffer chez les patients transfusés, de l'augmentation de l'absorption gastro-intestinale de fer faisant suite à une érythropoïèse intensive et des dépôts de fer secondaires à une hémolyse continue [56].
- Les hépatites virales dont l'origine est principalement transfusionnelle suite au non respect de la sécurité transfusionnelle. Des occlusions micro-vasculaires silencieuses répétées se produisent tout au long de la vie d'un patient drépanocytaire pour aboutir finalement à la fibrose hépatique [56].
- L'hyperplasie nodulaire focale peut être due à l'obstruction de la veine porte.
- Le déficit en zinc secondaire à l'augmentation des pertes rénale et fécale de zinc avec le traitement par la Déféroxamine entraîne une augmentation sanguine de l'ammoniaque car le cycle de l'urée est inhibé par l'absence de zinc. D'où l'aggravation de l'encéphalopathie hépatique [56].
- Le kyste hépatique, l'hépatotoxicité sont des tableaux cliniques rares.

II.4. Diagnostic positif

II.4.1. Lithiase vésiculaire et boue biliaire

Evoqué cliniquement devant une constellation de symptômes qui a plusieurs étiologies possibles dans la drépanocytose : nausées, vomissements, flatulence, douleur au niveau de la fosse iliaque droite « colique hépatique », exacerbation de l'ictère cutané-conjonctival et fièvre inconstante [15, 50].

La biologie retrouve une hyperleucocytose à prédominance polynucléaires neutrophiles, une élévation variable des transaminases et de la bilirubine [56].

La radiographie de l'abdomen sans préparation visualise environ 50% des calculs biliaires parce que la bilirubine est généralement sous forme de sels calciques [56].

L'échographie abdominale visualise, une image intra-vésiculaire hyperéchogène et donnant un cône d'ombre ; la boue biliaire ou « *sludgge* » ; la déformation ou l'épaississement de la paroi vésiculaire ; le changement de calibre de la voie biliaire principale [15, 53]. Elle est systématique chez le sujet drépanocytaire devant une crise douloureuse abdominale et l'exacerbation de l'ictère [15].

La cholécystographie après administration de HIDA (*iminodiacetic acid canal*) confirme l'occlusion cystique ; évalue la fonction de la vésicule biliaire [53].

La cholangiopancréatographie rétrograde par voie endoscopique (CPRE) est utile au diagnostic d'une lithiase du cholédoque et de la vésicule biliaire devant une aggravation de la fonction hépatique [53].

L'histopathologie peut évoquer une cholécystite aigue ou chronique ou la présence de cellules anormales [56].

II.4.2. Maladies du foie

Leur symptomatologie est variable et assimilable à celle d'une lithiase vésiculaire. On retrouve ainsi chez ces malades : une aggravation rapide de l'ictère ; fièvre inconstante ; vomissements ; douleur abdominale (au niveau de la FID le plus souvent) ; réduction de l'appétit ; asthénie profonde ; selles acholiques parfois [15].

La biologie met en exergue une baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobine, une hyperleucocytose, des troubles de la coagulation et des perturbations variables de la fonction hépatique. On peut ainsi retrouver [56] :

- Une élévation de la bilirubinémie surtout de la fraction non conjuguée qui représente une augmentation de la charge des érythrocytes produits de dégradation sur un foie endommagé.
- Une élévation des transaminases également en rapport avec l'hémolyse et la lyse musculaire.
- Une élévation des PAL particulièrement pendant la crise vaso-occlusive
- Une élévation des GGT

- Une élévation de la ferritinémie pendant la CVO due à l'inflammation, l'hépatopathie ou l'hémolyse
- Une élévation des LDH qui, lorsqu'elle est corrélée à l'élévation de la bilirubinémie, suggère que l'hémolyse chronique et l'érythropoïèse inefficace sont les sources de l'hyperbilirubinémie.

L'histopathologie est fonction de la pathologie sous-jacente. Néanmoins, le type de lésions hépatiques est cholestatique ou mixte [57]. On peut retrouver :

- Des nodules de régénération des hépatocytes repartis de manière diffuse dans tout le foie avec atrophie du parenchyme concerné. Ceci est en faveur de l'hyperplasie nodulaire focale [56].
- Une accumulation de fer dans le système réticuloendothélial avec engorgement des cellules de Kupffer en rapport avec une hémochromatose [53, 57].

Les examens d'imagerie sont également variables:

- L'échographie abdominale retrouve généralement une hépatomégalie [56].
- Le radionucléide hépatobiliaire numérisé exclut efficacement la cholécystite aigue [56].
- La tomодensitométrie du foie qui objective un non rehaussement des vaisseaux sanguins dû à l'augmentation de la densité de l'hémossidérine hépatique et la diminution de la densité sanguine liée à l'anémie [56].
- Le SQUID (*Superconducting Quantum Interference Device Susceptometer*) qui mesure la surcharge en fer mais elle n'est pas pratiquée en routine [10].
- L'IRM qui est la méthode non invasive de choix pour mesurer la concentration hépatique en fer dont la valeur normale inférieure est de 36 μ mol /g de foie [54].

II.5. Diagnostic différentiel

La symptomatologie clinique des complications hépatobiliaires de la drépanocytose pose souvent des problèmes diagnostics à cause de la similitude avec d'autres affections telles que :

- Ulcère peptique diagnostiqué par la FOGD
- Les autres causes d'abdomen aigu : appendicite aigu, salpingite aigu, etc.
- Les autres causes d'anémie hémolytique.

II.6. Complications

II.6.1. Complications de la lithiase biliaire

Une lithiase vésiculaire symptomatique ou non peut évoluer vers [15, 50]:

- Une cholécystite aiguë se manifestant cliniquement par une douleur de la FID, une fièvre, des nausées, des vomissements et/ou un ictère.
- Une angiocholite dont la chronologie d'apparition des symptômes est : douleur FID, fièvre, ictère.
- Une pancréatite aiguë par obstruction du canal de Wirsung.
- Une septicémie à point de départ biliaire.

II.6.2. Complications des hépatopathies

II.6.2.1. Complications de la crise vaso occlusive hépatique

- Séquestration hépatique : complication rare mais grave de la CVO hépatique. Le patient présente des signes cliniques et échographiques d'atteinte hépatique et à la biologie on retrouve une baisse de l'hématocrite et une réticulocytose. Elle est due à l'obstruction du flux sinusoidal par les GR falciformes, piégeant ainsi les GR normaux dans le foie [56]. A l'histologie, on objective une dilatation massive des sinusoides du foie avec la présence de drépanocytes et une érythro-phagocytose dans les cellules de Kupffer [10].
- Cholestase intra-hépatique : complication rare mais potentiellement mortelle, elle est principalement marquée par une hyper bilirubinémie extrême. A l'histologie, on retrouve une cholestase intra-hépatique avec des bouchons biliaires dans les ductules [10, 56].
- Abscess du foie : survenant sur un terrain d'asplénie fonctionnelle. Le germe en cause est généralement *Yersinia enterocolitica* du fait de

l'hémochromatose et du traitement par Déféroxamine qui augmente la virulence de cet organisme [56].

II.6.2.2. Complications de l'hémochromatose et des hépatites virales

- Les hépatites virales aiguës peuvent évoluer vers la chronicité, la cirrhose, l'hépatite fulminante. Le passage vers la chronicité est corrélé avec l'âge et, l'histoire naturelle de l'hépatite virale C et la progression vers la cirrhose dans la drépanocytose reste encore mal connue [53, 57].
- L'hémochromatose généralement secondaire aux polytransfusions peut évoluer vers la fibrose du foie [53].

II.7. Traitement

II.7.1. Traitement de la lithiase biliaire et de ses complications

Le traitement des lithiases et de leurs complications repose sur des mesures générales telles que des régimes alimentaires équilibrés et pauvres en aliments gras, une hyperhydratation en hospitalier [53].

Le traitement médical repose sur une antibiothérapie, une correction des troubles hydroélectrolytiques et des antispasmodiques en cas de flatulence [53].

Le traitement chirurgical est de mise devant toute lithiase biliaire symptomatique ou non chez le drépanocytaire [58]. L'échange transfusionnel est un "gold standard" effectué obligatoirement [56] avant la cholécystectomie par voie laparoscopique [53]. La physiothérapie pré et post opératoire (spiromètre et déambulation précoce) est obligatoire pour éviter l'atélectasie pulmonaire post opératoire, la pneumonie et, l'infarctus pulmonaire chez le patient drépanocytaire [53, 54].

II.7.2. Traitement des hépatopathies et leurs complications

Le traitement des hépatopathies et de leurs complications se base sur l'échange transfusionnel ou l'érythrocytaphérèse dans le but de diminuer le taux d'HbS

de 20% et d'extraire les vieux globules rouges falciformes et réduire la surcharge en Fer [56].

Chez le sujet jeune, une transplantation allogénique de cellules souches est effectuée et chez l'adulte, une transplantation de cellules souches hématopoiétiques allogéniques non myéloablative peut inverser le phénotype des cellules falciformes [56].

DEUXIEME PARTIE : METHODES ET RESULTATS

I. METHODES

I.1. Cadre de l'étude

Notre étude a été menée dans les trois différents sites qui prennent en charge les drépanocytaires à Antananarivo.

- Au bureau de consultation de l'ONG LCDM SOLIMAD, au sein duquel un médecin référent pour la drépanocytose consulte et distribue régulièrement les médicaments aux malades répertoriés. L'ONG LCDM SOLIMAD fondée en 2005 et reconnue par l'Etat malgache en 2008 compte parmi ses membres les familles des malades ainsi que le personnel soignant;
- A l'Unité Paraclinique de Formation et de Recherches en Hématologie de l'Hôpital Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona d'Antananarivo (HU-JRA), au sein de laquelle les malades ont été diagnostiqués et sont suivis régulièrement biologiquement et cliniquement;
- Dans les services d'hospitalisations de l'Hôpital Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona d'Antananarivo (HU-JRA) notamment en réanimation chirurgicale et en chirurgie viscérale dans lesquels les malades drépanocytaires sont hospitalisés en cas de nécessité.

I.2. Type d'étude

Nous avons effectué une étude rétrospective descriptive.

Il s'agit d'une description de série de cas et le suivi de chaque cas a été effectué de façon prospective.

I.3. Durée d'étude

La collecte des données a été réalisée du 01^{er} au 31 janvier 2015 soit une durée de 1 mois et le suivi a été effectué sur 4 mois allant du 01^{er} février au 31 mai 2015. La durée totale de l'étude a été de 5 mois.

I.4. Période d'étude

Nous avons recueilli les dossiers des patients sur deux années allant du 01^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2014. Et ces patients ont été suivis pendant 4 mois du 01^{er} février au 31 mai 2015.

I.5. Population d'étude

Il s'agit des cas de patients drépanocytaires avec atteintes hépatobiliaires ayant été répertoriés pendant la période d'étude dans les différents sites d'étude.

I.5.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude :

- Les patients drépanocytaires bien documentés (test d'Itano positif, HbS prédominante à l'électrophorèse de l'hémoglobine) tout âge et sexe confondu, avec découverte fortuite lors des visites systématiques de lésions hépatiques et/ou biliaires à l'échographie abdominale ayant été répertoriés dans les registres de l'ONG LCDM SOLIMAD,
- Les patients hospitalisés aux services de réanimation chirurgicale et/ou de chirurgie viscérale pour syndrome hémolytique avec ou sans fièvre permettant la découverte fortuite de lésions hépatiques et/ou biliaires pendant la période d'étude.

I.5.2. Critères de non inclusion

Les patients drépanocytaires bien documenté (test d'Itano positif, HbS prédominante à l'électrophorèse de l'hémoglobine) inscrits à l'ONG LCDM SOLIMAD section Antananarivo, ayant présenté lors des visites systématiques ou en cours d'hospitalisation un syndrome hémolytique avec échographie abdominale normale n'ont pas été inclus.

I.5.3. Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude :

- Tout patient drépanocytaire avec dossier médical incomplet et dont les analyses biologiques et échographiques de suivi n'ont pas pu être effectuées ;

- Tout patient drépanocytaire perdu de vue pendant le suivi.

I.6. Recrutement des patients

Le recrutement des patients s'est fait à partir des registres de la LCDM SOLIMAD et des dossiers des malades au sein des différents services hospitaliers.

Tous les patients drépanocytaires nouvellement inscrits à la LCDM SOLIMAD section Antananarivo depuis janvier 2013 et répondant aux critères d'inclusion ont été recrutés dans l'étude.

Tous les patients inclus ont été contactés afin d'avoir accès à leur dossier médical. Ils ont été convoqués pour un suivi médical tous les trois mois et des examens biologiques et échographiques ont été prescrits.

I.7. Variables étudiées

Les données ont été recueillies sur une fiche individuelle (annexe VII) et les paramètres étudiés pour atteindre nos objectifs ont été de plusieurs ordres.

I.7.1. Paramètres épidémiologiques

- Identité du patient : âge, sexe, ethnie.
- Année et motif d'hospitalisation

I.7.2. Paramètres de diagnostic clinique et paraclinique

- Fièvre
- Vomissement
- Colique hépatique
- Syndrome hémolytique
- Pâleur
- Hyperleucocytose
- Thrombocytose
- Baisse de l'hématocrite
- Bilan hépatique
- Sérologie hépatitique
- Anatomie pathologique

- Echographie abdominale

I.7.3. Paramètres de traitement et d'évolution

- Traitement de fond
- Nombre de transfusion sanguine
- Indication de cholécystectomie
- Mode de sortie
- Durée d'hospitalisation

I.8. Analyse et traitement des données

Les données ont été recueillies par consultation des registres de l'ONG LCDM SOLIMAD, des dossiers des malades suivis au CHU-JRA et des données statistiques de la LCDM.

Les données obtenues ont été saisies et analysées à l'aide du Logiciel Microsoft Excel 2007[®].

Etant donné que la taille de notre échantillon n'a pas été significative, nous n'avons pas utilisé d'autres méthodes statistiques.

I.9. Limites de l'étude

La limite de l'étude réside dans le faible nombre de cas répertoriés à cause du nombre non négligeable de la perte des dossiers médicaux qui sont normalement gardés par les familles des malades elles-mêmes, ainsi que de la perte de vue des patients drépanocytaires pendant le suivi.

I.10. Considérations éthiques

La collecte des données a été faite après accord de la Vice-présidente de la LCDM SOLIMAD qui a fourni les contacts des malades afin que nous puissions les rencontrer et avoir accès à leurs dossiers complets.

Concernant les patients qui ont été hospitalisés, la consultation des dossiers a été effectuée après avoir obtenu l'accord des chefs des services de chirurgie viscérale et de réanimation chirurgicale de l'HU-JRA.

Concernant le suivi des patients, l'autorisation du chef de service de l'UPFR Hématologie a été obtenue avant l'accès aux résultats biologiques des malades.

Durant le suivi, toute perturbation de l'état de santé des patients a été pris en charge soit à notre niveau, soit au niveau du médecin référent.

Dans tous les cas, le consentement verbal des malades et/ou des proches parents des malades a été obtenu et le secret médical a été respecté grâce à l'anonymat apposé sur chaque fiche d'enquête.

II. Résultats

II.1. Résultats généraux

Depuis la fondation de l'ONG LCDM SOLIMAD en 2005 elle compte actuellement (le 30 avril 2015) 514 drépanocytaires inscrits à la section Antananarivo dont 167 nouveaux cas de janvier 2013 à décembre 2014 (121 homozygotes). Parmi ces nouveaux cas, nous avons enregistré 35 drépanocytaires (20,95%) présentant des complications hépatobiliaires dont 12 ont été exclus de l'étude.

Nous avons ainsi réalisé notre étude sur 23 cas parmi lesquels 5 cas d'hépatomégalie isolée soit 21,74% ; 8 cas de lithiases vésiculaires isolées soit 34,78% ; 5 cas d'atteintes hépatiques et biliaires soit 21,74% et 5 cas d'atteintes hépatobiliaires associées à d'autres atteintes des viscères abdominaux (rate, pancréas, reins) soit 21,74%.

II.2. Aspects épidémiologiques

II.2.1. Prévalence

La prévalence des complications hépatobiliaires de la drépanocytose dans notre série de cas était de 13,77% en 2 ans.

TABLEAU III : Prévalence annuelle des cas de complications hépatobiliaires

Année	Nombre total de patients inscrits	Nombre de cas de complications hépatobiliaires	Prévalence (%)
2013	67	6	8,95
2014	100	17	17
Total	167	23	13,77

II.2.2. Répartition des cas selon le genre

Nous avons retrouvé une nette prédominance féminine (N=15) avec un sex-ratio de 0,53.

