



HAL
open science

Prévalence et facteurs de risque de surdité neurosensorielle chez les sujets drépanocytaires : étude transversale au CHU de la Guadeloupe

Alexandre Lebret

► **To cite this version:**

Alexandre Lebret. Prévalence et facteurs de risque de surdité neurosensorielle chez les sujets drépanocytaires : étude transversale au CHU de la Guadeloupe. *Organes des sens.* 2020. dumas-03600756

HAL Id: dumas-03600756

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03600756v1>

Submitted on 7 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES

2020

FACULTE DE MEDECINE

HYACINTHE BASTARAUD

N° 2020ANTI0525

**PREVALENCE ET FACTEURS PREDICTIFS
DE LA SURDITE NEUROSENSORIELLE
CHEZ LES PATIENTS DREPANOCYTAIRES**

Etude transversale au CHU de la Guadeloupe

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la
Faculté de Médecine des Antilles Hyacinthe BASTARAUD
et examinée par les Enseignants de ladite Faculté

Le lundi 26 octobre 2020

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Alexandre LEBRET

Examineurs de la thèse : Madame Suzy DUFLO, Professeur des Universités, Président du Jury
Monsieur Eric TRUY, Professeur des Universités
Madame Laurence BERAL, Maître de Conférence des Universités
Monsieur Emmanuel NALLET, Docteur en Médecine
Directrice de thèse : Madame Maryse ETIENNE-JULAN, Docteur en Médecine

UNIVERSITE DES ANTILLES



FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

Président de l'Université : Eustase JANKY
 Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO
 Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Christophe DELIGNY

NEVIERE Rémi

Physiologie

CHU de MARTINIQUE

Tel :

Pascal BLANCHET

Chirurgie Urologique

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87

André-Pierre UZEL

Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44

Pierre COUPPIE

Dermatologie

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83

Thierry DAVID

Ophthalmologie

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51

Suzy DUFLO

ORL – Chirurgie Cervico-Faciale

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 93 46 16

Eustase JANKY

Gynécologie-Obstétrique

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88

DE BANDT Michel

Rhumatologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44

François ROQUES

Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean ROUDIE

Chirurgie Digestive

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 21 01

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie Orthopédique CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 28
André CABIE -	Maladies infectieuses et tropicales CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE -	Neurologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 24 11
Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénéréologie Hygiène hospitalière CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
Maryvonne DUEYMES-BODENES -	Immunologie CH de CAYENNE Tel : 05 96 55 24 24
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 44
Mathieu NACHER -	Epidémiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Michel CARLES	Anesthésie-Réanimation CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES Tel : 05 90 89 17 74
Magalie DEMAR-PIERRE	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de MARTINIQUE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale Cabinet libéral au Gosier
MEJDOUBI Mehdi	Radiologie et Imagerie CHU de MARTINIQUE Tel :
VENISSAC Nicolas -	Chirurgie Thoracique Et cardiovasculaire CHU de MARTINIQUE Tel :

DJOSSOU Félix

Maladies Infectieuses Et tropicales

CH de CAYENNE

Tél :

Christophe DELIGNY

Gériatrie et biologie du vieillissement

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 55

Narcisse ELENGA

Pédiatrie

CH de CAYENNE

Tel :

Karim FARID

Médecine Nucléaire

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 24 61

Moustapha DRAME

**Epidémiologie Economie de la Santé
et Prévention**

CHU de MARTINIQUE

TABUE TEGUO Maturin

**Médecine interne : Gériatrie et biologie
du vieillissement**

CHU de GUADELOUPE

Tel :

CORDEL-WATTIER Nadège

Dermato -Vénérologie

CHU de GUADELOUPE

ROGER Pierre-Marie

Maladies Infectieuses, Maladies Tropicales

CHU de GUADELOUPE

MERLE Harold

Ophthalmologie

CHU de MARTINIQUE

Professeur des Universités Associé

Franciane GANE-TROPLENT

Médecine générale

Cabinet libéral les Abymes

Tel : 05 90 20 39 37

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Jocelyn INAMO

Cardiologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38

Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE

Endocrinologie

CHU de GUADELOUPE

Tel : 05 90 89 13 03

Marie-Laure LALANNE-MISTRICH

Nutrition

CHU de GUADELOUPE

GELU-SIMEON Moana	Tel : 05 90 89 13 00 Gastroentérologie CHU de GUADELOUPE
BACCINI Véronique	Tel : Fax : 05 90 75 84 38 Hématologie, Transfusion CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
MASSE Franck	Tel : 05 90 89 12 77 Médecine Générale
JOACHIM-CONTARET Clarisse	Tél : 0596 56 13 23 Epidémiologie, Economie de la Santé et prévention CHU de MARTINIQUE
BRUREAU Laurent	Chirurgie Urologique CHU de GUADELOUPE
KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Walé	Médecin généraliste Maison de santé pluriprofessionnelle du Lamentin
CARRERE Philippe	Médecin généraliste 60 route du camp Jacob Tel :

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

BROUZENG-LACOUSTILLE Charlotte	Endocrinologie CHU DE GUADELOUPE
CHAUMONT Hugo	Neurologie CHU de GUADELOUPE
BUTORI Pauline	Ophtalmologie CHU de GUADELOUPE Tel : 0590 89 14 5
OBERT-MARBY Camille	Médecine Générale CH de l'Ouest guyanais
BAGOEÉ Cécile	Médecine Interne CHU de MARTINIQUE
AOUN Tanous	Chirurgie Cardiaque et Thoracique CHU de MARTINIQUE
CHEVALLIER Ludivine	Chirurgie Générale CH de CAYENNE Tel : 06 70 86 88 91
SYLVESTRE Emmanuelle	Maladies Infectieuses CHU de MARTINIQUE Tel : 06 20 60 31 36
LOUIS-SIDNEY Fabienne	Cardiologie CHU de MARTINIQUE
HUYGHUES DES ETAGES Gunther	ORL CHU de GUADELOUPE

DECAESTECKER Antoine

PASQUIER Jérémie

ZELLALI Kenza

PERROT Emmanuel

JEREMIE Jean-Marc

MONNIER Benjamin

SAINTE-ROSE Vincent

ROLLE Amélie

CARPIN Jamila

PLACIDE-FRANCIL Axiane

LARA Kève-Yann

BLAIZOT Romain

PARSEMAIN Aurélie

DUDOUIT Sylvain

Anesthésiologie/Réanimation

CHU de GUADELOUPE

Maladies Infectieuses et Tropicales

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 90 93 46 16

Pédiatrie

CHU de CAYENNE

Urologie

CHU de GUADELOUPE

Psychiatrie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 20 44

Gynécologie Obstétrique

CHU de GUADELOUPE

Parasitologie

CH de Cayenne

Anesthésie-Réanimation

CHU de GUADELOUPE

Médecine Générale

Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Franciane

Tel :

Médecine Générale

CHU de MARTINIQUE

Tel :

Médecine Générale

Maison Médicale de la Rotonde

Dermatologie

CH de CAYENNE

Tel :

ORL

CHU de GUADELOUPE

Tel :

Chirurgie Orthopédique

CHU de GUADELOUPE

REMERCIEMENTS

Tous mes remerciements vont...

A mes chers Maîtres et membres du Jury

A Madame le Professeur Suzy DUFLO, Présidente du Jury. Votre ténacité et votre abnégation me frapperont toujours. Je vous dois de belles années d'un internat formateur et complet, dans un service dont vous êtes l'âme. Malgré les vicissitudes d'une médecine abandonnée aux technocrates, vous réussissez à porter les couleurs de l'ORL contre vents et marées. Avec tout mon respect.

A Madame le Docteur Maryse ETIENNE-JULAN, Directrice de thèse. Merci de m'avoir fait entrer dans le monde de la drépanocytose, un monde bien loin de la chirurgie, dont j'ignorais la complexité. Merci de m'avoir accordé du temps dans vos journées déjà chargées, toujours avec bienveillance.

A Monsieur le Professeur Eric TRUY. Merci de m'accueillir dans votre service pour mon futur Assistanat, et d'avoir tout fait pour que ce projet aboutisse. C'est un honneur.

A Madame le Docteur Laurence BERAL. Merci d'avoir immédiatement accepté de faire partie de mon jury de thèse. Ce trait d'union avec le service d'ophtalmologie permettra peut-être une étude conjointe, comparant la rétinopathie et la déficience auditive !

A Monsieur le Docteur Emmanuel NALLET. Une figure qui marque une carrière, comme il y en a peu. Professionnel et empathique, d'humeur égale, toujours prêt à nous apprendre les petits trucs qui font le bon chirurgien. Passionné par la loi de Boyle-Mariotte comme par les vols en Twin Otter, par la vie quoi ! Un très grand merci.

A toutes les personnes qui ont directement contribué à ce travail de thèse

Aux médecins de l'UTD, qui ont tout fait pour favoriser le recrutement de cette cohorte, malgré les circonstances sanitaires.

A Madame Pascale NULLA, aide-soignante de l'UTD qui a passé des heures au téléphone, souvent sans réponse, pour programmer les audiométries, toujours dans la bonne humeur. Merci mille fois !

A Madame Caroline PISANNE, dont j'ai investi l'espace de travail quelques vendredis, et qui m'a bien aidé quand les patients arrivaient tous d'un coup. Et merci pour les conversations qui nous ont occupés quand ils étaient en retard (c'est-à-dire tous les vendredis).

A Madame Sylvie DEVARIEUX, secrétaire de l'UTD, qui m'a très gentiment accueilli pour les quelques demi-journées de recueil de données.

A ma famille

A mes parents tout d'abord, qui par leur amour et leurs sacrifices m'ont permis de me présenter devant ce jury après toutes ces années d'études. Je leur dois tout.

A mes frères et sœurs, Caroline, Jean-Baptiste, Matthieu et Lucie, qui ont tous eu une situation professionnelle avant moi, l'aîné éternel étudiant... Je les aime tendrement.

A mes deux grands-pères médecins, qui m'ont transmis leur passion pour le plus beau métier du monde, et resteront à jamais mes modèles.

A Mamine, la seule de mes grands-parents toujours parmi nous, qui a soutenu Papi avec courage et a toujours gâté ses petits-enfants. Je l'embrasse et lui dédie cette thèse, comme Papi lui avait probablement dédié la sienne il y a quelques dizaines d'années.

A Mamie, qui avec mon grand-père maternel a toujours été un modèle de tendresse bienveillante.

A mes oncles, tantes, cousins, cousines, que je chéris même s'ils sont loin, et que j'ai hâte de retrouver.

Et j'inclus dans ma famille deux médecins qui à défaut de m'avoir donné la vie, me l'ont sauvée en me guérissant du cancer, le Dr Jean-Luc HOEPFFNER et le Dr Damien POUESSEL, modèles de professionnalisme qui font la fierté de notre médecine française, l'un dans le privé et l'autre dans le public universitaire : un beau symbole. Gratitude éternelle.