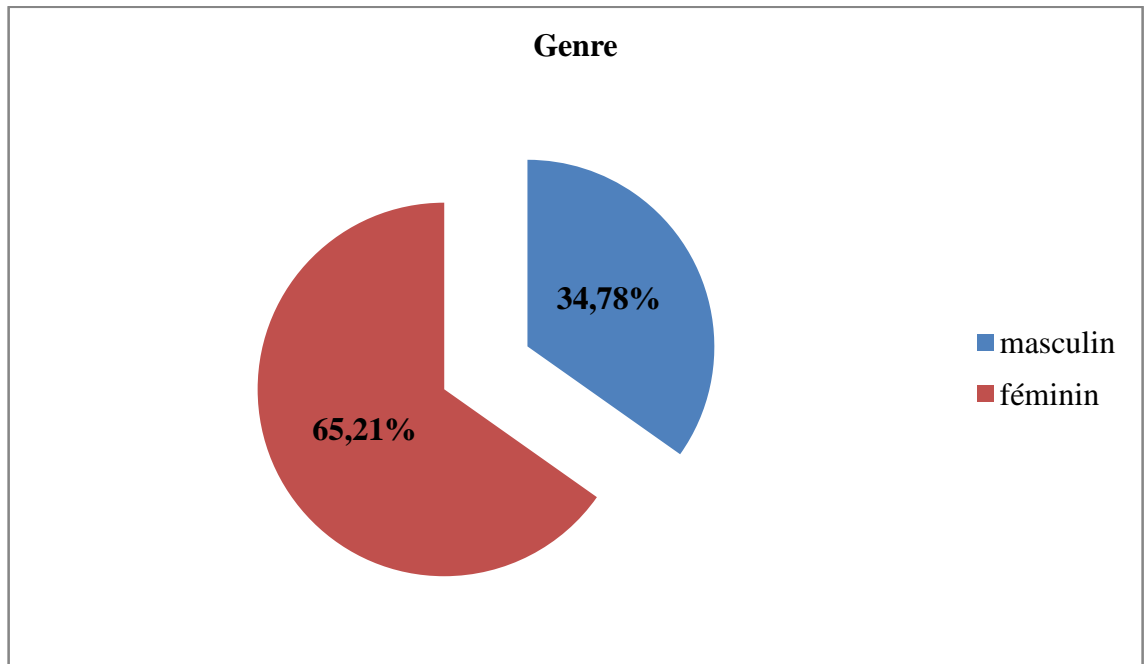


Figure 6 : Répartition des cas selon le genre

II.2.3. Répartition du type d'atteinte selon le genre

Les lithiases vésiculaires étaient prédominants (douze cas sur dix sept) chez les sujets du genre féminin.

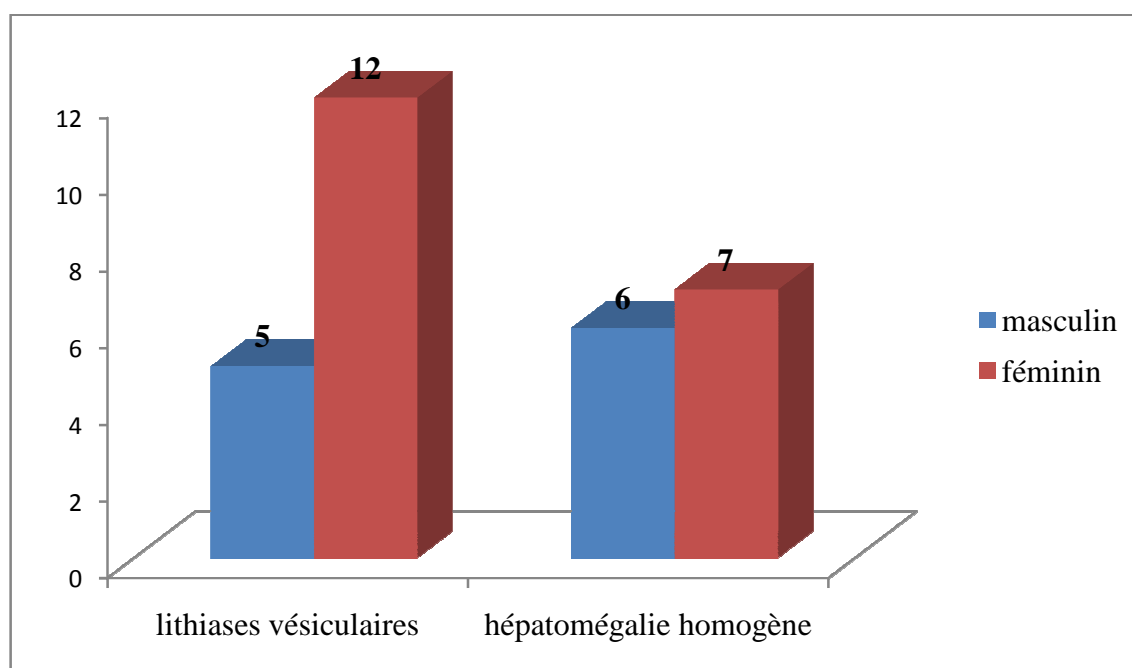


Figure 7 : Répartition des atteintes hépatobiliaires selon le genre

II.2.4. Age

Nous avons trouvé que la tranche d'âge de [10-19] était la plus touchée avec une moyenne d'âge de 19,13 ans et comme extrêmes 4 et 44 ans.

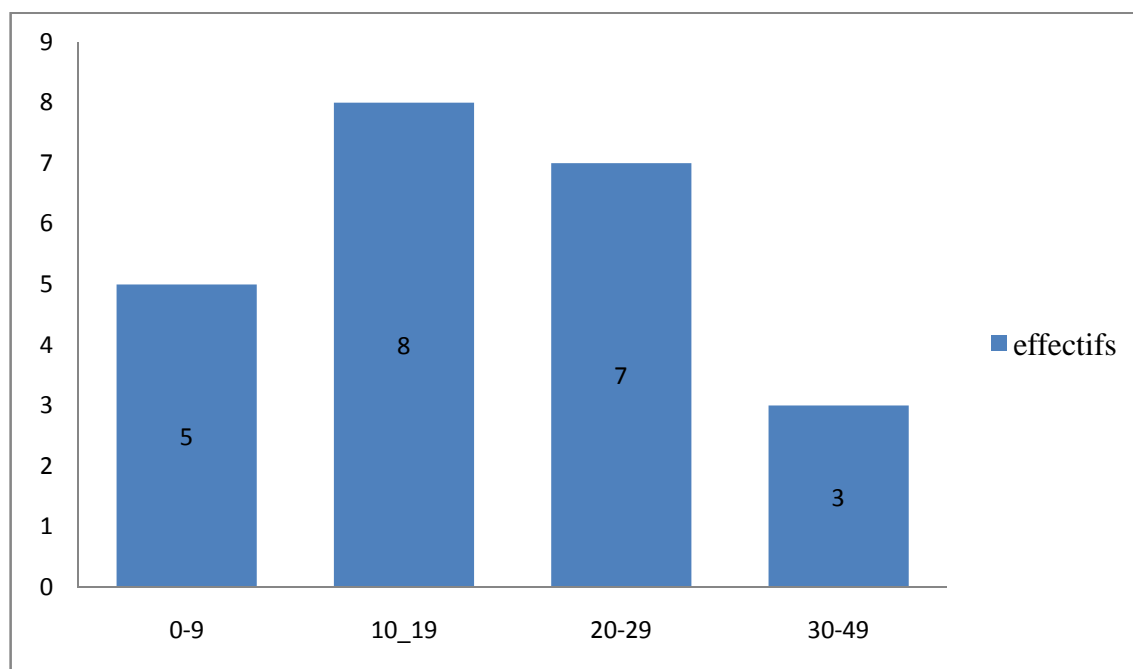


Figure 8 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

II.2.5. Rapport entre l'âge et le genre

Le sexe féminin était prédominant dans les tranches d'âge de [10-19] et de [20-29] avec un effectif de 5 patients.

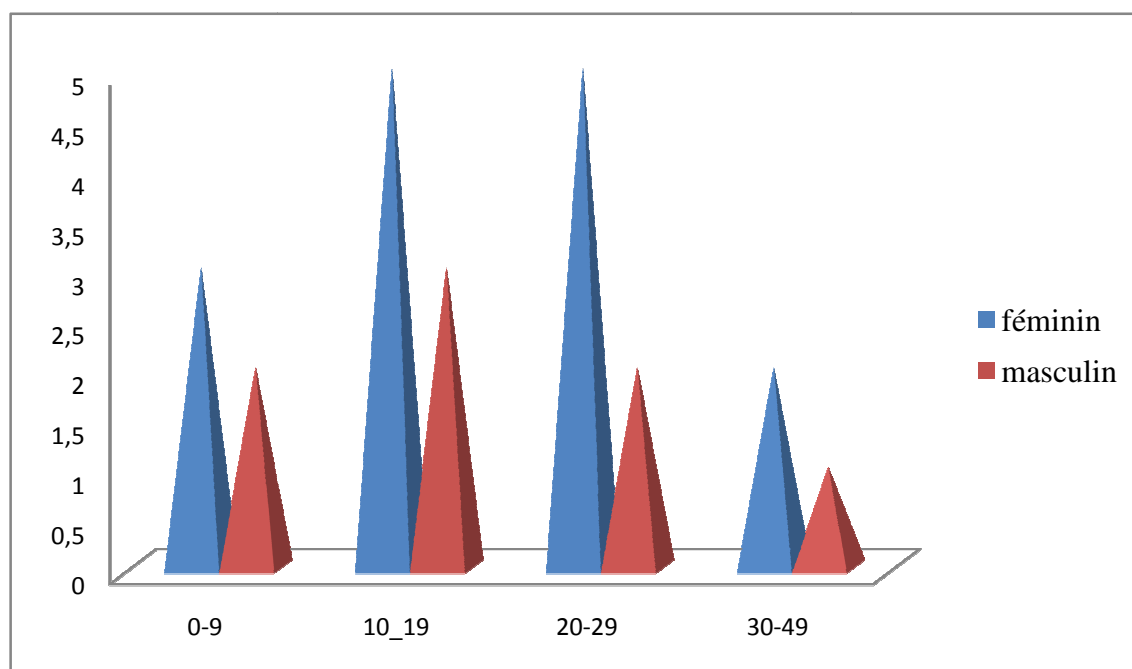


Figure 9 : Rapport entre l'âge et le genre

II.2.6. Province d'origine

Les patients originaires du Sud-est et des hautes terres de Madagascar avaient été les plus affectés.

TABLEAU IV: Répartition selon la région d'origine

Région d'origine	N	Pourcentage (%)
Sud-Est	9	39,13
Nord-Est	3	13,04
Hautes terres	9	39,13
Nord-Ouest	1	4,34
Nord	1	4,34
TOTAL	23	100

II.2.7. Génotype

Nous avons recensé 22 drépanocytaires homozygotes soit 95,65% et un hétérozygote soit 4,35%.

II.2.8. Hospitalisation

Parmi nos patients, 52,17% (N=12) avaient été hospitalisé dans les services de réanimation chirurgicale et/ou de chirurgie viscérale de l'HU-JRA au cours de ces deux années.

TABLEAU V : Répartition selon le paramètre hospitalisation

Hospitalisation	Service d'hospitalisation	N	Pourcentage (%)
Oui	Chirurgie viscérale	5	21,73
	Réanimation chirurgicale	7	30,43
Non	-	11	47,82
TOTAL		23	100

II.3. Aspects cliniques

II.3.1. Motif d'hospitalisation

La fièvre associée à l'exagération de l'ictère retrouvé dans 17,39% des cas (N=4) avait été le motif le plus fréquent d'hospitalisation.

TABLEAU VI: Répartition des patients hospitalisés selon le motif d'admission

Motif d'hospitalisation	N	Pourcentage (%)
Fièvre +ictère	4	17,39
Douleur abdominale+ictère	3	13,04
Douleur abdominale+fièvre	3	13,04
Fièvre+asthénie	1	4,34
Douleur abdominale	1	4,34
TOTAL	12	100

II.3.2. Manifestations cliniques

L'hépatomégalie et l'exagération de l'ictère avaient été les signes cliniques prépondérants, retrouvés chez 17 patients.

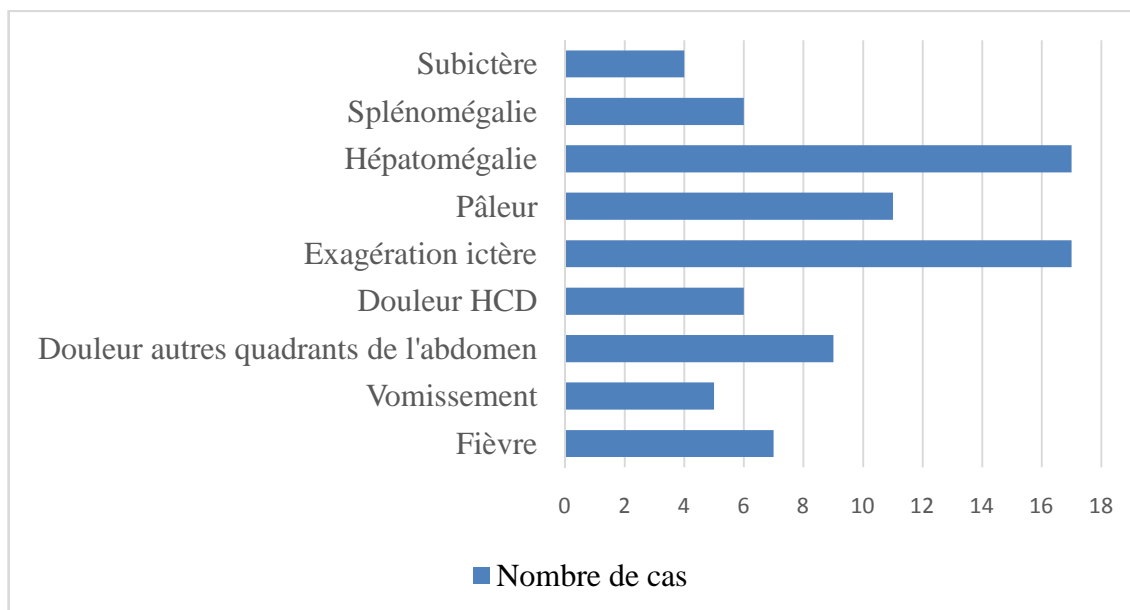


Figure 10 : Répartition des cas selon les manifestations cliniques

II.3.3. Complications

Parmi les 17 cas de patients porteurs de lithiases vésiculaires, 8 avaient présenté des complications dont :

- Un cas d'angiocholite
- Un cas de pancréatite aigue
- Six cas de cholécystite aigue

II.4. Aspects para cliniques

II.4.1. Biologie

Le taux d'hémoglobine de base du sujet homozygote a été retrouvé chez douze patients. La moyenne d'hémoglobine a été de 7,65 g/dl et l'hématocrite a été abaissée chez tous les patients.

Nous avons également retrouvé une hyperleucocytose et une thrombocytose respectivement dans 60,86% (N=14) et 26,08% (N=6) des cas.

La CRP a dépassé les valeurs physiologiques chez quatorze sur seize malades et la ferritinémie a été comprise entre 1,5 à 3,5N chez six patients. Une élévation de la LDH entre 1,5 à 3N a été retrouvée chez douze malades.

TABLEAU VII: Répartition des cas selon les résultats des analyses biologiques

Bilans	Effectif des malades ayant fait l'analyse	Résultats obtenus	Effectif (N)	Pourcentage (%)
NFS	23	Aucune anomalie	12	52,17
		Anémie sévère	6	26,08
		Hyperleucocytose	14	60,86
		Thrombocytose	6	26,08
		Baisse de l'hématocrite	23	100
LDH	16	1,5 à 3N	12	75
		≥3N	3	18,75
Férritinémie	18	1,5 à 3,5N	6	33,33
		≥3,5N	5	27,77
CRP	16	≥valeur physiologique	14	87,5

Taux basal d'Hb chez le drépanocytaire = 7 à 9 g/dl; Anémie sévère <5g/dl; Hyperleucocytose >10.000/mm³; Thrombocytose >400.000/mm³ ; Baisse de l'hématocrite <40%

Valeurs de référence des LDH =225 à 450 U/l ; valeurs de référence Ferritinémie =4,63 à 204ng/ml ; Valeur physiologique de la CRP < 10 mg/l

II.4.1.1. Bilan hépatique

TABLEAU VIII: Répartition selon les résultats du bilan hépatique

Bilans	Effectif	Résultats	N	Pourcentage (%)	Valeurs normales
		Normal	10	47,62	
ASAT	21	1,5-4,5N	10	47,62	<31 UI/l
		≥4,5N	1	4,76	
		Normal	14	66,67	
ALAT	21	1,5-4,5N	5	23,80	<34UI/l
		≥4,5N	2	9,83	
		Normal	6	30	
BT	20	2-10N	11	55	<21μmol/l
		10-20N	2	10	
		≥20N	1	5	
		Normal	6	30	
BNC	20	1,5-10N	11	55	3-12μmol/l
		10-18,5N	3	15	
		Normal	6	30	
BC	20	1,5-10N	10	50	<5,0μmol/l
		10-18,5N	2	10	
		≥18,5N	2	10	
		Normal	8	57,14	
GGT	14	1,5-2,5N	4	28,58	9-39μmol/l
		≥2,5N	2	14,28	
		Normal	9	75	
PAL	12	1,5-2,5N	2	16,62	64-306 μmol/l
		≥2,5N	1	8,33	
		Normal	14	73,68	75-100%
TP	19	Bas	5	26,32	
		Normal	11	73,33	
Albuminémie	15	Hypoalbumi -némie	4	26,67	35-50g/l

Une élévation de l'ASAT jusqu'à plus de 4,5 fois la normale a été retrouvée dans 47,62% des cas (N=10) contre un taux normal de l'ALAT dans 66,67% (N=14).

Nous avons également retrouvé une élévation de la bilirubinémie jusqu'à 2 à 10 fois la normale dans 55% des cas (N=11), surtout de la fraction non conjuguée ; des taux normaux de GGT et de PAL respectivement dans 57,14 (N= 8) et 75% des cas (N=9).

Le taux de prothrombine a été bas seulement chez 5 patients. L'albuminémie a été normale chez 11 patients parmi les 15 qui ont bénéficié de l'analyse.

II.4.1.2. Sérologie hépatitique

Parmi les 11 patients qui avaient bénéficié du dépistage, les recherches de l'Ag HbS et/ou l'Anticorps anti-HbC s'étaient toutes révélées négatives.

II.4.2. Résultats des examens anatomopathologiques

L'analyse anatomopathologique des pièces opératoires chez les 8 cas ayant subi une cholécystectomie avait révélé 6 cas de cholécystite chronique lithiasique, soit 75%.

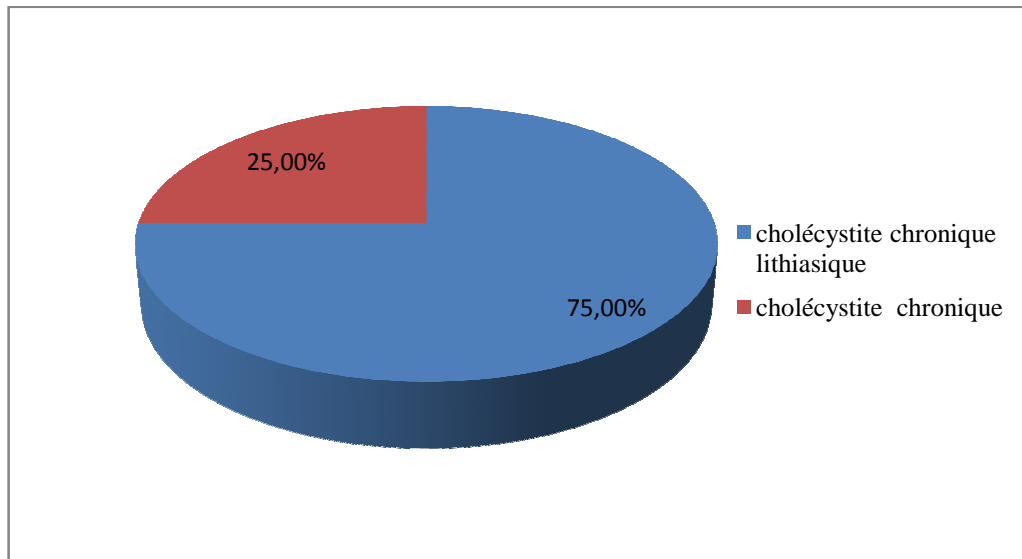
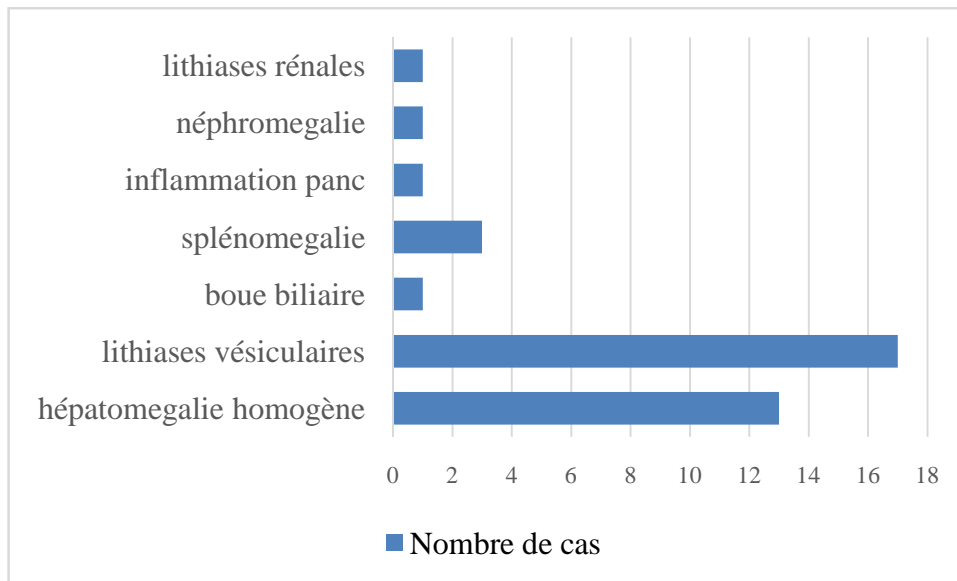


Figure 11 : Répartition des cas de cholécystectomie selon les résultats de l'anatomie pathologique

II.4.3. Résultats de l'échographie abdominale

Tous les patients avaient bénéficié d'une échographie abdominale au moment du diagnostic.

Un cas de boue biliaire avait été enregistré et elle avait évolué vers des lithiases vésiculaires. On comptait ainsi 17 cas de lithiases vésiculaires.



*Inflammation panc : inflammation du pancréas

Figure 12 : Répartition selon les résultats de l'échographie abdominale

II.5. Aspects thérapeutiques

II.5.1. Décision chirurgicale

Parmi les patients porteurs de lithiase vésiculaire, 8 (52,95%) avaient bénéficié d'une intervention chirurgicale. Nous avons déploré un décès en préopératoire chez une patiente chez laquelle une cholécystectomie avait été programmée.

Parmi les patients non opérés, une avait refusé la cholécystectomie.

TABLEAU IX : Répartition du type de lésion selon la décision chirurgicale

Type d'atteinte	Effectif	Décision chirurgicale
Hépatomégalie homogène isolée	5	Surveillance
Lithiases vésiculaires isolées	8	Cholécystectomie=3 Surveillance=5
Atteintes hépatobiliaires+ atteinte abdominale	5	Cholécystectomie=2 Splénectomie=1 Cholécystectomie+splénectomie=1 Surveillance=1
Atteintes hépatobiliaires	5	Cholécystectomie=2 Surveillance=3
TOTAL	23	

II.5.2. Type de traitement effectué en cours d'hospitalisation

Parmi les 12 patients qui avaient été hospitalisés, 9 avaient reçu un traitement médical et chirurgical

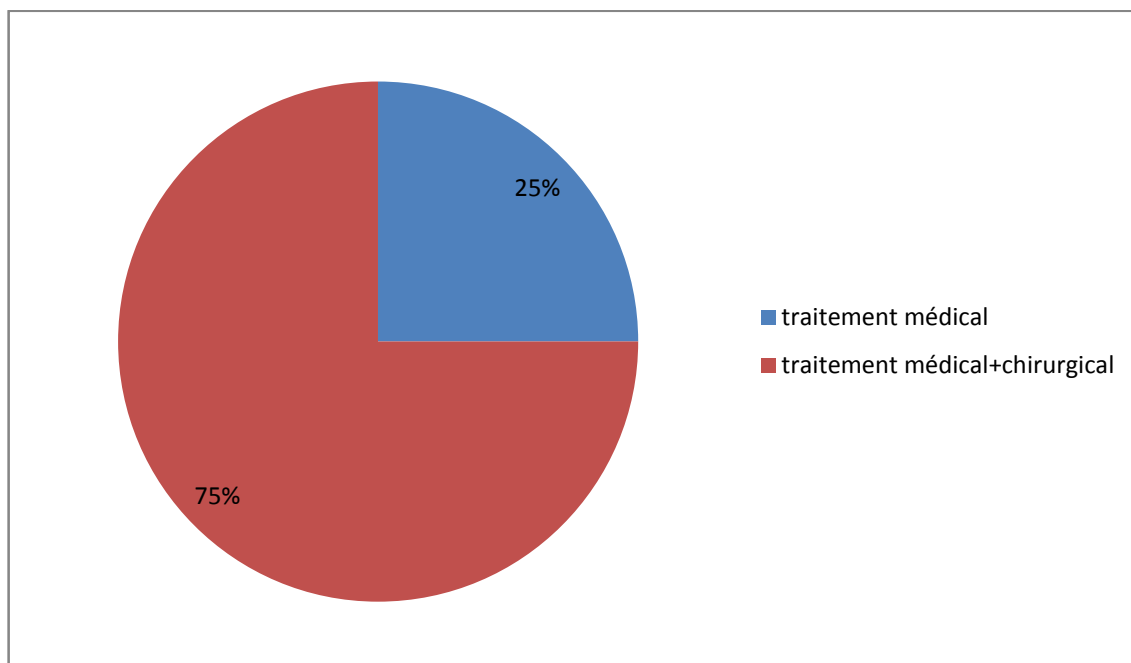


Figure 13 : Répartition des cas selon le mode thérapeutique pendant l'hospitalisation

II.5.3. Traitement médical en cours d'hospitalisation

Le moyen thérapeutique le plus utilisée en postopératoire avait été l'association d'une hydratation aux antalgiques et aux antibiotiques (N=4).

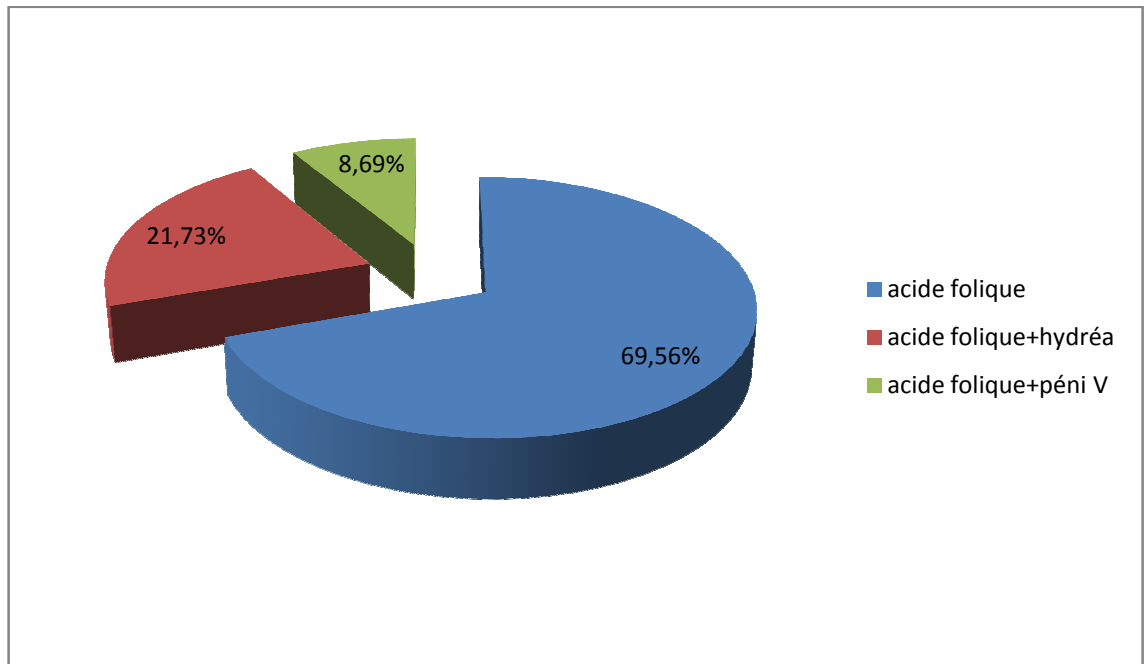
TABLEAU X : Répartition des cas selon le traitement médical institué en hospitalisation (patients opérés uniquement)

Période hospitalière	Combinaisons thérapeutiques	N	Pourcentage (%)
Pré- opératoire	Echange transfusionnel	9	100
	HAA	4	50
Post-opératoire	HAA+autre	2	25
	HAA+TS	2	25

HAA=hydratation+antalgique+antibiotique ; **TS**=transfusion sanguine simple ;
Autre=anti-inflammatoire et /ou anticoagulant et/ou antihémorragique.

II.5.4. Traitement de fond

L'acide folique était le traitement de fond par excellence (N=16) chez nos patients.



Péni V=pénicilline V ; Hydréa= hydroxyurée

Figure 14: Répartition selon le traitement de fond

II.5.5. Passé transfusionnel

Neuf malades ont eu besoin d'être transfusés de 0 à 9 fois depuis que le diagnostic de la drépanocytose a été établi avec une moyenne de 22,04 transfusions sanguines.

TABLEAU XI : Répartition selon le passé transfusionnel

Nombre de transfusions sanguines déjà reçues	N
0-9	9
10-29	5
30-49	5
50-60	4
TOTAL	23

II.5.6. Durée d'hospitalisation

La majorité des patients hospitalisés (N=9) avaient séjourné à l'hôpital pendant 5 à 30 jours avec une moyenne de 11 jours d'hospitalisation.

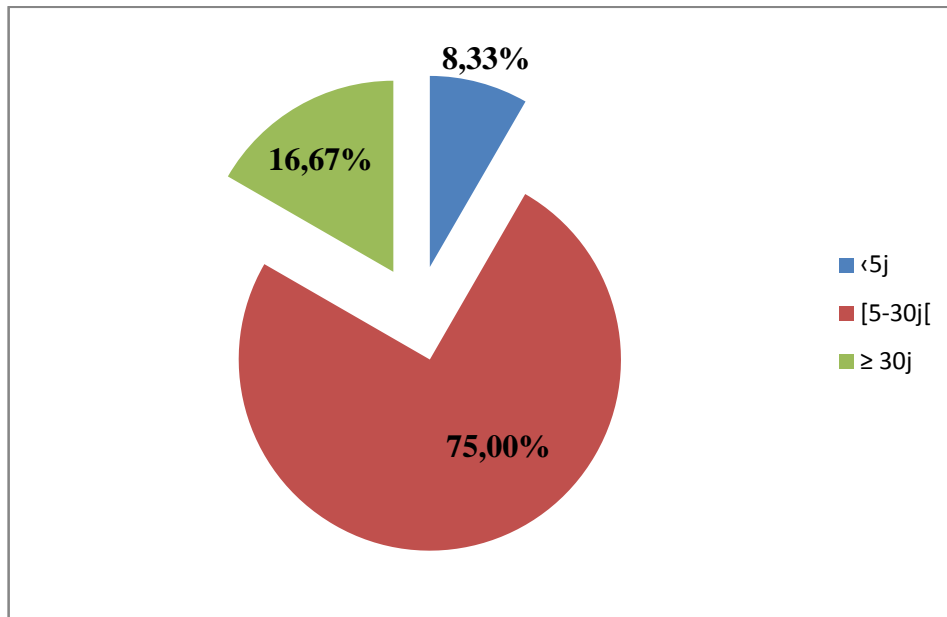


Figure 15 : Répartition des cas selon la durée d'hospitalisation

II.6. Suivi

II.6.1. Mode de sortie

La majorité des patients avaient été hospitalisés en réanimation chirurgicale (N=7) et 4 avaient été directement renvoyés à domicile.

TABLEAU XII: Répartition selon le mode de sortie

Service d'hospitalisation	Mode de sortie	N	Pourcentage (%)
Réanimation chirurgicale	Décès	1	8,33
	Transfert	2	16,67
	Directe*	4	33,33
Chirurgie viscérale	Directe*	5	41,67

* Retour direct à domicile à la sortie de l'hôpital

II.6.2. Visites systématiques pendant le suivi

Nous avons enregistré un même nombre de patients (N=11) ayant bénéficié d'une ou de deux visites en 4 mois.

TABLEAU XIII : Répartition selon le nombre de visites systématiques pendant le suivi

Nombre de visites	N
Une	11
Deux	11
TOTAL	22

II.6.3. Résultats de l'échographie abdominale durant le contrôle

Nous n'avons pas constaté de changement dans le nombre de patients avec hépatomégalie homogène.

Chez une patiente porteuse uniquement de lithiases vésiculaires au moment du diagnostic, l'échographie de contrôle avait objectivé une hépatomégalie hétérogène avec foie granité.

Parmi les neuf patients porteurs de lithiases vésiculaires qui n'avaient pas été opérés, l'échographie abdominale de contrôle n'avait retrouvé ces lithiases que chez 5 patients.

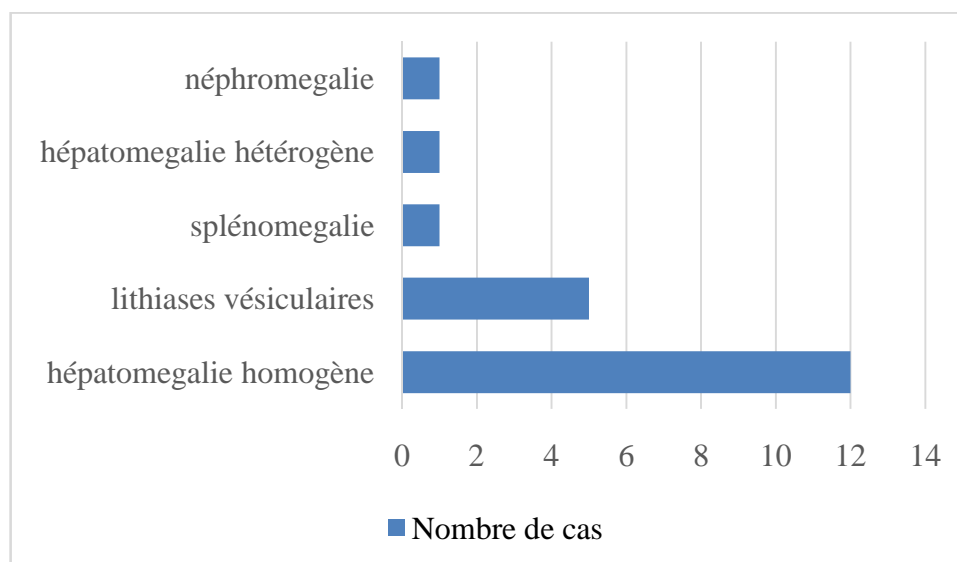


Figure 16 : Répartition des cas selon les résultats de l'échographie abdominale de contrôle

II.6.4. Résultats du bilan hépatique de contrôle

II.6.4.1. Variations de la bilirubine totale et de la bilirubine non conjuguée

L'aggravation significative du taux de bilirubine totale n'a été enregistrée que chez un seul patient et les pics initiaux et de contrôle ont été respectivement 392,6 $\mu\text{mol/l}$ et 210 $\mu\text{mol/l}$.