A mes chers Maîtres, Chefs de service qui m'ont formé pendant mes stages d'internat...

A Monsieur le Docteur Olivier DUFFAS, qui m'avait accueilli dans son service pour mon premier stage d'internat en Martinique. Comme il est beau de se sentir soutenu quand on est encore un oisillon tombé du nid...

A Messieurs les Professeurs Renaud GARREL, Louis CRAMPETTE, Michel MONDAIN, Frédéric VENAIL, Benjamin LALLEMANT, qui m'ont accueilli dans leurs services pour ces deux belles années à Montpellier et Nîmes. Merci de m'avoir tant appris avec bienveillance.

A Monsieur le Docteur Florin DODEA pour le stage de Chirurgie plastique que j'avais fait dans son service, et qui m'a donné le goût de cette belle spécialité.

A Monsieur le Docteur Patrick JAMMET et à Madame le Docteur Marie de BOUTRAY, pour ce très beau stage en Chirurgie maxillo-faciale. Promis je ne dirai plus que la CMF n'est que de la chicologie ! Je ne l'ai jamais vraiment pensé du reste.

Aux médecins qui m'ont formé pendant mon internat

Au Dr Régine DI RUGGIERO, sa pédagogie au bloc opératoire notamment et son attention constante envers les patients. Merci pour ces beaux moments d'échange sur des sujets qui nous extrayaient de cette médecine si belle, mais parfois si envahissante.

Au Dr Marion ANTONI, pour cette énergie explosive, qui nous aura si souvent fait rire. Longue vie en métropole, le pays où l'eau coule à flots dans les robinets.

Au Dr Clara NEUWIRTH, qui a été et sera toujours plus qu'un chef... Merci pour ces beaux moments, pour ta fraîcheur et ces râleries qui finalement sont... so french !

Au Dr Nancy ISSA : quel courage de venir de si loin, pour écouter les plaintes des acouphéniques. J'espère que notre douce langue, que tu as su maîtriser parfaitement, ne raisonnera pas en toi que sur 6000 Hz...

Au Dr Cédric LAVOYE, pour son attitude toujours positive et sa disponibilité sans faille.

Aux Praticiens Hospitaliers martiniquais, que j'ai eu la joie de connaître à PZQ et Mangot-Vulcin : Dr Célia GUERIN et son énergie positive, Dr Emilien RADAFY qui m'a fait découvrir l'otologie, Dr Harold BLANCHET et les fameux topos qui nous auront beaucoup appris moyennant une participation certaine de nos surrénales, Dr Mazen KHATTAR et sa disponibilité rassurante, Dr Remus STEGARU et cette fougue qui nous aura donné quelques fous-rires, Dr Eddy BRAFINE et son assurance réconfortante, Dr Joël BOKO et sa bonne humeur contagieuse, Dr Eva GACHIE, Dr Godwin NWACHUKWU, Dr Sylvia CONDREA.

Aux Praticiens Hospitaliers montpelliérains et nîmois : Dr César CARTIER et son flegme à toute épreuve, Dr Guillemette PIERRE et ces journées de bloc en musique, Dr Catherine BLANCHET et son dévouement remarquable pour ses petits patients, Dr Mohammed AKKARI et sa pédagogie, Dr Christophe REYNAUD, Dr Guillaume CHAMBON, Dr Caroline ALOVISETTI, Dr Camille GALY, Dr Huy Trang PHAM, Dr Sophie GALMICHE. Remerciements tout particuliers au Dr Roselyne BIBOULET pour la qualité de son enseignement et pour son humanité ; vous aurez réussi à me faire apprécier les vertiges, et vous aurez marqué mon internat montpelliérain.

Au Dr Paul BANCEL, encore une figure qui marque un internat ! Pani pwoblem version ardéchoise. C'était un plaisir de travailler avec toi, en toute sérénité.

Au Dr Gunther HUYGHUES DES ETAGES, qui a mis de la couleur dans nos vies, comme dans ses cheveux... Un tempérament « bleu » qui râle et un « jaune » qui répond par un éclat de rire, c'est peut-être ça la gestion de crise.

Au Dr Aurélie PARSEMAIN, autrement appelée Aurélie Winehouse, qui a égayé cette année de sa bonne humeur et de ses chorégraphies, sans jamais déroger au sérieux de son travail.

A mes chefs montpelliérains et nîmois : Dr Morgan LE BALC'H et ce bel esprit de compagnonnage au bloc, Dr Laurent ABRAMOVICI, Dr Mélanie RIZZOLI, Dr Thibault KENNEL et son humour so british, Dr Agnès VIQUESNEL et la série de mastoïdites que je lui ai infligées en garde (pardon), Dr Camille LUCAS et sa disponibilité, Dr Akil KADERBAY, Dr Fanny MERKLEN, Dr Coline PONS.

A mes co-internes...

A Antoine, mon cher co-interne avec lequel j'ai passé de si belles années. Vu de loin on ne semble pas avoir beaucoup de points communs, un gabarit (légèrement) plus fin pour moi, un tempérament (un petit peu) plus flegmatique pour toi, et pourtant on a formé un beau duo. C'est la magie de cet internat qui soude dans la difficulté... Je me souviendrai de ces débuts d'internat où tout était découverte et surprise, et je retiendrai les beaux moments de cette dernière année en Guadeloupe. Cette amitié va muter en version transatlantique, mais elle sera toujours la même ! Bonne continuation, avec toute mon affection.

A Alice, ma chère co-interne qui a partagé avec Antoine et moi ces belles années d'apprentissage. De l'arrivée à Fort-de-France dans cet hôtel où nous étions une douzaine de naufragés, jusqu'au retour en métropole qui nous a éloignés sans nous distancer, nous avons découvert pêle-mêle une nouvelle culture, des plages paradisiaques, le Zika, l'accueil chaleureux des Antillais, l'ORL sans fibroscope pendant 1 mois, les cyclones, les fonds marins sublimes, les grèves, l'esprit d'équipe. J'ai apprécié ta spontanéité, ta bienveillance, tes rires, et je te souhaite bonne route pour la suite. A bientôt pour ta thèse !

A Florian, que je voyais râler sans trop comprendre quand j'étais jeune interne, mais que finalement j'ai suivi voire dépassé dans cet exercice. Toujours disponible, tu auras été un vrai tuteur pour nous... Merci à toi.

A Céline, qui nous a bien aidés en 2^{ème} année, tout en analysant ses brumes de sable.

A Léo, qui nous aura fait tellement rire avec ses yeux écarquillés et ses cheveux en pétard, le matin avant le café.

A Yann (Caussé), le séducteur tranquille. C'est agaçant de se sentir transparent en passant après toi, mais je me console en me disant que je n'étais pas le seul...

A Chloé, Yvener et Pierre que j'ai peu connus mais que je recroiserai avec plaisir lors des congrès.

A Stéphane, le rider-stomato marseillais. Ou comment avoir toujours un bronzage impeccable sans arriver en retard au staff (ou presque).

A Sophie, Bordelaise naufragée en pleine Covid : on pourra dire que tu as choisi la meilleure période pour venir nous voir... J'espère que tu garderas quand même de belles images en tête !

A Yann, qui par son flegme m'aura souvent fait remarquer que je m'énervais pour rien...

A Ikbel, qui s'est convertie à la chirurgie après avoir découvert ce que c'était qu'une vraie team... Je n'oublierai jamais ces moments de franche amitié.

A Gaëlle, qui a tissé des liens particuliers avec notre promotion 2015... Ton léger accent marseillais, et ton franc esprit marseillais, auront apporté encore un peu plus de soleil dans nos vies.

A Pierre, que j'ai pu apprécier durant ce dernier semestre. Encore une force tranquille, décidément ! Bon vent à toi pour la suite de l'internat.

A Dominique : quel courage de quitter son pays pour poursuivre sa formation loin des siens. Bonne chance pour la suite, et tous mes vœux pour Haïti.

A mes co-internes montpelliérains et nîmois. Dans le désordre et en espérant n'oublier personne : Fabian, Fanny, Charles, Maxime, Quentin, Clément, Constant, Loÿs, Mathilde, encore Mathilde, Jens, Yasser, Lylou, Anne-Lise, Nawel, Isalyne, Barbara, Vinciane, Justine, William, Axel, Jérémie, Gaëlle, Suzy. Deux belles années à vos côtés,

A tout le personnel soignant des services que j'ai intégrés... Ces professionnels qui se donnent sans relâche pour compenser les carences d'un système hospitalier exsangue, tout cela pour une reconnaissance bien timide. Ne l'oublions pas.

Au Cadre de Santé du service ORL de Guadeloupe, Monsieur Lucien JEAN-DENIS.

Aux infirmières de consultation du service ORL de Guadeloupe, mention spéciale : Gladys, Emeline, Sonia. Une belle équipe positive qui nous aide au quotidien quand les files d'attente s'allongent !

Aux infirmières, aides-soignantes et ASH du service ORL de Guadeloupe : Véronique, Laetitia, Carène, Erika, Ericka, Ingrid, Gladys, Odile, Sabrina, Aurélie, Martine, Murielle, Leslie, Olga, Betty, Marie-Cécile, Elmière, Patricia, Laurie, Sandrine, Mylène, Pierre, Diane. Qu'elle est belle cette équipe ! Merci pour votre patience quand j'en ai manqué...

Aux secrétaires du service ORL de Guadeloupe, Chaiya, Claudine, Jocelaine, Céline, qui voient défiler sans discontinuer les patients et gardent leur calme même quand il est mis à rude épreuve.

A tous les infirmiers, aides-soignants, ASH, secrétaires des autres services dans lesquels j'ai passé des stages, et qui m'ont toujours bien accueilli.

SOMMAIRE

RESUME.....	13
ABSTRACT.....	14
INTRODUCTION	15
MATERIEL ET METHODES	19
1. Recrutement de la cohorte.....	19
2. Consultation ORL : audiométrie et inclusion	19
3. Recueil des données.....	21
4. Analyse des données.....	22
RESULTATS.....	24
1. Prévalence de la surdité neurosensorielle.....	25
2. Analyse des facteurs de risque potentiels.....	28
DISCUSSION	34
CONCLUSION	38
BIBLIOGRAPHIE.....	39
ANNEXES	41
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	45

RESUME

Introduction. La drépanocytose, maladie génétique la plus fréquente en Guadeloupe, est connue pour augmenter le risque de surdité neurosensorielle, bien que l'atteinte auditive soit inégale dans cette population. L'hétérogénéité de cette surdité pourrait être liée au grand polymorphisme génotypique et phénotypique des syndromes drépanocytaires majeurs. Notre étude avait pour objectif d'évaluer la prévalence de la surdité neurosensorielle chez les patients drépanocytaires suivis au CHU de la Guadeloupe, et de rechercher d'éventuels facteurs de risque génétiques, biologiques et cliniques.