Le taux de bilirubine non conjuguée par contre a augmenté chez quatre patients mais cette aggravation n'a été significative que chez deux patients.

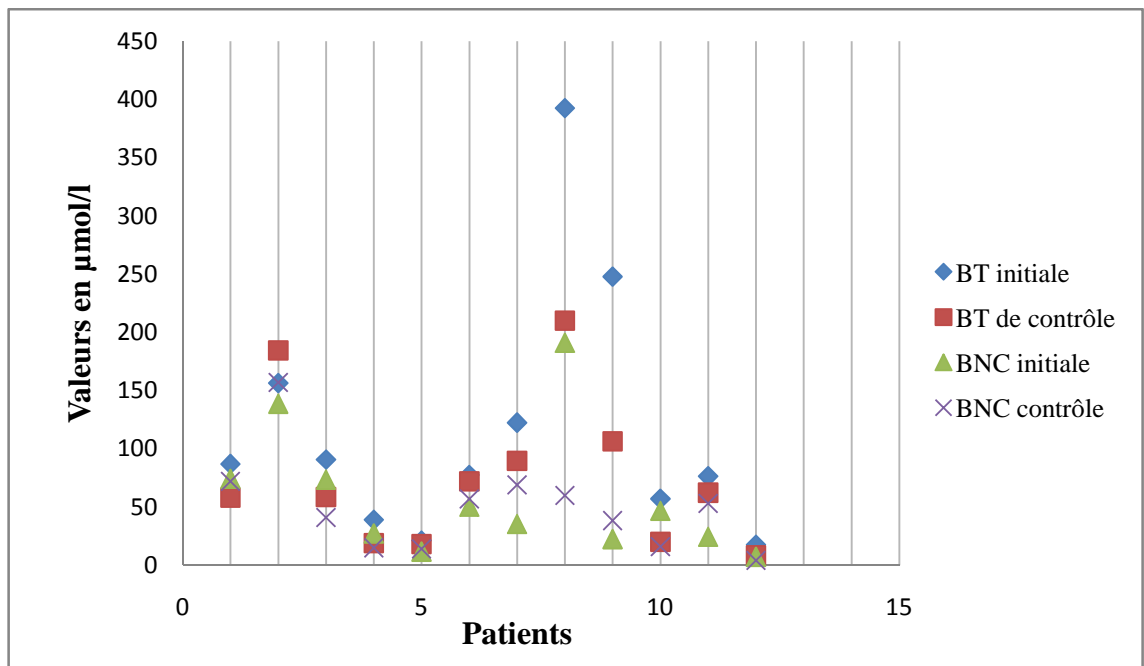


Figure 17 : Répartition des cas selon les variations des résultats de la bilirubine totale et non conjuguée

II.6.4.2. Variations des GGT et des PAL

Les taux de GGT ont été stables pour cinq patients et diminués pour les sept autres.

Nous avons remarqué une augmentation des PAL chez trois patients mais elle n'a été significative que chez deux patients.

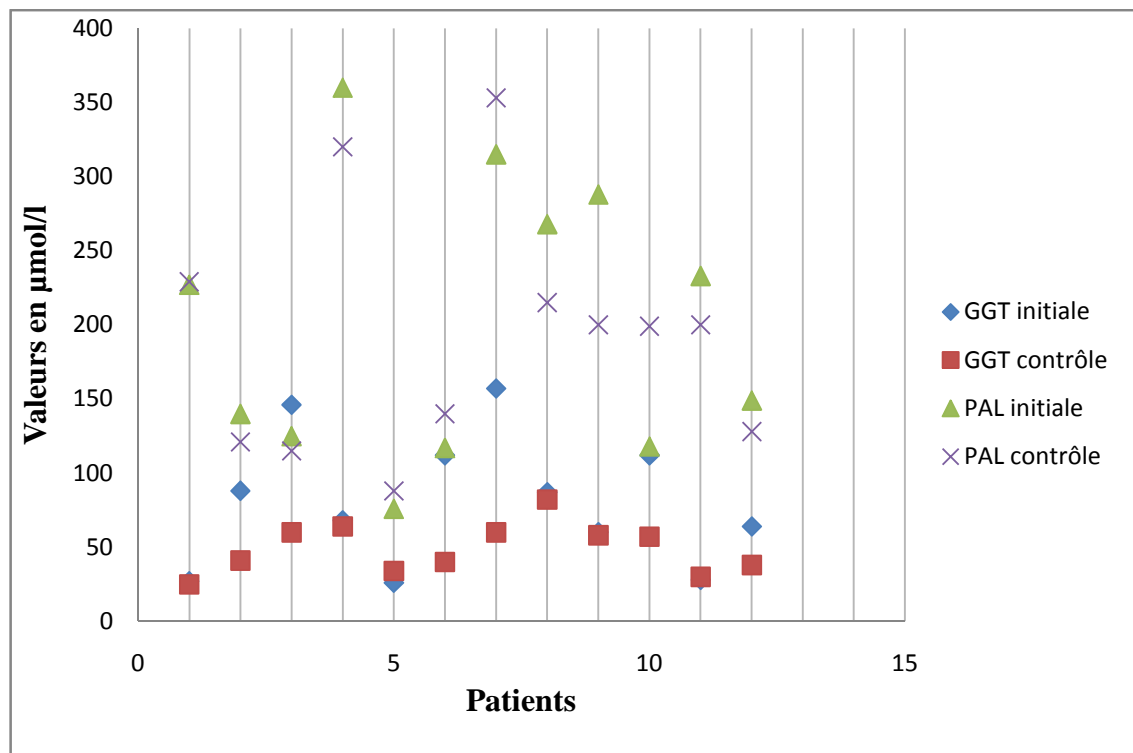


Figure 18 : Répartition des cas selon les variations des résultats de GGT et des PAL

II.6.4.3. Variations des transaminases

Chez les douze patients qui avaient réalisé le bilan hépatique de contrôle, les valeurs de l'ASAT se sont améliorées ou restées stables avec comme pic initiale 189 UI/l et comme pic final 102 UI/l.

Il en est de même pour les valeurs de l'ALAT où le pic initial a atteint 419,9 UI/l.

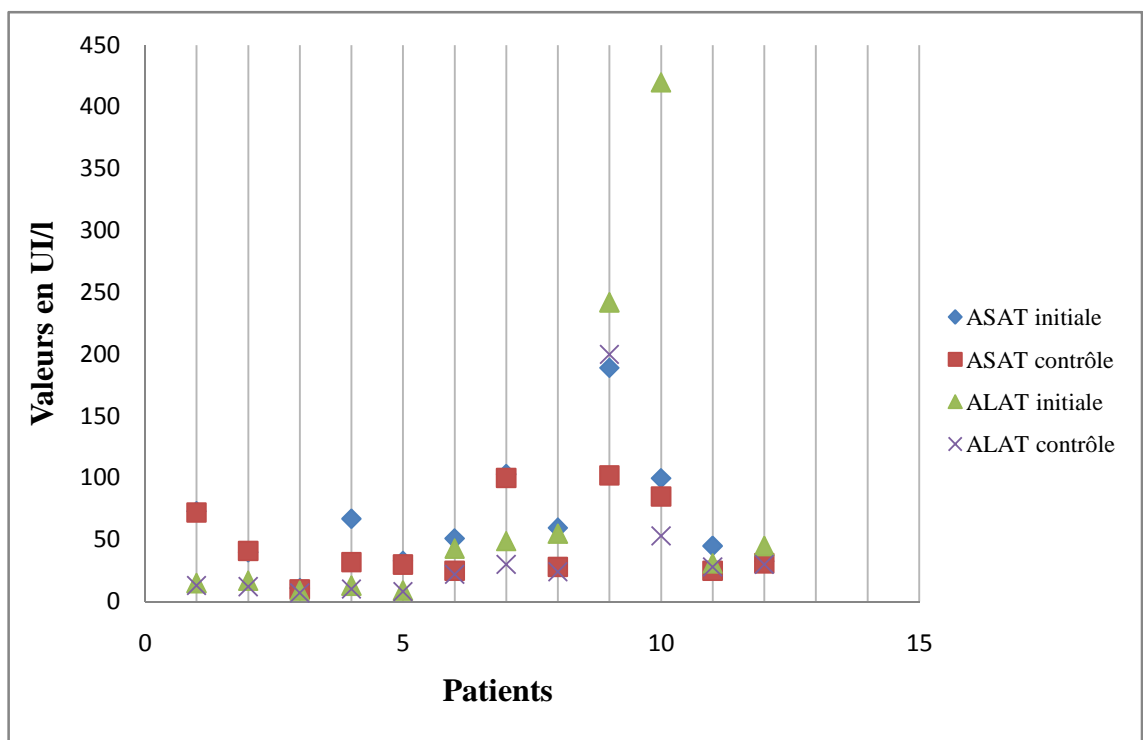


Figure 19: Répartition des cas selon les variations des résultats des transaminases

TROISIEME PARTIE : DISCUSSION

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive allant de janvier 2013 en décembre 2014. Puis le suivi de chaque cas avait été effectué de façon prospective. Les objectifs étaient principalement de décrire les cas de complications hépatobiliaires chez les drépanocytaires inscrits à l'ONG LCDM Antananarivo et secondairement de décrire les aspects épidémiocliniques et thérapeutiques puis de montrer la place de la cholécystectomie devant les lithiases vésiculaires dans cette population d'étude.

I. Forces et faiblesses de l'étude

Les forces de notre série résidaient sur le fait que nous avons pu entrer en contact avec nos malades afin d'avoir accès à leur dossier complet. Nous avons également pris en charge certains maux qu'ils avaient présentés, renforçant ainsi l'équipe soignante pendant nos quatre mois de suivi. L'accessibilité à l'examen échographique pour les malades drépanocytaires a permis que tous nos malades puissent au moins bénéficier de cet examen tant au moment du diagnostic qu'au moment du contrôle.

Les faiblesses sont également de plusieurs ordres. Premièrement, le fait que notre étude soit rétrospective a été source d'une perte de beaucoup de données source de l'exclusion d'un nombre non négligeable de patients. Le fait que les dossiers médicaux soient gardés par les malades ou leur famille a également été source de perte de données. La période de suivi trop courte dans le temps a limité des investigations plus poussées. Ces trois premières faiblesses constituent les limites de validité de notre étude où du fait de la faible taille de l'échantillon, les résultats n'ont pas été statistiquement significatifs. Le cout élevé des bilans biologiques a limité le nombre de malades ayant pu en bénéficier.

II. Aspects épidémiologiques

II.1. Prévalence

La drépanocytose, première maladie génétique dans le Monde, affecte près de 50 millions de personnes et est particulièrement fréquente dans les populations d'origine africaine subsaharienne, des Antilles, d'Inde, du Moyen-Orient et du bassin méditerranéen particulièrement en Grèce et en Italie [2]. A Madagascar, où elle est répandue dans toute l'île, sa prévalence est estimée à 9% [21].

Son évolution est marquée principalement par la survenue des complications dont celles touchant la vésicule biliaire et/ou le foie avec une prédominance des atteintes vésiculaires du fait de l'hémolyse chronique. Ainsi dans notre étude, nous avons retrouvé 13,77% de complications hépatobiliaires dont 10,17% (N=17) des patients étaient porteurs de lithiases vésiculaires. La population totale étant les 167 drépanocytaires inscrits à l'ONG LCDM SOLIMAD d'Antananarivo de janvier 2013 à décembre 2014.

Ce résultat avoisine ceux de Diagne *et al.* [8] qui au cours de leur étude à Dakar en 1999 portant sur la lithiase biliaire et la drépanocytose en Pédiatrie ont dénombré 10 cas de lithiases vésiculaires avec boue biliaire incluse dans une population de 106 drépanocytaires homozygotes (Prévalence=9,4%).

Cette dernière est identique à celle décrite chez les patients de 0 à 20 ans en Côte d'Ivoire (9,5%) mais, plus élevée que la prévalence observée au Nigéria (4,2 à 4,6%) [8].

D'une façon générale, la lithiase biliaire dans la drépanocytose homozygote semble moins fréquente en Afrique de l'Ouest et à Madagascar qu'en Afrique centrale, en Europe ou en Amérique (Cf. tableau XIV) [8].

Des facteurs alimentaires (alimentation plus riche en graisse et pauvre en fibres végétales) sont évoqués chez les patients vivant en Europe et aux Etats-Unis [59].

Sa prévalence très variable selon les séries pourrait être liée à la tolérance de la maladie drépanocytaire qui varie selon les zones géographiques, en rapport avec la distribution des haplotypes [8]. Ainsi en Afrique centrale, la plus grande sévérité de la drépanocytose avec haplotype Bantou est vraisemblablement en cause [8].

TABLEAU XIV: Prévalence globale de la lithiase vésiculaire chez les drépanocytaires homozygotes

Auteurs	Nombre de patients	Tranche d'âge	prévalence	Moyens diagnostic
Adekile	45	3-16	4,40	Echo
Nzen et adedoyin	161	1-16	4,20	Echo
Okuonghae et al.	65	5-13	4,60	Echo
Abby et al.	86	0-20	9,30	Echo
Itoua-Ngaporo et al.	131	10-20	31,30	Asp/Echo
Billa et al.	38	15-20	13,15	Echo
Trabelsi et al.	19	4-15	22	Echo
Webb et al.	226	5-13	13	Echo
Karayalcin et al.	47	2-18	17	Asp/CHGO/Echo
Lachman et al.	31	2-18	37	Echo
Bond et al.	51	10-20	29,40	Echo/chir
Diagne et al.	106	1-22	9,40	Echo
Nous même	167	4-44	10,17	Echo

Echo : échographie ; **ASP**=abdomen sans préparation ; **CHGO**=cholécystographie orale

Source: Diagne I, Badiane M, Moreira C, Signate-sy H, Ndiaye O, Lopez-sall P et al. Lithiases biliaires et drépanocytose homozygote en pédiatrie à Dakar (Sénégal). Arch pédiatr 1999 ; 6 : 1286-92.

II.2. Genre

Nous avons retrouvé une légère prédominance masculine dans la population générale (50,89%) contre une nette prédominance féminine dans les atteintes hépatobiliaires avec un sex-ratio de 0,53 (prédominance non statistiquement significative). Ceci s'oppose aux résultats des études de Dokekias E *et al.* faites au Congo en 1996 [60] et en 2001 [61] qui ont mis en exergue la prédominance féminine dans la maladie drépanocytaire. Pour ce qui est des complications hépatobiliaires, certains auteurs ont retrouvé une égalité dans les deux genres. Il s'agit de :

- Suell M *et al.* dans leur étude portant sur le devenir des enfants drépanocytaires avec anomalies de la vésicule biliaire réalisée en 2004 au Texas [62].
- Bauer W *et al.* dans leur étude portant sur le foie et la drépanocytose faite à Baltimore en 1980 [63].

Par contre, dans l'étude de Dokekias E *et al.* réalisée au Congo en 2001, ils avaient retrouvé une prédominance masculine (7 hommes contre 4 femmes) dans le portage de lithiases vésiculaires [61].

Il en est de même pour Diagne I *et al.* [8] qui comptaient 7 hommes pour 3 femmes parmi les 10 cas de lithiases vésiculaires sur les 106 drépanocytaires homozygotes qui avaient fait l'objet d'une étude dans un hôpital des enfants à Dakar en 1999.

Les divergences observées dans ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que, la drépanocytose n'étant pas une affection dont la transmission est liée au sexe, les résultats pourraient être affectés par un biais de recrutement ou de prise en charge [64].

II.3. Age

Dans notre étude, les âges extrêmes étaient 4 et 44ans avec une moyenne de 19,13ans et les patients âgés de 10-19 ans étaient plus nombreux (N= 8). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'incidence des lithiases vésiculaires dans la drépanocytose augmente avec l'âge vu qu'elles sont dues à une hémolyse chronique qui augmente

l'excrétion de la bilirubine et donc la susceptibilité de la formation de calculs pigmentaires [62, 65- 67].

Cependant, en cas d'hémolyse exagérée les lithiases peuvent se développer vers l'âge de 2 ans [8]. Walker M *et al.* dans leur étude sur une cohorte de 315 drépanocytaires homozygotes en Jamaïque en 2000 ont trouvé 17 à 33% de cas de lithiases vésiculaires chez les patients âgés de 2 à 18ans contre plus de 50% à l'âge adulte [67].

La variabilité des âges extrêmes et de la taille de l'échantillon selon les études pourrait expliquer cette obtention des moyennes d'âge différentes quoique parfois voisines. Le suivi et la prise en charge des drépanocytaires propres à chaque pays pourraient également être la cause de cette variabilité des âges de survenue des complications hépatobiliaires.

Ainsi Ware E *et al.* dans leur étude portant sur le diagnostic et la prise en charge des calculs de la voie biliaire principale chez le drépanocytaire réalisée en 1992, ont mis en évidence une tranche d'âge de 8 à 23 ans et une moyenne d'âge de 15 ans [9].

Il en est de même pour Bauer W *et al.* qui dans leur étude portant sur le foie et la drépanocytose réalisée en 1980 ont mis en évidence une tranche d'âge de 5 mois à 75 ans et une moyenne d'âge de 21ans [63].

Ainsi à l'issue de notre étude, nous pourrions suggérer le partage continu entre les pays dans lesquels sévit la drépanocytose, afin d'améliorer la prise en charge des drépanocytaires et ainsi limiter la survenue de complications.

II.4. Région d'origine

Etant donné qu'aucune étude similaire à la notre n'a encore été réalisée à Madagascar, nous nous réfèrerons à la fréquence de la maladie drépanocytaire dans son ensemble. Ainsi, d'après certaines études réalisées à Madagascar, la maladie est

présente dans toute l'île avec une prévalence très élevée dans la région du Sud-Est [68, 12] mais aussi au Nord et dans la zone orientale [69].

Il s'agit principalement de l'étude réalisée par l'Institut Pasteur de Madagascar en 2007 dans huit villes [68].

Cette atteinte préférentielle du Sud-Est a été rapportée par certains auteurs malgaches notamment Menard D *et al.* en 2008 [68], Rakoto Alson S *et al.* en 2011 [69] et Lorris D en 2012 [12]. Notre série dans laquelle nous avons retrouvé un grand nombre de cas chez les patients originaires du Sud-Est et des hautes terres de Madagascar rejoint cet ordre d'idées.

II.5. Rapport entre l'âge et le genre

Dans notre étude, le sexe féminin était prédominant dans les tranches d'âges de [10-19] et [20-29] ans. Ceci est similaire aux résultats de l'étude de Sarnaik S *et al.* portant sur l'incidence des lithiases vésiculaires chez les drépanocytaires homozygotes dans un hôpital des enfants au Michigan en 1980 qui avaient retrouvé une prédominance féminine dans la tranche d'âge de [15-18] ans [66].

Cette prédominance féminine à l'adolescence suggérerait un rôle possible de la puberté et des œstrogènes dans le développement des lithiases vésiculaires [66].

II.6. Génotype

Presque tous nos patients étaient des homozygotes sauf un seul qui était hétérozygote et porteur de lithiases vésiculaires. Mais, le prélèvement sanguin pour l'étude de l'hémoglobine de la patiente étiquetée hétérozygote avait été fait directement après une transfusion sanguine et, aucun contrôle n'a été réalisé jusqu'ici. Ce qui remet en doute le génotype de cette patiente.

La plupart des études ont été menées sur des drépanocytaires homozygotes (SS) ou hétérozygotes composites (SC et S β thalassémie).

Parmi ces études, nous pouvons énumérer :

- L'étude de Suell M *et al.* en 2004 faite au Texas en 2004 qui avait enregistré 84% d'homozygotes SS sur 146 drépanocytaires présentant des pathologies de la vésicule biliaire [62].
- L'étude de Perez N *et al.* réalisée en 2001 et portant sur les lithiases biliaires chez l'enfant dans un hôpital parisien qui a compté parmi les 26 drépanocytaires porteurs de lithiases vésiculaires, 23 homozygotes et 3 doubles hétérozygotes SC avec une population totale de 185 patients [10].
- L'étude de Winter *et al.* faite aux Etats-Unis sur 75 enfants drépanocytaires qui avaient bénéficié d'une échographie abdominale devant des symptômes évocateurs d'une atteinte hépatobiliaire et qui avait dénombrée 74 homozygotes et 1 double hétérozygote SC [70].
- L'étude d'Ebert C *et al.* réalisée en 2010 au New jersey et portant sur les complications gastro-intestinales et hépatiques de la drépanocytose avait retrouvé des lithiases vésiculaires à l'échographie chez 26 à 58% d'homozygotes contre 17% chez les doubles hétérozygote SC et S β -thalassémie [56].

L'absence de patient double hétérozygote dans notre étude pourrait s'expliquer par la limitation de notre recrutement à la LCDM d'Antananarivo et, surtout la non réalisation de la CLHP ou l'isoelectrofocalisation à Madagascar au moment de notre étude. Car dans notre population générale, nous avons eu 3 cas douteux d'hétérozygotes y compris celui inclus dans notre étude.

Ainsi nous suggérons de recenser parmi tous nos patients suivis dans les antennes de la LCDM dans tout Madagascar, les hétérozygotes symptomatiques et de contrôler leurs statuts drépanocytaires par isoelectrofocalisation. En effet, l'UPFR Hématologie du CHU-JRA vient d'être très récemment doté d'un appareil d'isoelectrofocalisation.

II.7. Hospitalisation

Pendant nos deux années d'étude, 12 patients avaient été hospitalisés une fois devant des symptômes évocateurs d'atteintes hépatobiliaires. Plus de la moitié avait été hospitalisé en réanimation chirurgicale (N=7) du fait du recours permanent à la morphine, à la transfusion sanguine, et à l'oxygénothérapie.

Karayalcin *et al.* ont par contre reporté des hospitalisations répétées chez 8 drépanocytaires homozygotes porteurs de lithiases vésiculaires [67]. L'hospitalisation dans un service de réanimation est également recommandé dans la littérature car la mise en jeu du pronostic vital ou fonctionnel des drépanocytaires lors des complications en particulier vaso-occlusives et infectieuses nécessite une surveillance rapprochée et des traitements spécifiques tels que l'échange transfusionnel, l'oxygénothérapie, l'analgésie [41].

III. Aspects cliniques

III.1. Motifs d'hospitalisation

Pendant la période inter-critique, l'ictère cutané-conjonctival qui est lié à l'hémolyse chronique est un signe inconstant. Selon les auteurs, on l'observe dans un peu plus de 10% des cas, mais il peut apparaître ou s'intensifier à l'occasion de crises (crise hépatique par exemple), s'accompagnant alors d'une hyperhémolyse qui favorisera la formation de lithiases pigmentaires [71]. Il pourrait ainsi constituer un motif d'hospitalisation fréquent comme c'est le cas dans notre série où il est associé à la fièvre. Ces mêmes signes sont reportés dans la littérature en cas d'atteinte hépatobiliaires [72, 73] et dans certaines études telles :

- L'étude de Walker M *et al.* réalisée en Jamaïque en 2000 [67] dans laquelle les patients se présentaient avec fièvre et ictère.
- L'étude de Perrine R *et al.* faite en Arabie Saoudite en 1973 au sujet des lithiases vésiculaires chez les drépanocytaires homozygotes dans la population caucasienne au cours de laquelle le seul patient symptomatique avait un ictère [74].

- L'étude de Barrett-Connor E *et al.* réalisée à Miami en 1968 portant sur les lithiases vésiculaires chez les drépanocytaires homozygotes dans laquelle 30 patients sur 47 étaient ictériques [75].

III.2. Manifestations cliniques

Nous avons retrouvé une hépatomégalie chez 17 de nos 23 patients. L'hépatomégalie constitue le maître symptôme en cas d'atteinte hépatique qui est difficile à différencier cliniquement d'une cholécystite chez le drépanocytaire [62, 72]. Il en est de même de l'exagération de l'ictère sus-cité qui est le reflet d'une hémolyse massive. Ainsi, ceci expliquerait le fait de retrouver ces mêmes signes dans toute atteinte hépatobiliaire au cours de la drépanocytose. Ils forment presque toujours une pléthore de symptômes avec la fièvre, les vomissements, la pâleur, la douleur abdominale non spécifique et/ou la douleur de l'hypochondre droit [67, 72, 73, 75] et sont toujours retrouvés dans toutes les études sur les complications hépatobiliaires et la drépanocytose. Nous pouvons citer :

- L'étude de Chandrakar S *et al.* réalisée en Inde en 2010 à propos des hépatopathies dans la drépanocytose qui avait rapporté 100% d'ictère chez 16 patients avec maladies du foie [73]
- L'étude de Walker M *et al.* faite en 2000 [67] dans laquelle tous les patients de leur cohorte présentaient un ictère, une douleur de l'hypochondre droit avec signe de murphy positif.

Devant la difficulté diagnostique vu la similitude de la symptomatologie clinique, nous suggérons de réaliser plusieurs investigations [10] (principalement une échographie abdominale dans notre contexte) chez tout drépanocytaire présentant une douleur abdominale.

III.3. Complications

Dans notre étude, nous avons recensé six cas de cholécystite aigue compliquant les lithiases biliaires chez les 08 patients ayant présenté les complications.

Ceci corrobore avec les résultats de Suell *et al.* qui au cours d'une étude portant sur le devenir des enfants drépanocytaires avec anomalies de la vésicule biliaire en 2004 ont retrouvé parmi 146 homozygotes, 59 cas de douleur abdominale dont 10 cas de cholécystite parmi les 17 malades qui présentaient des complications au moment du diagnostic [62].

Il en est de même pour Ware E *et al.* qui avaient retrouvé chez 27 patients porteurs de lithiases vésiculaires, 12 cas de cholécystite aigue ou chronique au cours de leur étude faite en 2012. Ces derniers avaient reporté les résultats de Pappis *et al.* qui avaient retrouvé 50% de cholécystite chez leurs patients avec anémie hémolytique chronique et lithiases vésiculaires [9].

Etant donné, la sévérité de la maladie lorsqu'elle est diagnostiquée au moment des complications, nous suggérons pour éviter cela de faire un dépistage systématique des lithiases vésiculaires chez l'enfant drépanocytaire homozygote par une échographie abdominale annuelle dès l'âge de 7ans, ou quelques années plus tard chez l'hétérozygote composite SC [10].

IV. Aspects paracliniques

IV.1. Biologie

Des analyses biologiques autres que le bilan hépatique peuvent être considérées comme bilans de retentissement de la drépanocytose.

A l'hémogramme nous avons retrouvé :

- Un taux d'hémoglobine compris entre 7 à 9g/dl dans la majorité des cas (N=12) avec une moyenne de 7,65g/dl et 3,74 et 11,8g/dl comme extrêmes. Ce résultat est similaire à celui de Perrine R *et al.* qui avaient retrouvé dans leur étude un taux d'hémoglobine compris entre 5 à 9g/dl dans la population noire américaine contre 8 à 11g/dl chez les patients originaire d'Arabie Saoudite [74]. Dokekias E

et al. dans leur étude en 2001 au Congo à propos du profil du sujet drépanocytaire homozygote après l'âge de 30 ans avaient également retrouvé 33 patients sur 63 avec un taux d'hémoglobine compris entre 7 à 9 g/dl avec comme extrêmes 5,9 et 10,8g/dl et une moyenne de 7,86g/dl [61].

Le taux d'hémoglobine de base chez les drépanocytaires homozygotes est compris entre 7 et 9g/dl du faite de l'hémolyse chronique [40], ainsi la moyenne du taux d'hémoglobine basal de nos patients, ainsi que ceux rapportés par la littérature serait probablement le reflet de la prise en charge continue et adéquate des patients drépanocytaires, ainsi que l'évolution des thérapeutiques en terme de drépanocytose.

- Une baisse de l'hématocrite chez tous nos patients. Ceci est rapporté dans la littérature en cas d'atteinte hépatique [73] et, serait probablement lié à la séquestration des hématies falciformes dans le foie et à la maladie drépanocytaire dans son ensemble.
- Une hyperleucocytose chez la majorité de nos patients reflétant l'infection des voies biliaires et/ou l'atteinte hépatique comme décrit dans la littérature [63, 56].
- Une thrombocytose seulement chez 6 de nos patients. Dokekias E *et al.* dans leur étude en 1996 portant sur l'étude analytique des facteurs d'aggravation de la maladie drépanocytaire au Congo dénombraient 19 hyperplaquettoses sur 60 drépanocytaires homozygotes [60]. Nous imputons ces résultats à la maladie drépanocytaire dans son ensemble car l'asplénie fonctionnelle favorise le relargage périphérique des thrombocytes [60].

Nous avons retrouvé un taux de LDH entre 1,5 à 3 fois la normale chez 12 des 16 patients chez qui le dosage a pu être réalisé. Ce taux témoigne d'une hémolyse massive chez nos patients comme chez tout drépanocytaire. Dans la littérature, Chandrakar S *et al.* ont rapporté un taux sérique de LDH à 7760 UI/l (24,2N) en cas de cholestase intra-hépatique qui est une complication de la crise vaso-occlusive hépatique [73].

Nous avons mis en évidence une ferritinémie supérieure ou égale à 3,5 fois la normale chez 5 sur 18 patients avec un maximum de 1190,77 ng/ml (4N) qui aurait pu être due à l'inflammation, l'hépatopathie ou l'hémolyse comme le rapporte la littérature

[55]. Ceci pourrait également témoigner d'une surcharge martiale chez le drépanocytaire d'autant plus qu'il est sujet à des transfusions multiples et de façon chronique. L'examen de choix pour mettre en évidence les dépôts de fer dans le foie est l'IRM [54]. Ce dernier n'a pas été réalisé chez nos malades, il avait donc été difficile pour nous de poser le diagnostic d'hémochromatose. Ainsi, nous suggérons un recours à cet examen d'imagerie pour poser aisément le diagnostic d'hémochromatose. Mais surtout, nous suggérons une formation médicale continue (FMC) auprès de tout le personnel de santé amené à prendre en charge les drépanocytaires, afin de les sensibiliser à la pratique transfusionnelle chez le drépanocytaire dont la surcharge martiale fait partie des complications les plus difficiles à gérer, d'autant plus que les chélateurs en Fer sont difficilement disponibles à Madagascar. La surveillance de la ferritinémie chez tout drépanocytaire polytransfusé serait le seul moyen diagnostique à la portée de nos patients.

IV.2.1. Bilan hépatique

Une variation de la fonction hépatique chez le drépanocytaire n'est pas forcément un signe de maladie du foie et/ou de la vésicule biliaire [73]. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'hémolyse surtout chronique entraîne des perturbations de cette fonction notamment de la bilirubine non conjuguée [73, 57]. Dans notre étude, la majorité des patients avaient bénéficié d'un bilan hépatique quoique incomplet pour certains. Ces bilans ont montré :

- Une élévation de la bilirubine totale jusqu'à 441 $\mu\text{mol/l}$ (21N) avec une moyenne de 530,1 $\mu\text{mol/l}$ au profit de la bilirubine non conjuguée. Onze patients avaient un taux compris entre 2 à 10 fois la normale. Etant donné que l'élévation de la bilirubine non conjuguée est un reflet de l'hémolyse, nous avons considéré ce résultat comme un élément d'orientation vers une atteinte hépatobiliaire.

Ce résultat est en accord avec la littérature. Chandrakar S *et al.* rapportent une bilirubinémie supérieure à 102,6 $\mu\text{mol/l}$ (6N) en cas d'hépatopathie chez le drépanocytaire, et ceci peut aller jusqu'à plus de 15N en cas de crise hépatique aiguë et jusqu'à 222,3N en cas de cholestase intrahépatique [73].

En revanche, Chandrakar S *et al.* avaient retrouvé dans leur étude portant sur les hépatopathies chez le drépanocytaire en 2010 une moyenne de bilirubine totale très

élevée par rapport à celle retrouvée dans d'autres études dont la notre ($530,1\mu\text{mol/l} = 25\text{N}$), celle de Russell E et al. ($271,89\mu\text{mol/l} = 13\text{N}$) [9] et celle de Diagne I. *et al.* ($99,18\mu\text{mol/l} = 5\text{N}$) [8].

Ces taux différents de bilirubine non conjuguée chez les patients drépanocytaires pourraient être expliqués par la variabilité inter individuelle et le degré de l'hémolyse propre à chaque drépanocytaire [57]. Il faut également noter que, l'élévation de la bilirubine totale supérieure à 5 mg/dl ($8550\mu\text{mol/l}$) est plutôt un meilleur prédicteur de lithiases cholécystiennes [56] qui n'ont pas pu être diagnostiquées dans notre série.

- Un taux normal de l'ALAT dans la majorité des cas ($N=14$) avec une moyenne de $54,89\text{ UI/l}$. Diagne I *et al.* avaient par contre retrouvé dans leur étude une moyenne de 82 UI/l [8] qui est même très faible par rapport à celle retrouvée par Chandrakar S *et al.* (3063 UI/l) en cas de cholestase intrahépatique [73]. Ce dernier résultat est en accord avec la littérature car c'est l'élévation de l'ALAT qui reflète vraiment une atteinte hépatique [57]. Le taux de l'ALAT étant proportionnel à la sévérité de l'atteinte hépatique [57], l'atteinte hépatique chez nos patients serait moins sévère que celle rapportée par Chandrakar S *et al.*
- Une élévation de l'ASAT jusqu'à $4,5\text{ N}$ ($139,5\text{ UI/l}$) chez 10 patients avec une valeur supérieure de 189 UI/l et une moyenne de $54,30\text{ UI/l}$. Cette moyenne est voisine de celle de Diagne I *et al.* (69 UI/l) [8] et est très faible par rapport à celle de Chandrakar S *et al.* (4076 UI/l). Barrett-Connor E *et al.* avaient retrouvé chez 26 patients porteurs de lithiases vésiculaires qui avaient bénéficié d'un dosage de l'ASAT, un taux égal à 530 UI/l chez un patient et supérieur à 300 UI/l chez 3 patients [75].

Toutes ces valeurs élevées rapportées par Chandrakar S *et al.* sont liées à un stade avancé des lésions hépatiques qui est la cholestase intra hépatique.

- Des taux normaux de PAL et de GGT respectivement chez 9 sur 12 patients et 8 sur 14 patients. Avec respectivement des moyennes de 146 UI/l et de $147,33\text{ UI/L}$ (moyenne située dans la normale). Diagne I *et al.* avaient également

retrouvé une moyenne de PAL située dans la normale [8]. Perrine R *et al.* dans leur étude avaient également retrouvé un taux de PAL normal chez la majorité de leurs patients (27 sur 29 patients) [74]. Le taux de GGT était également normal chez la majorité de leurs patients (19 sur 31) mais, le nombre de patients avec un taux élevé était non négligeable (N=12) [74].

L'élévation des PAL est un élément pauvre pour témoigner de la présence des calculs dans les voies biliaires [75].

L'élévation de GGT pourrait être également en rapport avec d'autres infections dont le paludisme [74]. Nous suggérons donc que devant une élévation de GGT, il faut rechercher d'autres foyers infectieux qui pourraient aggraver la symptomatologie présentée par les patients.