Matériel et méthodes. Nous avons réalisé 86 audiométries tonales pour des patients drépanocytaires âgés de 15 à 60 ans, suivis au CHU de la Guadeloupe et devant être convoqués entre mars et août 2020 pour le bilan annuel de leur maladie. Parallèlement, nous avons recueilli dans leur dossier médical des paramètres génétiques, biologiques et cliniques liés à leur maladie. Puis nous avons cherché une association entre ces paramètres et une augmentation du risque auditif.

Résultats. La prévalence de la surdité neurosensorielle était mesurée à 29,1% (IC95 : 19,8-39,9) dans notre échantillon. Cette prévalence croissait avec l'âge mais ne dépendait ni du sexe, ni du sous-type génétique S/S ou S/C. Chez les homozygotes S/S, la surdité était statistiquement liée à une LDH plus basse (médiane à 339 UI/L dans le groupe 'surdité' contre 446 dans le groupe 'audition normale', $p = 0,029$), associée à un taux d'hémoglobine et d'hématocrite plus élevé. Chez les S/C, la surdité survenait plus fréquemment chez les sujets plus symptomatiques, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative. Un antécédent de surdité brutale était rapporté chez 1/3 des patients atteints de surdité. Chez les jeunes de moins de 40 ans, la surdité était même liée à une perte brutale lors d'une crise vaso-occlusive dans 66% des cas. Dans 80% des cas, les surdités brutales sont survenues dans un contexte de tendance à l'hyperviscosité, notamment avec un taux d'hémoglobine > 10 g/dL chez les patients S/S.

Conclusion. La surdité neurosensorielle est une complication de la drépanocytose à ne pas négliger. Elle est principalement liée chez les plus jeunes à des épisodes de surdité brutale liés à l'hyperviscosité. Une surveillance plus étroite du taux d'hémoglobine chez les sujets homozygotes S/S nous semble indiquée pour maintenir un taux < 10 g/dL. Les patients doivent être informés du risque de surdité brutale lors des crises pour être en mesure de les signaler et d'être rapidement pris en charge. En revanche, une surveillance systématique des patients de moins de 40 ans ne paraît pas justifiée, l'atteinte auditive étant exceptionnelle et légère en dehors des cas de surdité brutale.

ABSTRACT

Introduction. The sickle cell disease is the most frequent hemoglobinopathy in Guadeloupe, and increase the sensorineural hearing loss rate. However, the hearing loss affects unevenly these patients, and the cause maybe the great genotypic and phenotypic polymorphism of the sickle cell diseases. The purpose of our study was to evaluate the prevalence of the sensorineural hearing loss in the patients followed at the sickle cell unit in Guadeloupe, and to evaluate the influence of genetic, biological and clinic criteria.

Material and methods. We performed 86 tonal audiometries for patients with sickle cell anemia, 15 to 60 old, called for their annual assessment between march and august 2020 at the sickle cell unit. In parallel, we collected in their medical folder genetic, biological and clinic settings. Then we studied the association between these settings and an hypothetic increase of the sensorineural hearing loss.

Results. The prevalence of sensorineural hearing loss was assessed at 29,1% (IC95 : 19,8-39,9) in our sample. The prevalence increased with age, but did not depend on sex, or on genotype (S/S or S/C). Lactate dehydrogenase was statistically lower in the group 'hearing loss' (median 339 UI/L against 446 in the 'normal audition' group, $p = 0,029$), and hemoglobin and hematocrit higher. Among the S/C patients, hearing loss was more frequent in hard symptomatic patients, although no significant difference was highlighted. A sudden hearing loss (consequence of an acute crisis) is reported in 33% of patients with abnormal audiometry, and in 66% if less than 40 years old. Eighty percent of these sudden hearing losses occurred in an hyperviscosity context, especially with an hemoglobin rate exceeding 10 g/dL in the S/S patients.

Conclusion. Sensorineural hearing loss is a complication of sickle cell disease that should not be neglected. It mainly occurs after a sudden hearing loss in the younger patients, often caused by hyperviscosity. A narrow following of hemoglobin in the S/S patients seems to be indicated, in order to keep the rate under 10 g/dL. The patients should be informed of the risk of sudden hearing loss during acute crisis : also they will report it to the clinician, and will be quickly treated. However, a systematic audiologic screening seems to be excessive before 40 years old, because the hearing loss is rare and light, except if a sudden hearing loss is reported.

INTRODUCTION

La drépanocytose est une hémoglobinopathie génétique, à transmission autosomique récessive, causée par une mutation sur le 6^{ème} codon du gène codant la chaîne β de l'hémoglobine, qui provoque une substitution de l'acide glutamique par la valine. Les molécules d'hémoglobine S ainsi synthétisées ont la capacité de s'agréger et de polymériser entre elles en situation désoxygénée, de manière réversible. Ces polymérisations répétées affectent la structure des globules rouges, qui prennent une forme de faucille, d'où leur nom d'hématies falciformes. La drépanocytose n'est pas une maladie unique sur le plan génétique : plusieurs génotypes sont connus. Les principaux sont l'homozygotie S/S et l'hétérozygotie S/C. Il existe d'autres syndromes drépanocytaires majeurs, par hétérozygotie composite, sachant qu'un simple trait drépanocytaire A/S ou A/C n'a aucun retentissement clinique pour le porteur.

La physiopathologie de la drépanocytose est une synergie de divers éléments, qui aboutissent à une clinique très variable d'un individu à l'autre. Sundd P et al. décrivent cette pathologie comme un cercle vicieux de quatre processus majeurs : la polymérisation de l'HbS, la modification de l'hémorrhéologie et la vaso-occlusion, la dysfonction endothéliale, et enfin l'activation de la cascade inflammatoire stérile¹.

D'une part l'hémolyse due à la déformation des globules rouges est responsable d'une anémie chronique, qui entraîne une hypoxie et une activation des cellules endothéliales, des leucocytes (avec inflammation) et des plaquettes : les globules rouges adhèrent aux cellules endothéliales et provoquent un état pro-coagulant. Tout ceci constitue la macrovasculopathie drépanocytaire.

L'hémolyse entraîne par ailleurs des lésions oxydatives par réduction de la biodisponibilité du monoxyde d'azote, à cause de la libération d'hème dans le sang. Il en résulte une vasoconstriction.

D'autre part la vaso-occlusion, par agrégation des hématies déformées, induit des lésions d'ischémie-reperfusion : c'est la microvasculopathie drépanocytaire. Cette vaso-occlusion est à l'origine de la majorité des complications aiguës, et est intimement liée aux troubles hémorrhéologiques (hémococoncentration par hyperviscosité plasmatique et augmentation de l'hématocrite).

Enfin l'hyposplénisme fonctionnel est responsable d'une sensibilité accrue aux infections à germes encapsulés.

Cliniquement, la drépanocytose se traduit par des complications aiguës : crise vaso-occlusive hyperalgique, syndrome thoracique aigu, accident vasculaire cérébral, priapisme aigu, anémie aiguë par séquestration splénique ou érythroblastopénie transitoire due au Parvovirus B19, crise vaso-occlusive osseuse avec ostéonécrose aseptique de la tête fémorale ou de la tête humérale. S'y associent des complications chroniques : défaillances d'organes (atteinte rénale, cardiaque et respiratoire), rétinopathie proliférative, lithiases biliaires, ulcères malléolaires, retard de croissance. 176000 personnes meurent chaque année dans le monde des complications de la drépanocytose².

Là encore, la drépanocytose n'est pas une maladie unique : on observe une très grande variabilité phénotypique, qui est d'origine génétique et environnementale. Les différents génotypes orientent vers des profils physiopathologiques et cliniques distincts : alors que les patients S/S ont une anémie plus marquée avec un taux d'HbS plus élevé, les patients S/C présentent une anémie et une hémolyse moins marquée, mais une déshydratation intra-cellulaire des globules rouges avec une augmentation de la CCMH (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine) et une tendance à l'hyperviscosité sanguine. Enfin chez un même patient, la tolérance de ces modifications physiopathologiques est variable. Le syndrome d'hyperviscosité par exemple, associe céphalées, acouphènes et vertiges quand le taux d'hémoglobine et l'hématocrite dépassent une certaine valeur (environ 11 g/dL chez les S/S). Avec le temps, un taux de 11 g/dL qui pouvait être bien supporté dans la jeunesse peut être mal toléré plus tard et indiquer alors des saignées³.

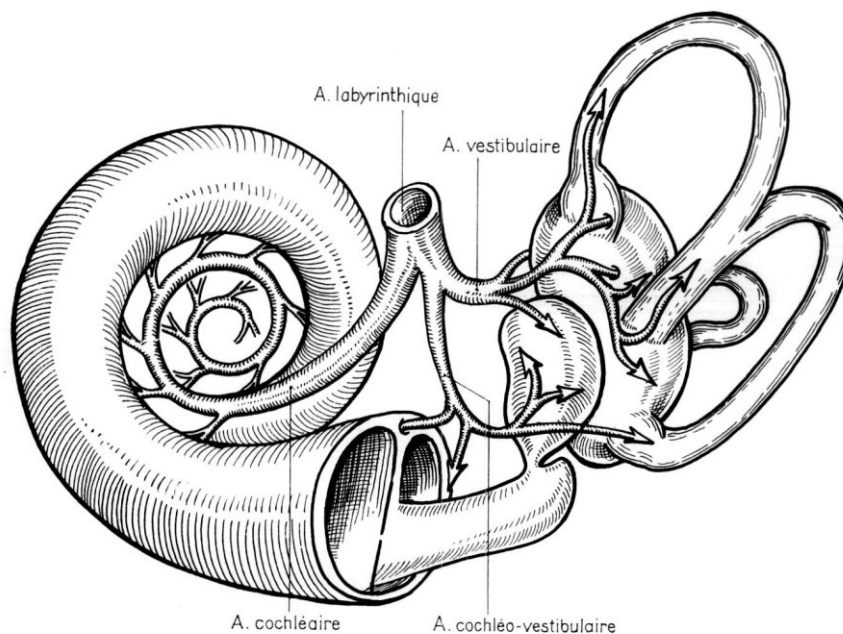
Parmi les complications organiques, l'atteinte auditive est désormais établie par de multiples études. Elle consiste en une surdité neurosensorielle affectant de manière très inégale la population drépanocytaire : certains patients conservent une audition normale toute leur vie, tandis que d'autres peuvent rapidement présenter une déficience sévère voire profonde. Une récente méta-analyse évalue le risque relatif de surdité neurosensorielle à 6,03, en compilant les résultats de 12 études (636 patients drépanocytaires, 360 contrôles)⁴. D'autres signes cochléo-vestibulaires sont fréquemment observés : les acouphènes et sensations vertigineuses, associés aux céphalées, sont un marqueur clinique pouvant indiquer des saignées, et sont plus fréquents chez les patients S/C ayant une tendance à l'hyperviscosité⁵.