- Une hypoalbuminémie seulement chez 4 patients sur 15 et un taux de prothrombine bas chez 5 patients sur 19. Perrine R *et al.* avaient également retrouvé un faible nombre d'hypoalbuminémie (3 cas sur 31) et un TP normal ou légèrement abaissé chez tous ses patients qui avaient bénéficié du dosage [74]. Chandrakar S. *et al.* avaient retrouvé un TP abaissé chez tous ses 16 patients qui avaient présenté une hépatopathie [73].

Devant ces résultats variables, il est important de souligner que dans la plupart des études on ne retrouve pas de liaison entre la lithiase biliaire et les paramètres biologiques tels que le taux d'hémoglobine, le nombre de réticulocytes, la bilirubine ou les transaminases [8].

Cependant, dans la série de Webb *et al.* les taux de bilirubine conjuguée et non conjuguée sont plus élevés chez les patients ayant une lithiase biliaire [76].

IV.2.2. Sérologie hépatitique

Dans la drépanocytose, la prévalence des hépatites virales est généralement liée aux polytransfusions. D'où l'importance de déterminer le risque de contracter l'hépatite virale chez le drépanocytaire [61]. Dans notre étude, tous les 11 patients qui avaient bénéficié du dosage de l'Ag HbS et l'Ac anti-HbC avaient des résultats négatifs. Ce résultat est similaire à ceux de Kabore P *et al.* qui dans leur série portant sur les atteintes hépatobiliaires au cours des CVO drépanocytaires réalisée en France en 2014 n'avaient retrouvé aucun cas d'hépatites virales chez 22 patients [77]. Dokekias E *et al.* avaient par contre retrouvé dans leur étude au Congo en 2001, trois cas d'hépatite virale B chez 51 patients contre aucun cas d'hépatite virale C chez 8 patients [61].

Cette absence d'hépatite virale post-transfusionnelle pourrait confirmer le faible risque infectieux transfusionnel à Madagascar comme en France. Laissant paraître que la sécurité transfusionnelle est assez respectée dans notre contexte.

IV.3. Anatomie pathologique

Parmi nos dix sept patients porteurs de lithiases vésiculaires, huit ont bénéficié d'une cholécystectomie et donc d'une analyse anatomo-pathologique de la pièce opératoire. Six cas de cholécystite chronique lithiasique ont été retrouvés et aucun cas de vésicule normale.

Suell *et al.* par contre avaient retrouvé au cours de leur étude 50 cas de cholécystite chronique isolée sur les 54 patients qui avaient été opérés [62]. Il en est de même pour Parez N *et al.* qui avaient enregistré 85% de cholécystite subaiguë ou chronique contre 15% de vésicules normales dont la moitié étaient le siège de boue biliaire [10].

La ponction biopsie hépatique n'ayant pas été réalisée chez nos patients, nous n'avons pas pu avoir des informations précises sur les atteintes du parenchyme hépatique de nos patients. Nous suggérons donc que cet examen soit instauré dans la pratique médicale à Madagascar car les hépatomégalies peuvent cacher d'autres lésions qu'il est important de détecter pour assurer une meilleure prise en charge. Ces lésions

peuvent être : un élargissement des cellules de Kupffer, une nécrose du parenchyme, des nodules de régénération, une fibrose portale, etc. [73].

IV.4. Echographie abdominale

Dans notre série, le moyen de diagnostic des atteintes hépatobiliaires était l'échographie abdominale. Nous n'avons pas eu recours à la radiographie de l'ASP pour le diagnostic des lithiases vésiculaires dans le souci de réduire les dépenses de nos malades vu qu'à l'ASP on ne peut pas apprécier l'atteinte hépatique et aussi, tout drépanocytaire inscrit à l'ONG a pu bénéficier d'une échographie abdominale tous les 3 mois.

Nous avons donc diagnostiqué à l'échographie, 17 lithiases vésiculaires avec une boue biliaire associée chez un malade, 13 hépatomégalies homogènes, 6 atteintes d'autres viscères abdominaux dont 3 splénomégalies, une inflammation du pancréas, une lithiase rénale, une néphromégalie. Ces atteintes d'autres viscères abdominaux étaient soit associées à des lithiases vésiculaires (N=2), soit associées à une hépatomégalie (N=1), soit associées aux deux types d'atteintes (N=2). Nous n'avons pas enregistré de cas de lithiases des voies biliaires probablement lié au non recours à d'autres examens tels que : La CPRE ; la cholécystographie orale qui sont les plus performants pour visualiser les calculs dans la voie biliaire principale (la cholécystographie étant le «gold standard ») [9].

Il est important de souligner l'origine multifactorielle de l'obstruction des voies biliaires chez le drépanocytaire car la lithiase vésiculaire chez ce dernier est rarement la cause de l'obstruction des voies biliaires [75]. Cette assertion a été confirmée par Green qui avait décrit un cas dans lequel le calcul de la voie biliaire principale avait été vu à l'autopsie et ; Schaefer qui avait reporté un cas où les lithiases de la voie biliaire avaient été trouvées lors de l'intervention chirurgicale [75].

Nous suggérons donc l'intégration de ces examens dans la pratique à Madagascar, afin d'éviter des erreurs diagnostiques, des récurrences, l'évolution rapide vers les complications. Les résultats des examens d'imagerie utilisés pour poser le diagnostic d'atteinte hépatobiliaire selon l'étude sont récapitulés dans le tableau XV.

TABLEAU XV : Moyens de diagnostic des lithiases biliaires et résultats

selon les études

Auteurs	Moyens diagnostic	Résultats	Année	Villes ou pays
Barrett E et al. [75]	ASP	15 LV sur 49 patients	1968	Miami
Perrine R et al. [74]	ASP /CHGO	5 LV sur 62 SS	1973	Arabie Saoudite
Ware RE et al. [9]	CHGO/Echo hép bil/CPRE	-3 lithiases de la VBP sur 8 -6 lithiases de la VBP au niveau de l'ampoule	1992	Caroline du Sud
Winter et al. [70]	écho	-41 LV isolées -17 boues biliaires dont 9 associées aux LV	1994	Etats-Unis
Diagne et al. [8]	écho	-6 LV isolées -3 boues biliaires dont 1 associée aux LV sur 106 SS	1999	Dakar
Dokekias et al. [61]	écho	-11 LV sur 107 patients	2001	Congo
Athanassiou et al. [78]	écho	19 LV sur 70 patients	2002	Grèce
Suell et al. [62]	écho	83 LV sur 146 SS	2004	Texas
Kabore et al. [77]	-écho -IRM	-7 sludge ou LV -1 lithiase de la VBP -3 cholangites sur 9 patients	2014	France
Nous même	-écho	17 LV sur 167 patients	2013-2014	Antananarivo

LV : lithiases vésiculaires ; **ASP** : radiographie de l'abdomen sans préparation ; **VBP** : voie biliaire principale ; **écho** : échographie abdominale ; **écho hép bil** : échographie hépatobiliaire ; **IRM** : imagerie par résonance magnétique ; **CHGO** : cholangiographie orale ; **CPRE** : cholangiopancréatographie rétrograde par voie endoscopique.

V. Aspect thérapeutique

V.1. Décision chirurgicale

Dans notre étude, les patients éligibles à une intervention chirurgicale étaient ceux avec lithiases vésiculaires symptomatiques associées ou non à une splénomégalie. Une patiente bien que symptomatique avait reculé devant la cholécystectomie bien après avoir fait la visite pré-anesthésique. On avait donc réalisé 8 cholécystectomies dont une associée à une splénectomie. Toutes nos cholécystectomies étaient faites par voie laparoscopique.

Le recours à la cholécystectomie en cas de lithiases vésiculaires chez le drépanocytaire fait encore l'objet de controverse entre les chirurgiens [10]. Ces divergences d'opinion dépendraient des expériences propres à chaque pays. Ceci se conçoit en raison des limites liées aux possibilités chirurgicales, transfusionnelles et/ou de la prise en charge médicale et pour des raisons économiques pour certaines équipes [10].

Certains préconisent donc une cholécystectomie à froid dès la découverte de la lithiase sans que le patient ne soit symptomatique [78, 8]. D'autres par contre rejoignent notre stratégie bien qu'elle soit source de complications plus fréquentes et plus lourdes chez le drépanocytaire [10, 79].

La voie d'abord préférentielle est la coelioscopie car elle est source de moins de complications post-opératoires chez le drépanocytaire, la plus redoutable étant le syndrome thoracique aigu [67, 10, 8, 79]. Malgré que cette dernière méthode ne soit pas encore pratiquée de façon courante à Madagascar, nous suggérons, la continuité d'une bonne prise en charge péri-opératoire en attendant la vulgarisation de cette méthode dans notre pratique. Les divergences en fonction des équipes chirurgicales sont notées dans le tableau XVI.

TABLEAU XVI : Décision chirurgicale en fonction des équipes

Auteurs	Choix chirurgiens	Interventions associées	Type de cholécystectomie
Suell et al.	cholécystectomie prophylactique et d'urgence	Splénectomie, appendicectomie, biopsie du foie	Laparotomie prédominante
Parez et al.	N Cholécystectomie prophylactique	Splénectomie	Coelioscopie prédominante
Russell et al.	E Cholécystectomie prophylactique	Aucune	Coelioscopie
Diarra et al.	B Cholécystectomie d'urgence	Aucune	Coelioscopie prédominante
Diagne et al.	I Cholécystectomie prophylactique	Splénectomie	Laparotomie prédominante
Nous même	Cholécystectomie d'urgence	Splénectomie	Laparotomie

V.2. Type de traitement effectué en cours d'hospitalisation

Dans notre série, 12 patients avaient été hospitalisés mais seulement 9 avaient été opérés. Les patients fébriles avaient été refroidi avant l'intervention par les antipyrétiques et les antalgiques. Etant donné que la majorité a été opérée, on avait retrouvé une prédominance de l'association d'un traitement médical à la chirurgie. Il en est ainsi pour presque toutes les études car hormis le traitement médical pré-opératoire, un autre arsenal est toujours institué en post-opératoire [79].

Nous suggérons ainsi afin de renforcer la prise en charge des patients drépanocytaires la collaboration entre hématologues, anesthésistes, chirurgiens viscérale et gastro entérologues afin d'élaborer un guide de prise en charge pré-, per- et post-opératoire des malades drépanocytaires.

V.3. Traitement institué en cours d'hospitalisation

Tous nos patients qui ont été opérés ont bénéficié d'un échange transfusionnel en pré-opératoire dans le but de diminuer le taux de GR falciformes et la viscosité sanguine. Certains auteurs avaient également décrit l'utilité de l'échange transfusionnel en pré-op et des thérapeutiques adjuvantes (oxygénothérapie, antalgiques, antibiotiques, hydratation) en post-opératoires. Il s'agit notamment de Suell *et al.* [62] et de Alonso *et al.* [65].

Dans le groupe des malades de Suell *et al.* , la majorité (30 sur 50) avait reçu une transfusion simple de culot globulaire et 3 n'avaient pas été transfusé (pas de complications post-opératoires chez ces derniers) [62]. Diagne I *et al.* par contre n'avaient réalisé aucune préparation particulière pour leur patient ayant subi une cholécystectomie par voie coelioscopique et le déroulement et les suites opératoires avaient été simples [8].

Quant à nos patients n'ayant pas subi d'intervention chirurgicale avec hépatomégalie, devant l'absence de cas de séquestration hépatique, nous n'avons pas effectué d'échange transfusionnel qui est recommandée dans ce cas dans la littérature [73].

V.4. Traitement de fond

Tous nos patients recevaient de l'acide folique. Bien que certains d'entre eux recevaient de l'hydroxyurée en traitement d'entretien, nous avons dénombré un plus grand nombre recevant de l'acide folique seule (N=17). L'acide folique, est prescrite de façon continue et à vie chez les drépanocytaires pour compenser les besoins secondaires à l'activité régénératrice intense de la moelle osseuse. La posologie variant selon plusieurs facteurs liés ou pas aux malades (âge, fréquence des crises...) [47].

L'hydroxyurée offre actuellement une meilleure efficacité thérapeutique en matière d'espacement des crises et de sévérité de la maladie [5, 38] mais, son coût élevé ainsi que la difficulté de s'en procurer à Madagascar expliquerait sa moindre utilisation chez nos malades. C'est dans ce même ordre d'idées que 29 des 107 drépanocytaires qui avaient fait l'objet d'une étude au Congo en 2001 recevaient de l'hydroxyurée [61] et ; 5 enfants parmi les 26 porteurs de lithiase vésiculaire qui étaient inclus dans l'étude de Parez N et al. recevaient ce médicament [10].

Ainsi, nous suggérons la mise à disposition de l'hydroxyurée à Madagascar afin de mieux prendre en charge les drépanocytaires ainsi que la subvention par l'Etat des bilans biologiques notamment l'électrophorèse des hémoglobines qui est un examen de choix pour vérifier l'efficacité du traitement.

V.5. Passé transfusionnel

La transfusion sanguine est une thérapeutique courante chez le sujet drépanocytaire et, est parfois utilisée sans indication véritable (les indications les plus habituelles étant les hémolyses sévères et les CVO graves [31]) en pratique quotidienne.

Dans notre série, 9 patients ont déjà été transfusés au moins 9 fois dans le passé. Ce chiffre est difficilement interprétable car dépend de l'espace de temps dans lequel ces poches ont été administrées et, ce détail n'a pas exactement été connu de nos malades au moment du suivi.

Diagne I *et al.* à travers leur étude réalisée à Dakar en 1999 supposaient que des transfusions sanguines fréquentes chez les malades avec les lithiases vésiculaires est le témoin d'une mauvaise tolérance de la drépanocytose [8].

V.6. Durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation chez les patients opérés est généralement en rapport avec la décision chirurgicale (cholécystectomie prophylactique ou d'urgence) et la voie d'abord utilisée. Dans notre série, parmi les 12 patients qui avaient été hospitalisés, 8 avaient subi une cholécystectomie d'urgence par voie laparoscopique. Neuf de ces 12 patients avaient séjourné à l'hôpital entre 5 à 30 jours avec une moyenne d'hospitalisation de 11 jours. Cet assez long séjour hospitalier pourrait s'expliquer par notre stratégie thérapeutique associant cholécystectomie d'urgence et laparoscopie. Cette assertion rejoint les résultats de :

- Suell *et al.* qui avaient une moyenne de 4,5 j d'hospitalisation dans le groupe de cholécystectomie programmée et de 7,2 j dans celui de cholécystectomie d'urgence [62].
- Parez N *et al.* qui avaient une moyenne de 6,25 jours dans le groupe de coelioscopie et de 10,2 jours dans le groupe de laparoscopie [10].

Dans notre série, nous n'avons pas pu avoir des informations sur les complications post-opératoires qui sont plus fréquentes et plus lourdes chez les drépanocytaires lorsqu'ils ont subi une cholécystectomie en urgence plutôt qu'à froid [10]. Mais des complications à type d'hémopéritoine, de pancréatite, ou de syndrome thoracique aigu auraient pu survenir. Diarra B *et al.* conseillent une durée d'hospitalisation post-opératoire supérieure à 3 jours car le syndrome thoracique aigu est typiquement détecté après le 2^{ème} ou le 3^{ème} jour post-opératoire [79].

Nous suggérons à nouveau le recours à la cholécystectomie prophylactique et par voie coelioscopique pour prévenir les complications mécaniques (enclavement cholédocien) ou infectieuses (cholangite et cholécystite aiguë) et celles liées à l'intervention chirurgicale; et surtout de meilleures informations dans les dossiers des malades en post-opératoires.

VI. Suivi

VI.1. Mode de sortie

Dans notre série, nous avons déploré un décès de la patiente avec hépatomegalie homogène, boue biliaire et lithiases vésiculaires en cours d'hospitalisation bien que la cholécystectomie avait été programmée. En post-opératoire par contre, aucun décès

n'avait été enregistré comme c'était le cas dans l'étude de Diarra B *et al.* [79]. Sept de nos patients ont été hospitalisés en réanimation chirurgicale et ont été renvoyés directement à domicile (principalement les 4 qui n'ont pas été opérés). Par contre Walker M *et al.* dans leur cohorte en Jamaïque en 2000 portant sur les calculs chez les drépanocytaires avaient dénombré beaucoup de décès (54 sur 315 homozygotes) en post- opératoire [67].

Le cas de décès que nous avons enregistré aurait probablement été lié à un retard de diagnostic vu qu'elle a été diagnostiquée au stade d'angiocholite. Pour pallier à cela, nous préconisons un dépistage systématique de la lithiase biliaire chez l'enfant drépanocytaire homozygote par une échographie abdominale semestrielle dès l'âge de 7 ans.

VI.2. Visites systématiques pendant le suivi

Pendant notre suivi, chaque patient aurait dû venir en consultation une fois tous les trois mois sans distinction d'âge d'où un total de deux visites pendant l'étude. Mais, seulement 11 patients ont pu respecter ce nombre de suivi. Diagne I *et al.* au cours de leur étude prévoient également une visite systématique pour chacun de leurs patients au moins une fois tous les trois mois [8]. Par contre dans l'étude de Walker M *et al.* le rythme de suivi était en fonction de l'âge à savoir [67] :

- Tous les mois pour les patients âgés de 6mois
- Tous les 2 mois pour ceux âgés de 6 à 12mois
- Tous les 3 mois pour ceux âgés de 5ans
- Tous les 6 mois pour ceux âgés de plus de 6ans

Nous n'avons pas pu réaliser un calendrier de visite en fonction de l'âge des patients parce que en plus des visites programmées pendant notre période de suivi, chaque patient (les enfants surtout) avait un médecin traitant. Les visites de suivi de notre étude auraient alors renforcé la prise en charge des patients. Nous suggérons ainsi une pérennisation du suivi des patients drépanocytaires dans le temps afin de détecter précocement les complications hépatobiliaires. Mais également des études avec des périodes de suivi plus longues.