L'audition peut être atteinte de façon aiguë par des surdités brutales, le plus souvent unilatérales et concomitantes des crises vaso-occlusives. Dans ce cas, l'attitude clinique consiste habituellement à associer une hyperhydratation, un traitement antalgique et le plus souvent une saignée. En cas d'échec, un échange transfusionnel peut être réalisé en 2^{ème} ligne. Très fréquemment, l'amélioration est ressentie rapidement par le patient. Une corticothérapie systémique étant contre-indiquée par la

drépanocytose, des injections trans-tympaniques de dexaméthasone peuvent être proposées selon les équipes, en cas d'échec des traitements précédents⁶.

La sensibilité particulière de l'oreille interne peut s'expliquer par les caractéristiques de sa vascularisation, qui est terminale. L'ensemble du labyrinthe est vascularisé par l'artère labyrinthique, qui est une branche de l'artère cérébelleuse antéro-inférieure (issue du système vertébro-basilaire), et accompagne le paquet acoustico-facial dans le conduit auditif interne⁷. Cette artère labyrinthique se divise en artère cochléaire commune et artère vestibulaire antérieure, sans qu'aucun réseau de suppléance ne permette une revascularisation en cas d'occlusion de l'artère labyrinthique⁸. Il n'existe notamment aucune anastomose entre la vascularisation de l'oreille interne et celle de l'oreille moyenne (dépendante du système carotidien), malgré leur proximité. Par la suite, l'artère cochléaire commune se divise en artère cochléo-vestibulaire et artère cochléaire proprement dite.

Ceci étant, certaines études mettent en lumière une augmentation de l'intervalle III-V sur les potentiels évoqués auditifs, ce qui pourrait laisser penser que l'atteinte n'est pas exclusivement cochléaire⁹ : la physiopathologie reste donc débattue.



Vascularisation labyrinthique

Legent F, Perlemuter L, Vandembrouck C, Cahiers d'anatomie ORL, Masson 1986

En Guadeloupe, terre où la drépanocytose est la maladie génétique la plus répandue, l'incidence est évaluée à 1 cas de syndrome drépanocytaire majeur pour 304 naissances¹⁰. Une première étude portant sur la prévalence de la surdité neurosensorielle chez les sujets drépanocytaires suivis au CHU de la Guadeloupe a été publiée en 2006 par Jovanovic-Bateman et Hedreville¹¹. La prévalence de la surdité neurosensorielle y était mesurée à 45,57% dans le bras drépanocytaire, contre 7,5% dans le bras contrôle. Les patients homozygotes et hétérozygotes étaient touchés dans les mêmes proportions. Chez 25% des patients drépanocytaires, la latence III-V était augmentée sur les PEA, principalement chez les patients S/S. Cette différence faisait supposer aux auteurs que l'atteinte pouvait être rétro-cochléaire chez les S/S, et cochléaire chez les S/C, sans qu'ils aient observé de différence statistiquement significative.

Multiplés sont les études qui établissent une prévalence nettement accrue de la surdité neurosensorielle dans la population drépanocytaire¹²⁻¹⁷. Elles se concentrent fréquemment sur les enfants et adolescents, les symptômes de la maladie se manifestant dès l'enfance^{16,18-23}. Certaines se questionnent sur la physiopathologie de l'atteinte auditive, en évoquant les conséquences de l'ischémie sur la strie vasculaire et l'organe de Corti, particulièrement sensible à l'hypoxie^{24,25}.

En revanche, peu d'études ont jusqu'ici analysé quels paramètres cliniques, biologiques ou génétiques pouvaient être liés au risque de surdité neurosensorielle : pourquoi les patients drépanocytaires sont-ils touchés de manière inégale ? La perte auditive est-elle liée aux paramètres hémothéologiques, à la sévérité clinique, au génotype ? Est-elle progressive ou séquellaire d'événements aigus comme des surdités brutales ? L'importance de l'hémolyse ou de l'inflammation joue-t-elle un rôle, tout comme la présence d'une vasculopathie cérébrale ou de comorbidités ?

Cette étude transversale monocentrique a pour objectif principal d'estimer la prévalence de la surdité neurosensorielle dans la population drépanocytaire suivie au CHU de la Guadeloupe en 2020, afin de remettre à jour les données publiées dans la première étude de 2006. Elle a pour objectif secondaire d'identifier d'éventuels facteurs de risque génétiques, biologiques et cliniques, qui pourraient être liés à l'apparition d'une surdité neurosensorielle dans cette population.

MATERIEL ET METHODES

1. Recrutement de la cohorte

La Guadeloupe est un département d'Outre-Mer français, comptant 390 253 habitants en 2017, selon l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Environ 1000 patients (dont 600 adultes) atteints de drépanocytose sont suivis au Centre Hospitalier Universitaire de la Guadeloupe, dans un centre de référence nommé Unité Transversale de la Drépanocytose (UTD). Le suivi médical de ces patients comporte notamment un bilan annuel en hôpital de jour, associant un examen clinique, un bilan biologique complet et des examens complémentaires selon les complications (ophtalmologie, ORL, fonction pulmonaire, imagerie). L'audiométrie annuelle fait habituellement partie de ce bilan, même si elle n'est pas toujours pratiquée tous les ans, notamment chez des patients jeunes sans doléance auditive.

Du 1^{er} mars au 31 août 2020, tous les patients de 15 à 60 ans accueillis à l'UTD pour un bilan annuel se sont vus proposer une audiométrie, réalisée lors d'un créneau spécialement dédié dans le service ORL du CHU. Le recueil de données a été interrompu entre le 15 mars et le 15 juin, à cause de la pandémie Covid-19. Au total, l'inclusion a donc été réalisée sur 3 mois.

Ce protocole a été élaboré avec le soutien de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation du CHU de la Guadeloupe, qui a l'approbation de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) pour le traitement des données médicales (déclaration n° **2209186 v 0** pour les études de type MR-004), et en a reçu un avis favorable pour notre étude. Le protocole a été soumis au Comité d'Ethique Local, qui a lui aussi émis un avis favorable (numéro d'autorisation : **A24_20_07_15_DREP_SURDITE**).

2. Consultation ORL : audiométrie et inclusion

Le jour de la convocation en ORL, les patients étaient accueillis par l'investigateur principal (Alexandre LEBRET, interne ORL) qui réalisait lui-même l'audiométrie, après otoscopie. L'examen

consistait systématiquement en une audiométrie tonale liminaire, en conduction aérienne puis en conduction osseuse. Un masquage était réalisé en conduction aérienne en cas de différence inter-aurale > 50 dB HL, et en conduction osseuse dès 10 dB HL de différence inter-aurale. 6 fréquences étaient testées : 250, 500, 1000, 2000, 4000 et 8000 Hz. Si nécessaire, l'examen était complété par une audiométrie vocale, notamment quand un appareillage était indiqué. Les explorations ont été réalisées avec un audiomètre GSI Pello® (Grason-Stadler, Eden Prairie, MN, USA).

A l'issue de cette audiométrie, l'anamnèse recherchait un antécédent de surdité brutale, qui le cas échéant était objectivée par les audiométries antérieures. Était évaluée ensuite la présence ou non des critères d'inclusion ou de non-inclusion, mentionnés dans les tableaux 1 et 2. Nous avons décidé d'exclure les enfants de moins de 15 ans, l'audiométrie subjective nécessitant une bonne compréhension, difficile chez les enfants, et les atteintes auditives pédiatriques étant traitées dans de nombreuses études (perturbées par un taux important de surdités de transmission)^{16,23}. De même, nous avons exclu les patients âgés de plus de 60 ans, âge à partir duquel la presbycusie devient un facteur de confusion. Toujours afin de limiter les biais de confusion, nous avons écarté de l'étude tous les patients présentant un risque élevé de surdité sans lien avec la drépanocytose : exposition professionnelle au bruit, antécédent familial de surdité, traumatisme crânien avec fracture du rocher, antécédent de chirurgie otologique, antécédent de méningite, otoscopie anormale. Une surdité de transmission avec Rinne audiométrique supérieur ou égal à 20 dB était aussi un critère de non-inclusion, du fait de son influence sur l'évaluation de la courbe osseuse. Sur le plan de la drépanocytose, nous avons exclu les patients en cours de protocole d'échanges transfusionnels : en effet l'état biologique de base n'était pas évaluable chez ces patients, dont les paramètres étaient sans cesse modifiés par le traitement.

CRITERES D'INCLUSION

Tableau 1

Age compris entre 15 et 60 ans

Syndrome drépanocytaire majeur : homozygote S/S, ou hétérozygote composite (S/C, S/béta-thalassémie, S/D-Punjab, S/Lepore) confirmé par diagnostic génétique
 Suivi à l'Unité Transversale de la Drépanocytose au CHU de la Guadeloupe
 Convocation pour bilan annuel entre le 1^{er} mars et le 31 août 2020

CRITERES DE NON-INCLUSION**Tableau 2**

Age < 15 ans ou > 60 ans
Antécédent familial de surdité congénitale ou précoce
Antécédent de chirurgie otologique
Antécédent de traumatisme crânien et/ou de fracture du rocher
Antécédent de méningite
Antécédent de traitement ototoxique
Surdité de transmission avec Rinne audiométrique > 20 dB HL
Tympan anormal à l'otoscopie
Exposition professionnelle au bruit
Protocole d'échanges transfusionnels en cours

A l'issue de cette anamnèse et de l'audiométrie, les principes de l'étude étaient expliqués au patient admissible à l'inclusion. Une fiche d'information lui était remise (cf. annexe), et son consentement oral recueilli et consigné dans le dossier médical. Les mineurs recevaient une information adaptée à leur âge, ainsi qu'une fiche spécifique, en plus de l'information délivrée aux parents. Les consentements oraux de l'enfant et du parent présent étaient demandés.

3. Recueil des données

Forts du consentement oral du patient, nous avons consigné les résultats de son audiométrie, à savoir le seuil en conduction osseuse pour chacune des 12 fréquences étudiées (6 par oreille). Puis nous avons recherché dans le dossier médical informatisé les critères génétiques, biologiques et cliniques que nous voulions étudier. Les données recueillies sont citées dans le tableau 3. Le choix de ces critères a été établi après concertation des deux équipes médicales concernées par le sujet (ORL et UTD), et répondait aux différentes hypothèses pouvant expliquer la disparité de l'atteinte auditive chez les sujets drépanocytaires :

- l'hétérogénéité génotypique et les comorbidités génétiques fréquentes (déficit en G6PD),
- l'hétérogénéité biologique, portant sur l'hémoconcentration, le niveau d'hémolyse, l'inflammation, le niveau d'anémie
- l'hétérogénéité clinique, incluant les diverses complications comme la vasculopathie cérébrale ( valu e sur l'IRM cérébrale), le nombre de crises vaso-occlusives sévères, etc. On ajoute à ces critères le traitement par hydroxycarbamide (potentiellement bénéfique par

réduction des crises), chez les patients S/S et S/ β^0 -thalassémiques, et le taux d'hémoglobine fœtale reflétant l'efficacité du traitement chez ces patients.

Toutes les données recueillies ont été saisies sur un tableur anonymisé, protégé par un mot de passe.

Recueil de données

Tableau 3

Données démographiques

Age
Sexe

Facteurs génétiques

Sous-type de drépanocytose : S/S, S/C, S/ β -thalassémie, S/D-Punjab, S/Lepore
Déficit en G6PD associé

Facteurs biologiques

Niveau d'anémie
Taux d'hémoglobine
Carence martiale
Ferritine
Hémoconcentration
Hématocrite
Niveau d'hémolyse
Bilirubine totale, lactate déshydrogénase (LDH), réticulocytes
Inflammation
C-reactive protein (CRP), leucocytes, polynucléaires neutrophiles, plaquettes

Facteurs cliniques

Comorbidités
Hypertension artérielle, diabète
Sévérité
Nombre de crises vaso-occlusives ayant nécessité une hospitalisation au cours des 2 dernières années
Vasculopathie cérébrale à l'IRM
Evénements auditifs aigus
Surdité brutale lors d'une crise, date de l'événement
Traitements
Hydroxycarbamide chez les patients homozygotes S/S et S/ β^0 -thalassémiques
Taux d'hémoglobine fœtale (HbF) chez les S/S et S/ β^0 -thalassémiques traités par hydroxycarbamide
Antécédent de protocole d'échanges transfusionnels
Antécédent de saignées

4. Analyse des données

Nous avons dans un premier temps calculé la prévalence de la surdité neurosensorielle dans notre population et son intervalle de confiance à 95% (IC 95%), objectif principal de notre étude.

Deux groupes ont été formés : un groupe « audition normale » nommé groupe N, et un groupe « surdité » nommé groupe S. Compte tenu des observations faites dans l'étude de Stuart et Smith¹⁶, pointant du doigt les grandes différences de résultats en fonction des critères définissant la surdité, nous avons mesuré la perte auditive de 2 manières :

- D'une part en considérant la perte auditive moyenne en conduction osseuse sur chaque oreille (définie classiquement comme la moyenne des seuils en dB HL sur 500, 1000, 2000 et 4000 Hz),
- D'autre part en considérant la présence de seuils en conduction osseuse supérieurs ou égaux à 25 dB sur au moins 2 fréquences, et sur au moins une oreille.

Dans la littérature, les études utilisent l'une ou l'autre méthode. Nous avons décidé de retenir la première (basée sur la perte auditive moyenne en CO supérieure ou égale à 21 dB HL) pour constituer nos deux groupes N et S, ce pour différentes raisons :

- Le but de l'audiométrie dans la pratique est de mesurer l'impact social sur la compréhension et de proposer in fine un appareillage audioprothétique. Or l'impact social et l'indication d'appareillage sont plus corrélés à une perte moyenne qu'à un déficit sur deux fréquences, qui peut être focal et ne pas avoir de retentissement majeur.
- La perte auditive moyenne est le critère reconnu par le Bureau International d'Audiophonologie (BIAP) dans sa recommandation 02/1 bis pour la classification audiométrique des déficiences auditives. Cette classification est utilisée notamment par les Maisons Départementales pour les Personnes Handicapées (MDPH), afin d'établir la sévérité du handicap auditif (cf. Cerfa 15695 01 Volet 1).

La prévalence a été mesurée sur la globalité de l'échantillon, puis par sexe et en sous-groupes liés à l'âge.

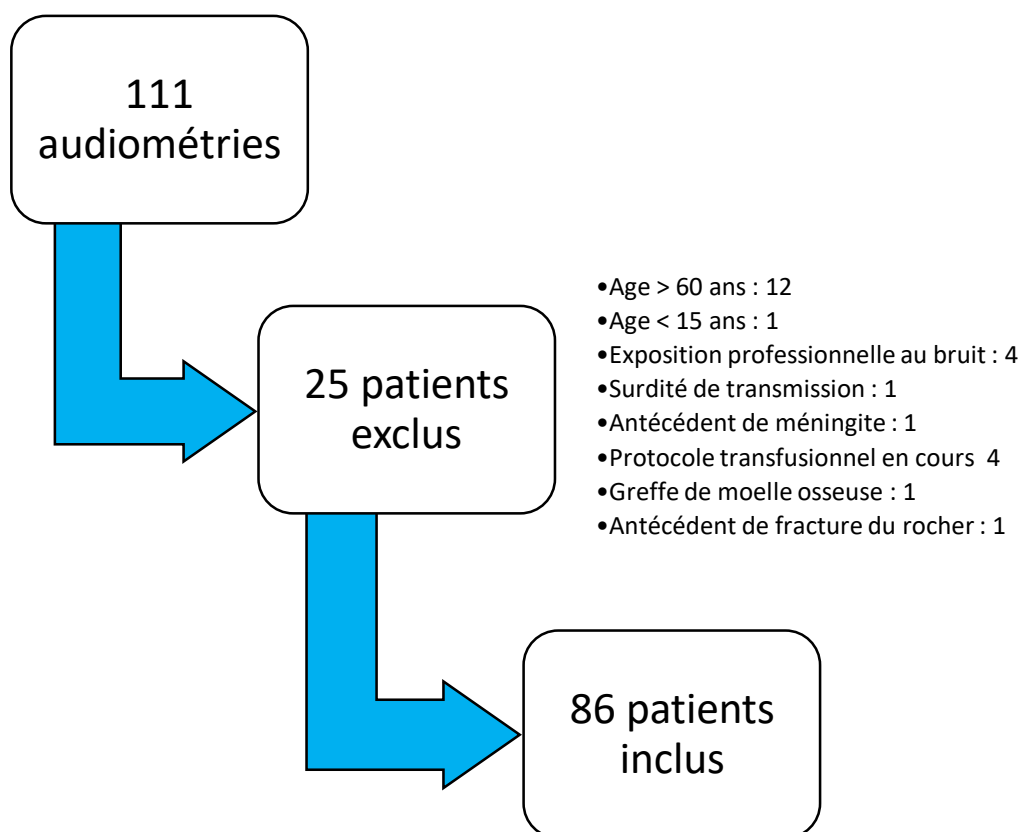
Pour répondre à notre objectif secondaire, nous avons ensuite analysé l'influence des différents facteurs mentionnés précédemment dans le tableau 3. La significativité des différences observées a été statistiquement établie ou infirmée à l'aide du logiciel SPSS V21 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL.) par :

- un test du Khi-2 ou un test exact de Fisher pour les variables qualitatives,
- et par un test non paramétrique de Mann-Whitney pour les variables quantitatives (notamment les résultats biologiques).

RESULTATS

Entre le 1^{er} mars et le 31 août 2020, 111 audiométries ont été réalisées. 86 patients ont été inclus dans l'étude, après exclusion de 25 patients. Les motifs d'exclusion sont recensés dans le flowchart ci-après.

La pandémie de Covid-19 ayant perturbé les bilans annuels des patients, certains ont été vus en consultation à l'UTD sans être admis en hôpital de jour pendant la période d'inclusion. Quand le bilan annuel a été reporté après le 1^{er} septembre, nous avons recueilli les résultats du bilan annuel précédent, en 2019, sauf événement intercurrent majeur susceptible d'affecter l'état biologique de base.



L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 36 +/- 13 ans, le patient le plus jeune ayant 15 ans, et le plus âgé 60 ans. L'effectif comptait 30 hommes et 56 femmes, soit un sex ratio de 1,86 F/H.

50 patients avaient entre 15 et 40 ans, 36 patients entre 41 et 60 ans. Le tableau 4 décrit en détail l'effectif inclus.

Description de l'échantillon inclus

Tableau 4

Âge moyen (+/- écart-type)	36 +/- 13
Médiane (1 ^{er} – 3 ^{ème} quartile)	35,5 (24-48)
Sexe	
Masculin	30 (35%)
Féminin	56 (65%)
Tranche d'âge	
15-40 ans	50 (58%)
41-60 ans	36 (42%)
Homozygotes S/S	
Traités par hydroxycarbamide	32 (74%)
Durée moyenne du traitement (années)	7 (3-8)
Hétérozygotes composites	
S/C	34 (39,5%)
S/ β^+ -thalassémie	6 (6,9%)
S/ β^0 -thalassémie	1 (1,2%)
S/Lepore	1 (1,2%)
S/D-Punjab	1 (1,2%)
Déficit en G6PD	
	5 (6%)
Comorbidités	
Hypertension artérielle	12 (13,9%)
Diabète	3 (3,5%)

1. Prévalence de la surdité neurosensorielle

Le groupe S comptait 25 patients, présentant une perte auditive moyenne en conduction osseuse (PAM) supérieure ou égale à 21 dB sur au moins une oreille. Le groupe N en comptait 61. La prévalence de la surdité dans notre échantillon était donc de 29,1% (IC 95% : 19.8 - 39.9).

Il est à noter que si l'on avait utilisé l'autre classification employée par certains auteurs (classer en surdité la présence de seuils > 20 dB sur au moins 2 fréquences), la prévalence aurait été évaluée à 38,4% (IC 95% : 28.1 - 49.5) dans notre cohorte (contre 45,6% dans la première étude publiée en Guadeloupe en 2006¹¹).

On observait une différence significative de l'âge moyen entre les deux groupes. Plus précisément, le graphique 1 montre une nette augmentation du taux de surdité en fonction de l'âge.

L'atteinte était similaire chez les homozygotes S/S (27,9%, IC95% 14,5-41,3), et chez les hétérozygotes S/C (29,4%, IC95% 14,1-44,7) : cf. tableau 6.