Nous suggérons également la création d'une base des données pour tous les malades drépanocytaires qui permettront aux personnels soignants l'accès à leurs

dossiers médicaux complets, peu importe leurs lieux d'hospitalisation. De même que les comptes-rendus des visites chez le médecin traitant. Tout ceci dans le but d'optimiser la prise en charge.

Les deux examens clés utilisés au moment de notre suivi ont été l'échographie abdominale et le bilan hépatique. Parez N *et al.* dans leur suivi rajoutaient l'examen clinique. Ils ont ainsi enregistré 4 enfants chez qui ils avaient diagnostiqué des lithiases vésiculaires à l'échographie, qui n'avaient pas été opérés et qui avaient développé une colique hépatique dans un délai variant de un mois et demi à deux ans et demi après le diagnostic [10].

VI.3. Résultats des échographies abdominales de contrôle

Pendant notre suivi, nos patients auraient dû bénéficier d'une échographie abdominale tous les trois mois mais seulement cinq avaient pu atteindre ce quota par faute de disponibilité.

Nous n'avons pas constaté de changement dans le nombre de patients avec hépatomégalie homogène étant donné que la patiente décédée qui n'avait pas bénéficié des visites de suivi était porteuse d'hépatomégalie homogène. Le seul cas d'hépatomégalie hétérogène était associé à une persistance de l'exagération de l'ictère en période postopératoire (environ 24 mois après la cholécystectomie). Cette persistance de l'ictère pourrait être multifactorielle dans la mesure où il est particulièrement difficile de relier les symptômes aux pathologies biliaires ou de démontrer le soulagement des symptômes en post-cholécystectomie chez les drépanocytaires homozygotes [75].

D'ailleurs, la littérature reporte seulement trois cas de drépanocytose avec lithiases vésiculaires qui associent les conditions pathologiques de la vésicule biliaire avec l'état postopératoire [75]. Nous avons néanmoins suspecté chez notre patiente une cirrhose du foie à l'échographie abdominale. Aussi elle ne présentait pas d'autres signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire. Mais, la ponction biopsie hépatique n'ayant pas été réalisée, nous n'avons pas pu jusqu'à la fin de notre suivi poser aisément ce diagnostic.

Nous suggérons donc, la discussion de la pratique d'une ponction biopsie hépatique devant toute suspicion de cirrhose. De même que le recours à d'autres méthodes plus performantes d'analyse des voies biliaires.

Parmi les 9 patients porteurs de lithiases vésiculaires qui n'ont pas été opérés, l'échographie abdominale n'avait objectivé de lithiase vésiculaire que chez 5 patients durant le suivi. Ceci pourrait s'expliquer par une dissolution spontanée des calculs ou un résultat échographique douteux vu que c'est un examen « opérateur dépendant ».

Nous suggérons encore le recours à d'autres examens plus performants et plus sensibles pour visualiser les voies biliaires (cholécystographie orale ; CPRE ; cholangiographie transhépatique per cutanée). Mais également, nous suggérons que le suivi échographique des patients drépanocytaires puisse être effectué dans un même centre d'imagerie et si possible par un même échographiste.

VI.4. Bilan hépatique de contrôle

Dans notre série, seulement douze patients ont pu bénéficier d'un contrôle de la fonction hépatique. Et, dans l'ensemble nous avons noté une amélioration de la fonction hépatique quelque soit le type d'atteinte.

Pour la patiente avec ictère persistant (2^{ème} sur les graphiques), nous avons eu comme résultats de contrôle :

- Une élévation de la bilirubine totale et de la bilirubine non conjuguée
- Des taux normaux des transaminases (comme au départ)
- Des taux de GGT et des PAL normales (comme au départ)

Cette aggravation du taux de bilirubine non conjuguée serait en relation avec la persistance de l'hémolyse massive.

Ces résultats à environ 2 ans postopératoire pourraient être également liés à une autre cause d'obstruction des voies biliaires qui devrait être explorée minutieusement ou une atteinte hépatique.

Etant donné que les résultats du bilan hépatique ne sont pas des examens de certitude pour confirmer l'atteinte hépatobiliaire chez le drépanocytaire, plusieurs études se sont basées sur les résultats d'imagerie pour apprécier l'évolution de leurs patients [9, 74, 75].

Chandrakar S *et al.* avaient néanmoins rapportés que dans une étude américaine portant sur les hépatopathies chez le drépanocytaire, 32 sur 100 patients avaient une fonction hépatique anormale sur 5 ans d'évolution [73].

CONCLUSION

Conclusion

L'espérance de vie des drépanocytaires s'est beaucoup améliorée dans le monde grâce aux progrès réalisés dans le diagnostic néonatal, le suivi précoce, la prévention et la prise en charge des complications [7, 64].

Nous avons réalisé une étude rétrospective, descriptive sur une période de deux ans avec suivi de chaque cas qui s'est fait de façon prospective. L'objectif principal était de décrire les cas de complications hépatobiliaires chez les drépanocytaires à la LCDM Antananarivo et, les objectifs secondaires de décrire les aspects épidémiocliniques et la prise en charge thérapeutique des complications hépatobiliaires puis, de montrer la place de la cholécystectomie devant les lithiases vésiculaires dans cette population d'étude.

Les lithiases vésiculaires étaient l'atteinte la plus fréquente dans notre série. Elles se manifestaient cliniquement par l'exagération de l'ictère et l'hépatomégalie chez la majorité de nos patients. Douze patients avaient nécessité une hospitalisation mais seulement huit avaient bénéficié d'une cholécystectomie car lors de notre étude, c'est la cholécystectomie d'urgence et par voie laparoscopique qui était réalisée. Nous avons déploré un décès parmi ces patients hospitalisés. Nous avons suspecté un cas de cirrhose chez un de nos patients au vu des résultats de l'échographie abdominale de contrôle.

A l'issue de notre étude, nous nous permettons d'encourager les praticiens à discuter le recours à une cholécystectomie dès le diagnostic de lithiases vésiculaires chez le drépanocytaire ; le recours à une ponction biopsie du foie en cas de suspicion de cirrhose et la vulgarisation de la cholécystectomie par voie coelioscopique. Nous encourageons également la prise en charge pluridisciplinaire des drépanocytaires impliquant les hématologues, les réanimateurs, les chirurgiens et les hépatologues. Nous interpellons enfin l'état pour la subvention des appareils pour l'exploration minutieuse des voies biliaires.

Les limites de validité de notre étude reposent sur la faible taille de l'échantillon qui est non représentatif pour les drépanocytaires malgaches et sur la courte période de suivi. Pour remédier à cela, nous préconisons que d'autres études similaires soient réalisées mais s'étendant sur plusieurs villes de l'île et avec une plus longue période de suivi.

REFERENCES

REFERENCES

1. **Organisation Internationale de lutte contre la drépanocytose.** 19 juin- Journée de sensibilisation mondiale à la drépanocytose [En ligne]. 2012 juin [consulté le 31/05 /15]; [2 pages]. Consultable à l'URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/603903>.
2. **Organisation Internationale de Lutte contre la Drépanocytose.** Drépanocytose [En ligne]. 2014 avril. Consultable à l'URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/603903>.
3. **Andriambololoniaina H, Randriamboavonjy R, Razafinimanana M, Pascale J, Damasy M, Andry R, et al.** Implementation de l'application openMRS pour le réseau de lutte contre la drepanocytose à Madagascar : Un modèle de contribution scientifique pour des enquêtes nationales dans les pays francophones en voie de développement. HAL. 2014 novembre ; 1-7. consultable à l'URL : <http://hal-auf.archives-ouvertes.fr/hal-01082101>.
4. **Arnal C, Girot R.** Drépanocytose chez l'adulte. EMC hématologie 2002 : 1-15 [article 13-006-D-16].
5. **Wajcman H.** Diagnostic et dépistage de la drépanocytose. Rev Prat 2004 ; (54): 1544-6.
6. **Godeau B.** Prise en charge des syndromes drépanocytaires majeurs. Le point de vue de l'interniste. Bull Soc Pathol Exot. 2001 ; 94(2) : 90-1.

7. **Elion J.** 4^{ème} symposium international du Réseau d'étude de la drépanocytose en Afrique Centrale ; 13-15 juin 2013 ; Yaoundé. Yaoundé : Réseau d'étude de la drépanocytose en Afrique Centrale ; 2013.
8. **Diagne I, Badiane M, Moreira C, Signate-Sy H, Ndiaye O, Lopez-Sall et al.** Lithiase biliaire et drépanocytose homozygote en pédiatrie à Dakar (Sénégal). Arch Pédiatr.1999 ; 6 : 1286-92.
9. **Ware RE, Schultz H, Filston C, Kinney R.** Diagnosis and management of common bile duct stones in patients with sickle hemoglobinopathies. J Ped Surg. 1992; 27(5): 572-5, DOI: 0022-3468/92/2705-0009\$03.00/0.
10. **Parez N, Quinet B, Batut S, Grimprel E, Larroquet M, Audry G et al.** Lithiase biliaire chez l'enfant drépanocytaire : expérience d'un hôpital pédiatrique parisien. Arch Pédiatr 2001 ; 8 ; 1045-9, DOI: S0929693X01005814/FLA.
11. **Cisse R, Sano D, Traore A, Chateil JF, Sawadogo A, Sanou A et al.** Apport de l'imagerie médicale dans les manifestations viscérales de la drépanocytose chez l'enfant. Méd Afr Noire 1998 ; 45(4) : 227-30.
12. **Delphin L.** Aspects épidémiologique, clinique et thérapeutique du paludisme chez l'enfant drépanocytaire au CHU Toamasina [Thèse]. Médecine humaine : Antananarivo ; 2012. 91p.
13. **Ferster A, Kentos A, Bradstreet C, Vertongen F, Gulbis B.** Drépanocytose: diagnostic et paramètres biologiques. FMC 2005; 18:228-9.

14. **Encyclopédie Orphanet Grand Public.** La drépanocytose Anémie falciforme Anémie à hématies falciformes. Mars 2011. Consultable à l'URL : www.orpha.net/data/patho/pub/fr/Drepanocytose-FRfrpub125v01.pdf/mars2011.
15. **Tshilolo L.** Les complications habituelles de la drépanocytose chez l'enfant en Afrique. Devetsanté. 2006 décembre ; 182.
16. **Le daily.** 19 juin : une journée consacrée à la drépanocytose. [En ligne] 2014 juin. Consultable à l'URL : <http://ledaily.mg/19-juin-journee-consacree-la-drepa/>.
17. **Tchamago C.** Dépistage néonatal de la drépanocytose au Sénégal : étude préliminaire au sein de deux maternités de Dakar [Thèse]. Médecine Humaine : Dakar ; 2006.
18. **Organisation Mondiale de la Santé.** Drépanocytose. WHA59/A59_9.24 avril 2006.
Disponible à [http:// :apps.who.int/gb/archive/pdf-files/WHA59/A59_9-fr. pdf](http://apps.who.int/gb/archive/pdf-files/WHA59/A59_9-fr.pdf).
19. **Gernet S.** Perception et représentations de la drépanocytose : Enquête auprès de 26 familles suivies au CHU de bordeaux [Thèse]. Médecine Humaine : Bordeaux ; 2010. 123p.
20. **World Health Organisation.** Genes and human disease. WHO; janvier 2015.
disponible à l'URL: http://www.who.int/genomics/public/genetic_diseases/en/index2.html.

21. **Bilan Moral LCDMF 2013 en faveur du programme SOLIMAD pour la politique nationale de lutte contre la drépanocytose à Madagascar.**
Disponible à l'URL:http://www.drepa-m/car.org/pdf/bilan_moral_2013.pdf.
22. **Herrick JB.** Peculiar elongated and sickle-shaped red corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med.* 1910; 6: 517-21.
23. **Emmel VE.** A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with sickle shaped red blood corpuscles. *Arch Intern Med.* 1917; 20: 586-98.
24. **Hahn EV, Gillepsie EB.** Sickle cell anemia report of a case greatly improved by splenectomy. Experimental study of sickle cell formation. *Arch Intern Med.* 1927; 39: 233-54.
25. **Nell J.** The inheritance of sickle cell anemia. *Science.* 1949; 110: 64.
26. **Pauling L, Itano H, Singer S, Wells I.** Sickle cell anemia: a molecular disease. *Science.* 1949; 110: 543-8.
27. **Ingram V.** Abnormal human haemoglobins. The chemical difference between normal and sickle cell haemoglobins. *Biochim Biophys Acta.* 1959; 36: 402-11.
28. **Dhondt J-L, Farriaux J.** La fabuleuse histoire du dépistage neonatal. *Ann Biol Clin.* 2000; 58: 267-76.

29. **Kan Y.** Prenatal diagnosis of haemoglobin disorders. *Prog Hemat.* 1977; 10: 91-104.
30. **Kan Y, Golbus M, Trecartin R.** Prenatal diagnosis of sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 1976; 294: 1039-40.
31. **Galacteros F, Beuzard Y.** Thalasseemies et hemoglobines anormales. *Hématologie de Bernard Dreyfus.* 3ème édition. Paris : Flammarion medicine-sciences; 1992: 359-93.
32. **Tchernia G.** La longue histoire de la drépanocytose. *Rev Prat.* 2004; 54: 1618-21.
33. **Silbernagl S, Lang F.** Atlas de poche de physiopathologie. Paris : Flammarion ; 2000.
34. **Labie D, Elion J.** Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. *EMC Hématologie* 2005 : 1-15 [article 13-000-S-10].
35. **Galacteros F.** Bases physiopathologiques de la drepanocytose, prise en charge et actualités thérapeutiques. *Bull Soc Pathol Exot.* 2001; 94; 2: 77-9.
36. **David C, Thomas N, Mark T.** Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; 11 (12)376: 2018-31. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61029-X.

37. **Bunn H.** Sickle hemoglobin and other hemoglobin mutants. In: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus P, Varmus H, dir. The molecular basis of blood diseases. 2nd ed. Philadelphia : saunders; 1994 : 207-56.

38. **Bégué P, Castello-Herbreteau B.** La drépanocytose : de l'enfant à l'adolescent. Prise en charge en 2001. Bull Soc Pathol Exot. 2001 décembre ; 2314 : 85-9.

39. **Ferster A, Kentos A, Bradstreet C, Vertongen F, Gulbis B.** Clinique de la drépanocytose. J Eur. 2005 ; 18 : 230-3.

40. **Godeau B, Noel V, Habibi A, Schaeffer A, Bachir D, Galacteros F.** La drépanocytose chez l'adulte : quelles urgences pour l'interniste ? Rev Med Int. 2001 ; 22 : 440-51.

41. **Habibi A, Godeau B, Galacteros F.** Drépanocytose et réanimation. J Réa Urg. 2007 ; 16: 310-7, DOI : 10.1016/j.reaurg.2007.05.18.

42. **Wajcman H, Galacteros F.** Drépanocytose : laboratoire et étude de l'hémoglobine. Soc Pathol Exot. 2000 décembre ; 2300 : 80-4.

43. **De Montalembert M.** Drépanocytose et période néonatale. J Gynecol Obst et Biol Reprod. 2004 ; 33 : 12-4.

44. **De Montalembert M.** Drépanocytose et période néonatale. J Gynecol Obst et Biol Reprod. 2004 ; 33 : 12-4.

45. **Diop S, Koffi G, N'Dahtz E, Allangba O, Aka Adjo M, Sanogo I et al.** Profil infectieux chez le drépanocytaire. *Rev Med Int.* 1997 juillet ; 1832.
46. **De Montalembert M.** Transfusion des patients atteints d'hémoglobinopathies. *Transfus Clin Biol.* 2000 ; 7 : 553-8.
47. **Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV et al.** 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.
48. **Steinberg MH, Barton F, Castro O, Ramirez G, Bellevue R, Terrin M et al.** Multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia. Hydroxyurea is associated with reduced mortality in adults with sickle cell anemia. *Blood.* 2000; 96: 485a.
49. **Gosling JA, Harris PF, Whitmore I, Willan P.** Anatomie humaine Atlas en couleurs. Bruxelles : de Boeck ; 2003.
50. **Ciaccio O, Castaing D.** Le foie et les voies biliaires: Anatomie. Centre hépatobiliaire Paul Brousse [En ligne]. 2015 mars [consulté le 24/03/2015] ; 1(1) : [1page]. Consultable à l'URL : <http://centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>.
51. **Ader J-L, Carré F, Dinh-Xuan, Duclos M, Kubis N, Mercier J, et al.** Abrégés de physiologie. Cedex : Masson ; 2006.

52. **Silbernagl S, Despopoulos A.** Atlas de poche de physiologie. Paris : Flammarion ; 2008.
53. **National Institute of health.** Management and therapy of sickle cell disease. United States: NIH; 1995.
54. **Haute autorité de la santé.** Syndromes drépanocytaires majeurs de l'enfant et de l'adolescent. Saint-Denis: HAS; 2010.
55. **Haute autorité de la santé.** Prise en charge de la drépanocytose chez l'enfant et l'adolescent. Recommandations destinées aux médecins. Saint-Denis : HAS ; 2005.
56. **Ebert C, Nagar M, Hagspiel D.** Gastrointestinal and hepatic complications of sickle cell disease. Clin Gastro Hep. 2010; 8: 483-9, DOI: 10.1016/j.cgh.2010.02.016.
57. **Banerjee S, Owen C, Chopra s.** Sickle cell hepatopathy. J Hep. 2001; 33(5): 1021-8, DOI: 10.1053/jhep.2001.24114.
58. **Abdulrahman S, Faisal M, Abdulmohsen A.** The role of laparoscopic cholecystectomy in the management of acute cholecystitis in patients with sickle cell disease. Am J Surg. 2002; 183: 668-72.
59. **Werlin SL, Scott JP.** Is biliary sludgge a stone-in-waiting? J Pediatr. 1996; 129: 321-2.