Description des groupes

Tableau 5

	Groupe N 61 patients (70,9%)	Groupe S 25 patients (29,1%)	p
Âge médian (Q1-Q3)	30 ans (23-43)	47 ans (36-55)	< 0,001*
15-40 ans	41 (67,2%)	9 (36%)	
41-60 ans	20 (32,8%)	16 (64%)	
PAM moyenne (dB HL)			
Oreille droite	14,0 (+/- 3,5)	37,5 (+/-26,1)	
Oreille gauche	13,8 (+/- 3,4)	30,7 (+/- 16,4)	
Surdité			
Unilatérale droite		5 (20%)	
Unilatérale gauche		4 (16%)	
Bilatérale		16 (64%)	

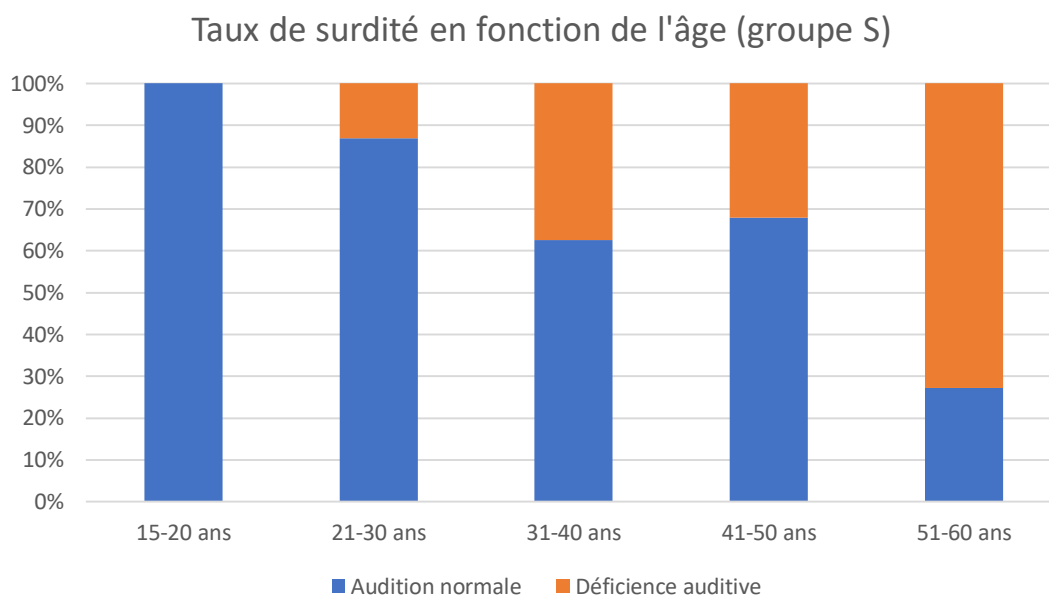
Taux de surdité en fonction du sexe, de l'âge et du génotype

Tableau 6

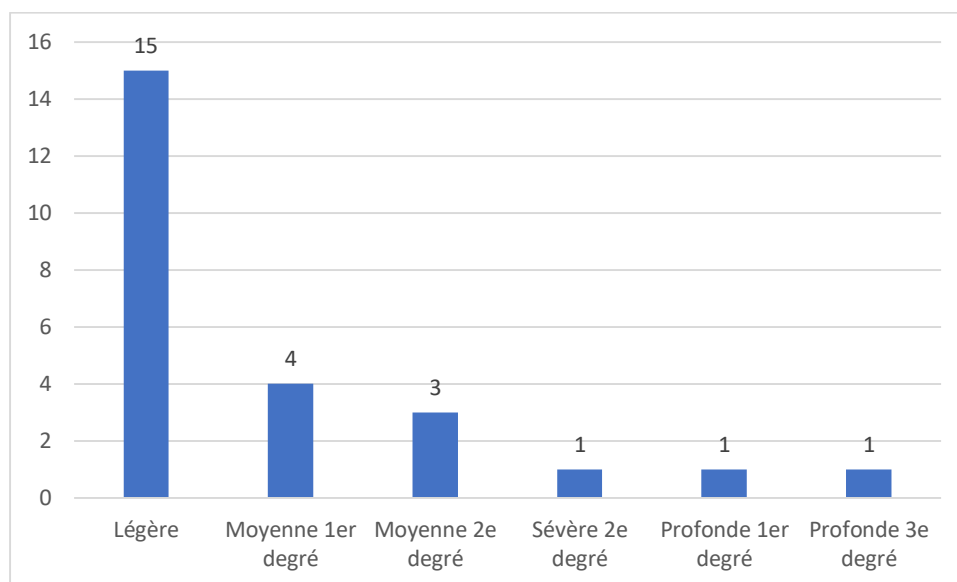
	Total	Groupe S	%	IC à 95%
Echantillon global	86	25	29,1	19,8 – 39,9
Sexe				
Hommes	30	10	33,3	17,3 – 52,8
Femmes	56	15	26,8	15,8 – 40,3
Age (années)				
15-20	11	0	0,0	0 – 28,5
21-30	23	3	13,0	2,8 – 33,6
31-40	16	6	37,5	15,2 – 64,6
41-50	25	8	32,0	14,9 – 53,5
51-60	11	8	72,7	39,0 – 94,0
Génotype				
S/S	43	12	27,9	14,5 – 41,3
S/C	34	10	29,4	14,1 – 44,7

L'atteinte auditive allait de la surdité légère à la surdité profonde. Le graphique 2 précise la sévérité de la déficience auditive parmi les patients du groupe S, en appliquant les critères du Bureau International d'Audiophonologie sur l'oreille la plus déficitaire.

Graphique 1



Graphique 2



Sévérité de la surdité sur l'oreille la plus déficiente (nombre de patients)

Légère : perte auditive moyenne 20-40 dB

Moyenne : 1^{er} degré 41-55 dB, 2^e degré 56-70 dB

Sévère : 1^{er} degré 71-80 dB, 2^e degré 81-90 dB

Profonde : 1^{er} degré 91-100 dB, 2^e degré 101-110 dB, 3^e degré 111-119 dB

2. Analyse des facteurs de risque potentiels

Sur le plan des facteurs génétiques, nous avons vu que la prévalence de la surdité neurosensorielle était sensiblement identique chez les homozygotes S/S et chez les hétérozygotes composites, notamment S/C. Le déficit en G6PD, ne concernant que 5 patients (dont 3 dans le groupe S), n'était pas concluant sur un plan statistique.

Parmi les facteurs biologiques étudiés, aucun ne semblait statistiquement lié à une augmentation du taux de surdité, tous génotypes confondus. Plusieurs d'entre eux avaient une variabilité faible, notamment les marqueurs inflammatoires (leucocytes, PNN, plaquettes, CRP) : l'inflammation sur les bilans de base était quasi nulle. Il en était de même pour l'hématocrite : un taux élevé est souvent symptomatique (syndrome d'hyperviscosité), or le bilan de base est fait en dehors de toute complication aiguë. Les marqueurs de l'hémolyse pourtant plus variables, ne semblaient pas liés à un sur-risque.

Les comorbidités étaient peu représentées (12 patients hypertendus et 3 diabétiques), et n'étaient pas non plus liées à une différence statistiquement significative, tout comme la présence d'une vasculopathie cérébrale.

La présence d'un antécédent de surdité brutale lors d'une crise vaso-occlusive était relevée chez 32% des patients du groupe S. Dans notre étude, 10 patients avaient eu au moins 1 épisode de surdité brutale unilatérale, soit 11,6% de l'effectif, ce qui est bien supérieur au taux de surdités brusques observé en population générale. Huit patients en gardaient des séquelles sur au moins une oreille : 4 avaient une surdité bilatérale (3 asymétriques et 1 symétrique) et 4 une surdité unilatérale droite. 2 patients présentaient une subcophose unilatérale séquellaire. 2 patients avaient totalement récupéré. Parmi les patients du groupe S âgés de moins de 40 ans, 6 sur 9 (soit 2/3 des patients) rapportaient un antécédent de surdité brutale.

Il n'existait pas de différence significative liée aux autres éléments cliniques analysés, à savoir l'antécédent d'échanges transfusionnels, l'antécédent de protocole de saignées, ou l'hospitalisation pour crise vaso-occlusive dans les 2 années précédentes.

Facteurs génétiques, biologiques et cliniques

Tableau 7

	Groupe N (n = 61)	Groupe S (n = 25)	p
Génétique			
<i>Nombre de patients</i>			
Sous-type génétique			0,947
S/S	31 (50,8%)	12 (48%)	
S/C	24 (39,3%)	10 (40%)	
Déficit en G6PD	2 (3,8%)	3 (12,5%)	0,172
Biologie			
<i>Médiane (1^{er} quartile – 3^{ème} quartile)</i>			
Leucocytes (G/L)	7,3 (5,5-9,5)	6,9 (5,8-8,6)	0,996
Hémoglobine (g/dL)	9,6 (7,9-11,2)	10,3 (8,7-10,9)	0,297
Taux d'hématocrite (%)	27,8 (22,8-31,6)	29,1 (24,6-31,3)	0,446
Plaquettes (G/L)	318 (237-412)	276 (181-394)	0,257
Réticulocytes (G/L)	155 (102-203)	140 (99-187)	0,718
Polynucléaires neutrophiles (G/L)	3,9 (2,8-5,1)	3,7 (3,2-4,6)	0,851
Ferritine (ng/mL)	94 (58-232)	140 (60-341)	0,561
Bilirubine totale (µmol/L)	29 (15-45)	26 (18-39)	0,905
LDH (UI/L)	345 (264-494)	314 (272-385)	0,302
CRP (mg/L)	3,4 (0-7)	3,4 (1-5)	0,608
Clinique			
<i>Nombre de patients</i>			
S/S et S/β ⁰ -thalassémiques traités par hydroxycarbamide (N = 44)	25 (78,1%)	8 (66,7%)	0,456
Taux d'HbF (%)	9,5 (5-18,25)	12,4 (8,7-18,5)	0,352
Durée du traitement	6	6,6	
Comorbidités			
Hypertension artérielle	7 (11,5%)	5 (20%)	0,319
Diabète	2 (3,3%)	1 (4%)	1,000
Vasculopathie cérébrale	5 (8,3%)	2 (8%)	1,000
Antécédent de surdité brutale	2 (3,3%)	8 (32%)	<0,001*
Chez les 15-40 ans	2 (4,9%)	6 (66,7%)	<0,001*
Antécédent d'hospitalisation pour CVO sur les 2 dernières années	11 (18,3%)	8 (32%)	0,168
Antécédent de protocole de saignées	19 (31,1%)	12 (48%)	0,139
Dont sur les 2 dernières années	16	9	
Antécédent de transfusions	36 (59%)	14 (56%)	0,797
Dont sur les 2 dernières années	2	2	

Comme nous l'avons dit plus haut, les drépanocytoses S/S et S/C sont deux maladies distinctes. Nous avons donc analysé l'impact des différents facteurs étudiés chez les patients S/S puis chez les patients S/C. Les résultats sont détaillés dans les tableaux 8 et 9.

Chez les drépanocytaires S/S, l'antécédent de surdité brutale était associé à une prévalence accrue de la surdité neurosensorielle (33% du groupe S). Le taux de LDH était significativement plus bas dans le groupe S (339 UI/L contre 446 dans le groupe N, $p = 0,029$).

Drépanocytose S/S, N = 43

Tableau 8

	Groupe N (n = 31)	Groupe S (n = 12)	p
Biologie			
<i>Médiane (1^{er} quartile – 3^{ème} quartile)</i>			
Leucocytes (G/L)	7,4 (5,8-9,7)	6,8 (6,3-8,2)	0,448
Hémoglobine (g/dL)	8,5 (7,4-9,6)	8,7 (8,2-10,8)	0,076
Taux d'hématocrite (%)	23,3 (20,6-26,8)	24,8 (23,1-31,3)	0,068
Plaquettes (G/L)	358 (281-434)	274 (216-439)	0,432
Réticulocytes (G/L)	190 (154-253)	178 (144-215)	0,616
Polynucléaires neutrophiles (G/L)	4,0 (2,8-5,0)	3,6 (3,2-4,3)	0,579
Ferritine (ng/mL)	200 (94-316)	113 (63-379)	0,578
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/L}$)	39 (31-52)	33 (17-54)	0,207
LDH (UI/L)	446 (366-567)	339 (287-441)	0,029*
CRP (mg/L)	4,0 (2,0-7,2)	4,0 (1,7-5,0)	0,636
Clinique			
<i>Nombre de patients</i>			
Comorbidités			
Hypertension artérielle	5 (16,1%)	4 (33,3%)	0,237
Diabète	0 (0%)	1 (8,3%)	0,279
Vasculopathie cérébrale	4 (12,9%)	1 (8,3%)	1,000
Antécédent de surdité brutale	1 (3,2%)	4 (33,3%)	0,017*
Antécédent d'hospitalisation pour CVO	7 (23,3%)	4 (33,3%)	0,699
Antécédent de protocole de saignées	6 (19,4%)	4 (33,3%)	0,427
Antécédent de transfusions	25 (80,6%)	8 (66,7%)	0,427

Chez les drépanocytaires S/C, les patients du groupe S semblaient plus symptomatiques eu égard aux critères cliniques, bien que le faible effectif n'ait pas permis de conclure sur un plan statistique. On relevait un taux d'hématocrite significativement plus faible dans le groupe S (29,2% contre 31,5% dans le groupe N, $p = 0,017$). En revanche, on observait une ferritine plus élevée chez les patients du

groupe S (moyenne à 197 ng/ml, $p = 0,028$), sans que nous puissions en tirer de conclusion (tableau 9).

Drépanocytose S/C, N = 34

Tableau 9

	Groupe N (n = 24)	Groupe S (n = 10)	p
Biologie			
<i>Médiane (1^{er} quartile – 3^{ème} quartile)</i>			
Leucocytes (G/L)	7,7 (4,9-9,5)	8,4 (7,3-9,2)	0,480
Hémoglobine (g/dL)	11,4 (10,3-12,1)	10,6 (10,1-11,0)	0,189
Taux d'hématocrite (%)	31,5 (29,6-34,5)	29,2 (28,2-31,0)	0,017*
Plaquettes (G/L)	301 (182-379)	288 (200-347)	0,953
Réticulocytes (G/L)	120 (94-160)	102 (89-140)	0,799
Polynucléaires neutrophiles (G/L)	3,4 (2,7-5,4)	4,6 (3,2-5,8)	0,445
Ferritine (ng/mL)	56 (26-84)	197 (72-301)	0,028*
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/L}$)	16 (12-20)	19 (15-29)	0,121
LDH (UI/L)	270 (222-305)	300 (272-315)	0,117
CRP (mg/L)	1,5 (0-3,8)	1,0 (1,0-4,5)	0,394
Clinique			
<i>Nombre de patients</i>			
Comorbidités			
Hypertension artérielle	2 (8,3%)	1 (10%)	1,000
Diabète	2 (8,3%)	0 (0%)	1,000
Vasculopathie cérébrale	1 (4,3%)	0 (0%)	1,000
Antécédent de surdité brutale	2 (8,3%)	3 (30%)	0,138
Antécédent d'hospitalisation pour CVO	3 (12,5%)	3 (30%)	0,328
Antécédent de protocole de saignées	12 (50%)	6 (60%)	0,715
Antécédent de transfusions	8 (33,3%)	5 (50%)	0,451

Chez les plus jeunes (15-40 ans), les 2/3 des déficiences auditives étaient séquellaires d'une surdité brutale au décours d'une crise vaso-occlusive. Cet antécédent était le seul facteur associé à une différence significative sur la prévalence de la surdité neurosensorielle, tous génotypes confondus. Nous avons donc cherché à savoir si l'antécédent de surdité brutale était lui-même lié à l'un des facteurs étudiés (tableau 10).

Antécédent de surdité brutale, N = 10**Tableau 10**

Âge moyen (minimum-maximum)	34,6 ans (23-48)	
15-40 ans	8 (80%)	
41-60 ans	2 (20%)	
Nombre d'épisodes		
1 épisode	7 (70%)	
2 épisodes	1 (10%)	
3 épisodes ou plus	2 (20%)	
Séquelle auditive		
Aucune	2 (20%)	
Unilatérale droite	4 (40%)	
Bilatérale	4 (40%)	
Degré de surdité séquellaire (sur ≥ 1 oreille)		
Déficience profonde (PAM ≥ 90 dB)	2 (20%)	
Déficience moyenne (41 < PAM < 70 dB)	3 (30%)	
Déficience légère (20 < PAM < 40 dB)	3 (30%)	
Génotype		
S/S	5 (50%)	p = 1,000
S/C	4 (40%)	
S/Lepore	1 (10%)	
S/S		
Traités par hydroxycarbamide	3 (60%)	p = 0,589
Non traités par hydroxycarbamide	2 (40%)	
Taux d'hémoglobine médian (Q1-Q3)		
Chez les S/S	10,6 (10,4-11,2)	p = 0,012*
Chez les S/C	10,35 (10,25-10,55)	p = 0,204
Antécédent de saignées		
Sur les 2 dernières années	8 (80%)	p = 0,001*
Syndrome d'hyperviscosité	8 (80%)	
Antécédent de transfusion	8 (80%)	
Antécédent d'hospitalisation pour CVO sur les 2 dernières années	5 (50%)	p = 0,346
		p = 0,063

On remarquait que 9 patients ayant présenté une surdité brutale (90%) avaient un antécédent de protocole de saignées, 8 d'entre eux étant encore sous saignées dans les 2 années précédentes. Huit (80%) présentaient un syndrome d'hyperviscosité, défini cliniquement comme la présence de troubles neurosensoriels (vertiges, acouphènes, céphalées), concomitants d'une hémococoncentration et soulagés par la saignée.

Autre argument appuyant un rôle éventuel de l'hyperviscosité : parmi les 5 sujets S/S, 4 avaient un taux d'hémoglobine élevé (supérieur à 10 g/dL), correspondant à une hémococoncentration. Le seul patient S/S qui avait un taux bas était dans une situation particulière, puisqu'il souffrait de comorbidités qui pouvaient interférer avec la mesure (polyarthrite rhumatoïde, diabète très mal équilibré, trouble thymique sévère). Le taux d'hémoglobine médian chez les S/S était de 10,6 g/dL (10,4-11,2), alors qu'il était de 8,55 g/dL (7,6-9,3) chez les S/S sans surdité brusque, avec un $p = 0,012$. La différence n'était pas statistiquement significative chez les S/C, qui ont généralement une anémie moins marquée.

DISCUSSION

Notre étude estime la prévalence de la surdité neurosensorielle à 29,1% (IC 95% : 19.8 - 39.9) dans la population drépanocytaire suivie au CHU de la Guadeloupe. Ce taux est cohérent avec les études publiées dans la littérature, dont les résultats oscillent entre 22,5 et 45%^{12-15,17}. Comme le remarquent Stuart et Smith¹⁶, les critères définissant la surdité influent très largement sur le résultat final ; si nous classons en surdité la présence de 2 seuils strictement supérieurs à 20 dB sur au moins 2 fréquences et sur au moins une oreille, nous mesurons la prévalence de la surdité à 38,4% (IC 95% : 28.1 - 49.5). Cette valeur se rapproche des observations formulées par Jovanovic-Bateman dans son étude publiée en Guadeloupe en 2006¹¹, où la prévalence était de 45% avec ce même critère.

La surdité neurosensorielle est clairement corrélée à l'âge : elle ne concerne aucun des 11 patients de 20 ans ou moins, tandis qu'elle concerne 8 (72,7%) des 11 patients âgés de 51 ans ou plus. Nous avons écarté les patients de plus de 60 ans pour limiter le biais de confusion avec la presbyacousie ; cette limite d'âge pourrait être discutée, dans le contexte d'une maladie grave qui induit un vieillissement physiologique prématuré. Toutefois, sur les patients de plus de 55 ans inclus dans l'étude, 4 seulement présentent une atteinte prédominante sur les hautes fréquences (courbe en pente de ski), avec peu d'influence sur la perte auditive moyenne. Nous estimons donc que la surdité dans l'ensemble de notre échantillon, y compris entre 50 et 60 ans, reflète l'atteinte liée à la drépanocytose, tous les facteurs de confusion ayant été scrupuleusement exclus.

La profondeur de la surdité est très variable. On note chez un jeune homme de 31 ans, une subcophose droite après surdité brutale dans un contexte de crise vaso-occlusive sévère. La question de l'implantation précoce des patients cophotiques doit être posée, même en cas d'atteinte unilatérale au vu du risque de bilatéralisation de la surdité. Ces bilatéralisations peuvent survenir à tout âge, comme en témoigne l'implantation d'une jeune Saoudienne de 15 ans après une surdité d'installation rapidement progressive (en 18 mois) sur l'oreille gauche puis sur la droite²⁶. En outre, un case-report de 2018 rapporte une sclérose cochléaire sans ossification, quelques mois après une surdité brutale en contexte de CVO, qui a nécessité des dilatations lors de la pose des électrodes²⁷. Une étude dédiée au sujet serait nécessaire, afin d'évaluer le risque de sclérose ou d'ossification cochléaire qui compromettrait une implantation plus tardive. Notons que 2 audiométries réalisées

sur les patients exclus (âgés de plus de 60 ans) avaient montré une cophose bilatérale, qui pourrait nécessiter une implantation cochléaire selon les résultats du bilan complet. Le cas n'est donc pas isolé.

L'objectif secondaire de notre étude était de mettre en lumière d'éventuels facteurs de risque, qui expliqueraient l'hétérogénéité de l'atteinte auditive. La littérature nous apprenait déjà que l'atteinte n'était pas liée au sexe et que la prévalence était équivalente entre les S/S et S/C¹¹, bien que beaucoup d'études se concentrent sur les patients homozygotes. Nos conclusions confirment que le risque auditif est équivalent dans les 2 génotypes.

Plusieurs auteurs ont formulé des hypothèses physiopathologiques. L'ischémie de la strie vasculaire, vascularisation terminale, conduirait à l'hypoxie de l'organe de Corti, particulièrement sensible, avec un risque significatif sur la fonction auditive par dégradation des cellules ciliées externes²⁴. Pour Burch-Sims G et al.²⁵, l'ischémie serait due à la déformation des hématies, ne permettant pas d'apporter l'oxygène nécessaire à l'importante activité métabolique que requiert l'équilibre ionique dans l'endolymph. Pour da Silva et al.²⁸, la cochlée est particulièrement sensible à l'hypoxie en raison de sa vascularisation unique terminale, et l'atteinte chez les patients drépanocytaires serait liée à des phénomènes de micro-ischémie sur vaso-occlusions répétées. Toutes ces pistes laissent penser que l'atteinte auditive pourrait être liée soit à une hyperviscosité responsable d'hypoxie chronique, soit à des micro-infarctus répétés, qui pourraient donner une perte auditive brutale, ou bien une atteinte cumulative par paliers infra-cliniques. D'autres paramètres pourraient être impliqués : l'inflammation chronique avec des phénomènes auto-immuns, la sévérité de la maladie, le génotype, les traitements ototoxiques (chélateurs du fer, antibiotiques lors des séjours en réanimation...), etc.