60. **Dokekias E.** Etude analytique des facteurs d'aggravation de la maladie drépanocytaire au Congo. *Méd Afr Noire.* 1996 ; 43(5) : 279-85.
61. **Dokekias E, Nzingoula S.** Profil du sujet drépanocytaire homozygote après l'âge de 30 ans. *Méd Afr Noire.* 2001 ; 48(10) : 412-18.
62. **Suell M, Horton M, Dishop K, Mahoney H, Olutoye O, Mueller B et al.** Outcomes for children with gallbladder abnormalities and sickle cell disease. *J Pediatr.* 2004; 617-21, DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.06.071.
63. **Bauer W, Moore W, Hutchins M.** **The liver in sickle cell disease.** A clinicopathologic study of 70 patients. *Am J Med.* 1980; 69: 833-7.
64. **Tolo-Diébkilé A, Koffi G, Nanho D, Sawadogo D, Kouakou B, Siransy-Bogui L et al.** Drépanocytose homozygote chez l'adulte ivoirien de plus de 21 ans. *Cahiers santé vol. 2010 ; 20 (2) : 63-7, DOI : 10.1684/san.2010.0184.*
65. **Alonso H.** Gallbladder abnormalities in children with sickle cell disease: management with laparoscopic cholecystectomy. *J Pediatr.* 2004; 145: 580-1, DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.08.041.
66. **Sarnaik S, Slovis L, Corbett P, Emami A, Whitten F.** Incidence of cholelithiasis in sickle cell anemia using the ultrasonic gray-scale technique. *J Pediatr.* 1980; 96(6): 1005-8, DOI: 0022-3476/80/061005+04\$00.40/0.

67. **Walker M, Hambleton R, Serjeant GR.** Gallstones in sickle cell disease: observations from the Jamaican cohort study. *J Pediatr.* 2000; 136(1): 80-5, DOI: 0022-3476/2000/\$1200+0.
68. **Menard D.** Fréquence et distribution de la drépanocytose à Madagascar: Hémoglobinopathie impliquée dans l'épidémiologie du paludisme. www.drepavie.org / Livret madagascar.2008 :27.
69. **Rakoto Alson S, Ralaiarimanana LFE, Befinoana, Soamaina S, Rakoto Alson AO, Ralison G.** Atteintes parodontales chez les drépanocytaires à Madagascar. *Rev Odonto Malg.* 2011 ; 2 : 42-50, DOI : 2220-069x2011.
70. **Winter SS, Kinney TR, Ware RE.** Gallbladder sludge in children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 1994; 125: 747-9.
71. **Bégué P, Assimadi K.** Diagnostic de la drépanocytose et de ses complications. In : Bégué P, dir. *La maladie drépanocytaire.* Paris : Sandoz ; 1984.p. 78-96.
72. **Ballas k.** Sickle cell disease: clinical management. *Baillière's Clin Haemat.* 1998; 11(1): 185-214, DOI: 0950-3536/98/010185+30 \$12.00/00.
73. **Chandrakar S, Singh D.** Sickle cell hepatopathy. *Apo Med.* 2010; 7(4): 282-5.
74. **Perrine R.** Cholelithiasis in sickle cell anemia in Caucasian population. *Am J Med.* 1973; 54: 327-32.

75. **Barrett-Connor E.** Cholelithiasis in sickle cell anemia. *Am J Med.* 1968; 45: 889-98.
76. **Webb DKH, Darby JS, Dunn DT, Terry SI, Serjeant GR.** Gallstones in jamaican children with homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child.* 1989; 64: 693-6.
77. **Kabore P, Rondeau-Lutz M, Rakotoarivelo H-N, Natarajan-Ame S, Groza M, Martinez C et al.** Atteintes hépatobiliaires au cours des crises vaso-occlusives drépanocytaires, à propos de 63 épisodes. *Rev Med.* 2014, <http://dx.doi.org/10.106/j.revmed.2014.03.053>.
78. **Athanassiou-Metaxa, Tsatra I, Koussi A.** Lithiase biliaire chez les patients drépanocytaires. L'expérience grecque. *Arch Pédiatr.* 2002 ; 8 : 878, DOI : S0929693X02000143/COR.
79. **Diarra B, Roudié J, Coulibaly A, Somian F, Kanga-Miessan J-B, Franco D et al.** Cholecystectomy in sickle cell disease patients: is there more acute chest syndrome laparoscopy? A case controlled study. *Inter J Surg.* 2008; 6: 220-3, DOI: 10.1016/j-ij-su.2008.03.009.

ANNEXES

ANNEXES

ANNEXE I : Prise en charge de la douleur intense lors des crises vaso occlusives drépanocytaires sévères

option traitement par morphine orale

(difficultés de surveillance, pas d'habitude de la morphine intraveineuse (IV), malade imperfusable, urgences « débordées »).

PRESCRIPTION INITIALE AUX URGENCES

On peut « sauter » l'étape nalbuphine et aller directement à la morphine orale pour les enfants très douloureux d'emblée

ÉVALUATION APRÈS 30 à 60 MIN

Surveiller la sédation et la fréquence respiratoire

1) **MEOPA** : inhalation possible dès l'arrivée pour un soulagement initial et pour la pose d'une voie veineuse

2) **nalbuphine (Nubain®)** 0,4 à 0,5 mg/kg intrarectal, ou 0,2 à 0,3 mg/kg IVL[§]

- systématique si crise osseuse
- après accord du médecin si douleur thoracique ou abdominale

SUCCÈS : enfant soulagé :
EVA ≤ 4 /10
ou échelle de visages ≤ 4/10
ou OPS ≤ 3/8
ou EDIN ≤ 8/15
ou DEGR ≤ 16/40

ÉCHEC : enfant non soulagé
EVA > 4 ou 5 /10
ou échelle de visages > 4/10
ou OPS > 3/8
ou EDIN > 8/15
ou DEGR > 16/40

Poursuivre nalbuphine IV discontinuée 0,2 à 0,3 mg/kg/4 h
ou nalbuphine IV continue 1,5 mg/kg/24 h

Sous saturomètre de préférence
dose de charge **MORPHINE** orale : 0,4 à 0,5 mg/kg sans dépasser 20 mg

- soit élixir,
- soit sulfate de morphine : Actiskenan® (gélules à 5 ou 10 mg) ou Sévredol® (comprimés à 10 ou 20 mg)

titration : 0,2 à 0,4 mg/kg morphine orale toutes les 30 minutes jusqu'au « soulagement » sauf si sédation excessive

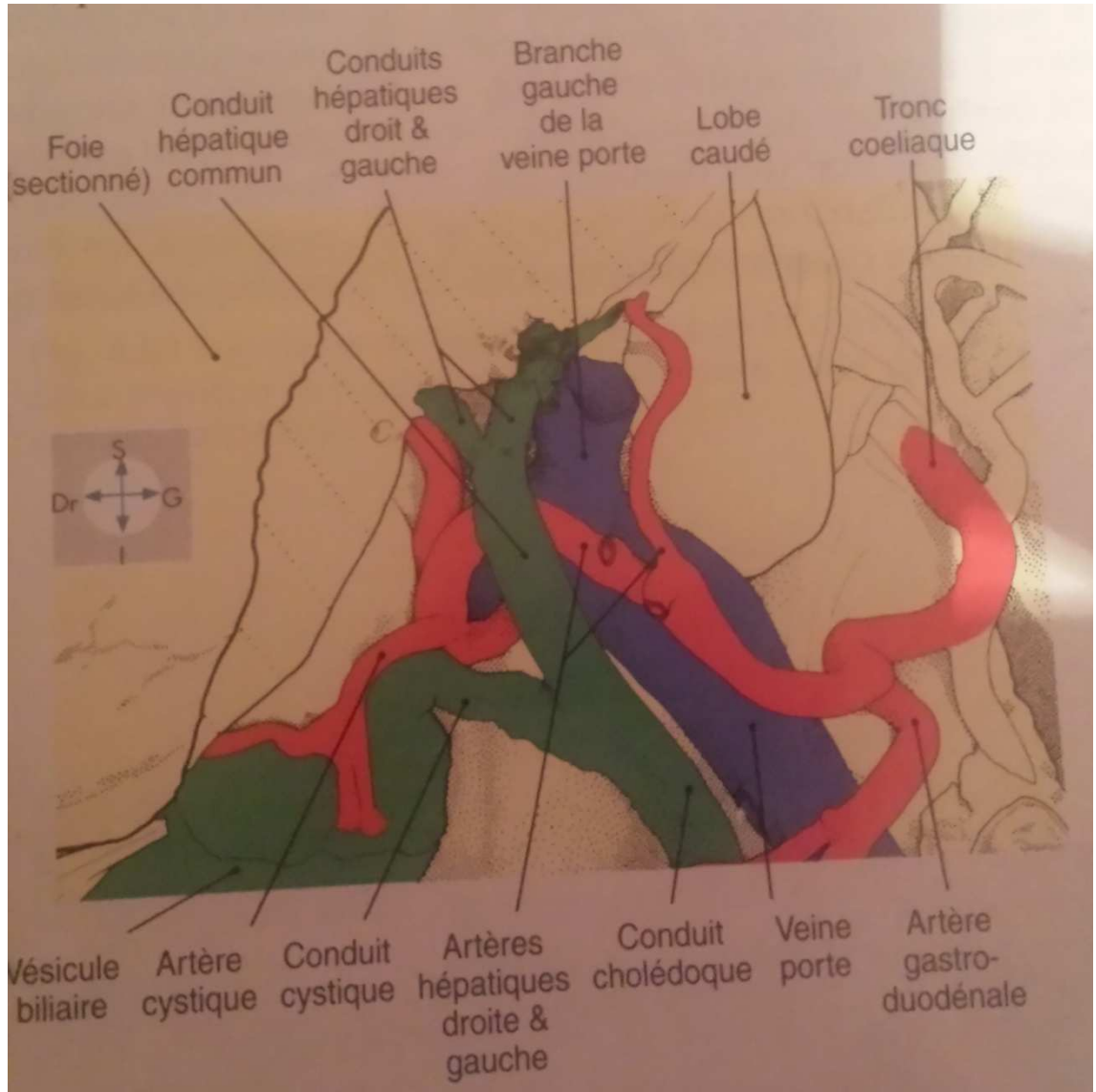
puis **MORPHINE** orale : **2 à 5 mg/kg/24 h**
par exemple 1,5 mg/kg/12 h de sulfate de morphine LP (Skénan®) avec interdoses : 0,2 à 0,3 mg/kg, toutes les 2 à 4 heures si enfant non soulagé

Associer :

- **paracétamol** IV ou oral : 15 mg/kg/ toutes les 6 heures, sans dépasser 60 mg/kg
- **AINS* IV** : kétoprofène (Profénid®) 1 mg/kg en intraveineuse lente (IVL) ou **AINS* oral** (par exemple, ibuprofène 10 mg/kg/ 8 heures)

*anti-inflammatoire non stéroïdien

ANNEXE II : Hile du foie avec les conduits hépatique droit, gauche et commun et de la branche cystique de l'artère hépatique droite



ANNEXE III : FICHE D'ENQUETE

I. Paramètres épidémiologiques			
Nom (s) :	Prénom (s) :		
Sexe :	M	F.....	Age
Origine			
Hospitalisation :	Non	Oui.....	Motif
d'hospitalisation.....			
Année d'hospitalisation :.....			
II. Paramètres cliniques			
Paramètres :	température :	Non	Oui.....
Signes cliniques :			
vomissements....		douleur de l'hypochondre droit....	
douleur aux autres quadrants de l'abdomen....		exagération de l'ictère....	
subictère.....		pâleur cutanéomuqueuse.....	
Splénomégalie.....		hépatomégalie....	
III. Paramètres paracliniques			
1. Biologie :			
<input type="checkbox"/> Numération formule sanguine : hémoglobine..... hématocrite..... globule rouge..... plaquettes.....			
<input type="checkbox"/> CRP :.....			
<input type="checkbox"/> Ferritinémie :.....			
<input type="checkbox"/> Lactico-déshydrogénase :.....			

- Bilan hépatique : bilirubine totale..... bilirubine conjuguée....
 bilirubine non conjuguée..... ASAT ALAT..... GGT....
 PAL.....TP..... albuminémie.....
- Antigène Hbs.....
- Anticorps anti Hbc

2. Echographie abdominale

- Lithiases vésiculaires : unique.... Multiples....
- Boue biliaire hépatomégalie.....
- Autres, lesquels.....

3. Anatomo-pathologie :

- Oui, résultats obtenus
- Non

IV. Traitement

1. Durée d'hospitalisation :.....

- 2. Service d'hospitalisation :.....** Réanimation chirurgicale
 Chirurgie viscérale

- 3. Mode de sortie :** Directe Transfert Décès Evadés

4. Passé transfusionnel :

- Oui, combien de fois....
- Non

- 5. Traitement de fond :** Acide folique Hydroxyurée Autres lesquels

6. Traitements reçus en hospitalisation

Médical : Echange transfusionnel, quand :.....

Antibiotiques Antalgiques Hydratation Transfusion sanguine simple
 Anti-inflammatoires Antihémorragiques Anticoagulants

Chirurgical :

- Cholécystectomie

Cholécystectomie plus splénectomie

V. SUIVI

1. Nombre de visites : une deux

2. Bilan hépatique : bilirubine totale.....

3. Echographie abdominale

Normale Autres

Lithiases vésiculaires

Hépatomégalie

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un honoraire au-dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage illicite d'honoraires.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE

Le Directeur de Thèse

Signé : Professeur RAKOTO ALSON Aimée Olivat

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : Professeur ANDRIAMANARIVO Mamy Lalatiana

Name and surname: TEMATIO Djouka Marlyse Florette

**Thesis title: "HEPATOBIILIARY DAMAGE ASSOCIATED WITH
SICKLE CELL DISEASE, CASELOAD OF 23 CASES"**

Section: Hematology

Number of pages: 92

Number of tables: 17

Number of figures: 19

Number of references: 79

Number of annexes: 03

ABSTRACT

Introduction: Hepatobiliary complications, mainly gallbladder stones are fairly common in sickle cell patients in Africa. Using cholecystectomy which is still subject to controversy in the world motivates this study whose main objective is to describe cases of hepatobiliary complications to the Non Governmental Organization Fight Against Sickle Cell Disease in Madagascar section Antananarivo.

Methods: This is a two years descriptive and retrospective study. Then the follow-up on the twenty-three selected cases was performed prospectively over a period of four months.

Results: The sex ratio in our caseload was 0.53 with an average age of 19.13 years. Seventeen patients had gallstones but only eight had received emergency laparoscopic cholecystectomy. Only one patient had presented a persistent exaggeration of jaundice after surgery.

Conclusion: Prophylactic laparoscopic cholecystectomy is the "gold standard" to cholelithiasis in sickle cell patients.

Keywords: Cholecystectomy; coelioscopy; gallbladder stones; laparoscopy;

Liver damage; sickle cell disease.

Director of thesis: Professor RAKOTO ALSON Aimée Olivat

Reporter of thesis: Doctor NIRY MANANTSOA Stéphania

Author's address: Bp lot IIF3Z terAntsahameva- Antananarivo Madagascar

Noms et prénoms : TEMATIO DJOUKA Marlyse Florette

Titre de la thèse : « LES ATTEINTES HEPATOBILIAIRES ASSOCIEES

A LA DREPANOCYTOSE: SERIE DE 23 CAS»

Rubrique : Hématologie

Nombre de pages : 92

Nombre de tableaux : 17

Nombre de figures : 19

Nombre de références bibliographiques : 79

Nombre d'annexes : 03

RESUME

Introduction : Les complications hépatobiliaires, principalement les lithiases vésiculaires sont assez fréquentes chez le drépanocytaire en Afrique. Le recours à la cholécystectomie qui fait encore l'objet de controverse dans le monde motive cette étude dont l'objectif principal est de décrire les cas de complications hépatobiliaires à l'Organisation Non Gouvernementale Lutte Contre la Drépanocytose à Madagascar section Antananarivo.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive réalisée sur deux années. Puis le suivi des 23 cas retenus a été effectué de façon prospective sur quatre mois.

Résultats : Le sex-ratio dans notre série était de 0,53 avec une moyenne d'âge de 19,13 ans. Dix sept patients étaient porteurs de lithiases vésiculaires mais seulement huit avaient bénéficié d'une cholécystectomie en urgence par voie laparoscopique. Une seule patiente avait présenté une persistance de l'exagération de l'ictère en postopératoire.

Conclusion : La cholécystectomie prophylactique et par voie coelioscopique est le « gold standard » devant une lithiase biliaire chez le drépanocytaire.

Mots clés : Atteinte hépatique ; cholécystectomie; coelioscopie ; drépanocytose ;

Laparoscopie ; lithiases vésiculaires

Directeur de thèse : Professeur RAKOTO ALSON Aimée Olivat

Rapporteur de thèse : Docteur NIRY MANANTSOA Stéphania

Adresse de l'auteur : Lot IIF3Z ter Bp Antsahameva- Antananarivo Madagascar