Peu d'études s'intéressent aux causes de cette surdité ; il faut pourtant mentionner le travail de Lago et al.²². Sur une population de 52 enfants de 6 à 18 ans, drépanocytaires S/S, ils mesurent la prévalence de la surdité neurosensorielle à 28,8%. Chez les enfants atteints de déficience auditive, ils observent une association statistiquement significative avec l'absence de vasodilatation induite par le flux au niveau de l'artère radiale (flow-mediated dilation), classiquement reconnue comme un marqueur de la fonction endothéliale. La dysfonction endothéliale pourrait donc être liée à la déficience auditive, alors que les autres marqueurs étudiés – bilan lipidique, CRP et traitement par hydroxycarbamide – ne montraient aucune différence significative dans cette publication.

En Guadeloupe, Lemonne et al. en 2014 ont remarqué une prévalence supérieure des atteintes otologiques chez les patients S/C présentant une tension artérielle supérieure à 120/70 mmHg²⁹. Pourtant dans notre étude, l'hypertension artérielle n'est pas associée à un sur-risque auditif.

Les facteurs génétiques et biologiques que nous avons étudiés ne montrent aucun lien statistique avec la surdité, si l'on considère indistinctement tous les géotypes. Les marqueurs d'hémolyse, d'inflammation et d'hémoconcentration sont sensiblement identiques entre les deux groupes. Il faut mentionner toutefois que les paramètres biologiques ont été recueillis sur des bilans annuels à l'état de base. Par exemple, l'hématocrite sur un bilan de base reflète mal la tendance à l'hémoconcentration, qui serait traitée si l'hématocrite était anormalement élevé. Ceci constitue une limite de notre étude, qui par son schéma transversal ne peut analyser les variations passées de l'hémorrhéologie par exemple.

En revanche, l'analyse en sous-groupes par géotype montre une prédominance de l'atteinte auditive chez les sujets homozygotes S/S ayant un faible niveau d'hémolyse : la LDH est significativement plus faible dans le groupe S. Nous expliquons cette différence par le fait qu'une hémolyse moins marquée s'accompagne d'une hémoconcentration plus importante. Effectivement, dans le groupe S, les taux d'hémoglobine et d'hématocrite sont plus élevés, et les réticulocytes sont plus bas, même si le faible effectif ne permet pas de dégager une différence statistiquement significative. Tous ces éléments sont cohérents : les sujets moins hémolyseurs et plus hémoconcentrés semblent plus à risque de développer une surdité neurosensorielle.

Chez les hétérozygotes S/C, le taux d'hématocrite est significativement plus faible dans le groupe S (29,2% contre 31,5% dans le groupe N, $p = 0,017$), ce qui pourrait sembler paradoxal puisque notre hypothèse physiopathologique principale repose sur l'hémoconcentration et l'hyperviscosité. Toutefois, le biais lié aux saignées est capital chez les S/C : 60% des patients S/C du groupe S ont un antécédent de saignées. Comme les sujets touchés par la surdité semblent plus symptomatiques, nous supposons qu'ils sont plus exposés aux saignées fréquentes, ce qui expliquerait que leur hématocrite de base soit plus bas.

La limite principale de cette étude est le nombre restreint de patients inclus, qui ne nous permet pas de conclure sur certaines tendances de l'analyse en sous-groupes. Pourtant, les 111 audiométries réalisées représentent plus d'1/6^{ème} de la population adulte suivie à l'UTD. Une poursuite de l'étude à l'UTD voire une étude multicentrique incluant les patients suivis au Centre Hospitalier de Basse-Terre ou au CHU de la Martinique, permettrait d'augmenter la puissance statistique et de conclure plus formellement.

Parmi les critères cliniques, l'antécédent de surdité brutale a retenu toute notre attention. En effet 10 patients (11,6% de l'effectif total) dans notre étude ont eu un antécédent de surdité brutale. Deux tiers des patients jeunes (âgés de 40 ans ou moins) souffrant d'un déficit auditif ont eu une surdité brutale. Autrement dit, un événement aigu de surdité brutale explique la majeure partie des déficiences auditives chez les patients les plus jeunes : seuls 3 patients sur les 50 sujets âgés de 15 à 40 ans avaient une perte auditive sans antécédent de surdité brutale, et cette perte était légère dans les 3 cas. Il nous semble donc que la surveillance de l'audition avant 40 ans devrait se concentrer sur ces patients qui ont présenté des surdités brutales, et qu'une surveillance étroite des autres patients n'est pas justifiée, sauf doléance clinique.

Nous nous sommes demandé quelles étaient les caractéristiques de ce groupe « antécédent de surdité brutale ». Il en ressort que 9 patients sur 10 (90%) avaient un antécédent de protocole de saignées, ce qui constituait une différence statistiquement significative avec les patients sans antécédent de surdité brutale ($p = 0,001$). 8 étaient encore sous protocole de saignées moins de 2 ans avant l'inclusion. Les saignées sont réalisées le plus souvent chez les patients ayant une tendance à l'hyperviscosité sanguine : après vérification des dossiers, 8 patients (80%) avaient effectivement une tendance à l'hyperviscosité, telle qu'elle est définie plus haut. Élément supplémentaire, l'hémoglobine était significativement plus élevée chez les patients S/S par rapport aux sujets sans surdité brutale.

Tous ces éléments laissent penser que l'hémoconcentration pourrait être un facteur favorisant de surdité brusque, et donc un facteur majeur de surdité neurosensorielle chez les plus jeunes. A ce stade, notre étude ne permet pas de conclure à la causalité de ces événements aigus, puisque son caractère transversal exclut toute temporalité. Afin de déterminer plus précisément le rôle de l'hyperviscosité sur la survenue des surdités brutales, il conviendrait de mettre en place une étude prospective, incluant tous les patients au moment de leur surdité brutale, et analysant le bilan biologique du moment. Un tel schéma est toutefois difficile à appliquer, étant donné la relative rareté de ces événements.

Il paraîtrait plus réalisable d'étudier le lien entre l'atteinte auditive et les autres complications connues de l'hémoconcentration : l'ostéonécrose aseptique de la tête fémorale et de la tête humérale, et la rétinopathie proliférative.

CONCLUSION

1. La prévalence de la surdité neurosensorielle est estimée à 29,1% (IC 95% : 19.8 - 39.9) dans la population drépanocytaire suivie à l'UTD. Ce taux proche du tiers en fait une complication à ne pas négliger, du fait de son retentissement sur la qualité de vie. La déficience auditive est un facteur d'isolement, qui limite les interactions sociales déjà difficiles dans le contexte d'une maladie chronique grave.
2. Chez les sujets homozygotes S/S, la surdité semble associée préférentiellement à une anémie faiblement hémolytique, causant une hémococoncentration avec maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur à 10-11 g/dL. Contrôler ce taux afin qu'il reste inférieur à 10 g/dL par des saignées préventives, même en l'absence de symptômes, est une option à discuter.
3. La majorité des atteintes auditives chez les moins de 40 ans est séquelle d'une surdité brutale.
4. La quasi-totalité des surdités brutales sur CVO survient chez des patients ayant une tendance à l'hyperviscosité sanguine. Par conséquent ces patients doivent être informés du risque d'atteinte brutale, et appelés à la signaler dès l'apparition des symptômes, pour être traités rapidement et suivis étroitement.
5. Le suivi audiométrique systématique des patients jeunes, de moins de 40 ans, nous semble superflu dès lors qu'ils n'expriment aucune doléance auditive et n'ont pas présenté de surdité brutale. Après 40 ans, un suivi plus régulier doit être mis en place, le risque augmentant avec l'âge.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sundd, P., Gladwin, M. T. & Novelli, E. M. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu. Rev. Pathol.* 14, 263–292 (2019).
2. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 385, 117–171 (2015).
3. Lionnet, F. *et al.* Hemoglobin sickle cell disease complications: a clinical study of 179 cases. *Haematologica* 97, 1136–1141 (2012).
4. Kapoor, E. *et al.* Characterization of Sensorineural Hearing Loss in Adult Patients With Sickle Cell Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otol. Neurotol. Off. Publ. Am. Otol. Soc. Am. Neurotol. Soc. Eur. Acad. Otol. Neurotol.* (2020) doi:10.1097/MAO.0000000000002825.
5. Lemonne, N. *et al.* Rheology of red blood cells in patients with HbC disease. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 61, 571–577 (2016).
6. Alkindi, S., Arafa, N., Al Okbi, M. & Pathare, A. Complete recovery following sudden sensorineural hearing loss in a patient with sickle cell disease. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* 4, 97–99 (2011).
7. Saroul, N., Giraudet, F., Gilain, L., Mom, T. & Avan, P. Physiologie cochléaire : bases anatomiques, cellulaires et électrophysiologiques. 22 (2020).
8. Nakashima, T. *et al.* Disorders of cochlear blood flow. *Brain Res. Rev.* 43, 17–28 (2003).
9. Lago, M. R. R. *et al.* Dysfunction of the auditory system in sickle cell anaemia: a systematic review with meta-analysis. *Trop. Med. Int. Health* 24, 1264–1276 (2019).
10. Saint-Martin, C. *et al.* Universal newborn screening for haemoglobinopathies in Guadeloupe (French West Indies): a 27-year experience. *J. Med. Screen.* 20, 177–182 (2013).
11. Jovanovic-Bateman, L. & Hedreville, R. Sensorineural hearing loss with BrainStem Auditory Evoked Responses changes in homozygote and heterozygote sickle cell patients in Guadeloupe (France). *J. Laryngol. Otol.* 120, 627–630 (2006).
12. Al Jabr, I. Hearing loss among adults with sickle cell disease in an endemic region: a prospective case-control study. *Ann. Saudi Med.* 36, 135–138 (2016).
13. Crawford, M. R. *et al.* Prevalence of hearing loss in adults with sickle cell disease. *Ear Hear.* 12, 349–351 (1991).

14. Atsina, K. K. & Ankra-Badu, G. Sensorineural hearing loss in Ghanaians with sickle cell anaemia. *Trop. Geogr. Med.* 40, 205–208 (1988).
15. Ogisi, F. O. & Okafor, L. A. Assessment of auditory function in sickle cell anaemia patients in Nigeria. *Trop. Geogr. Med.* 39, 28–31 (1987).
16. Stuart, A. & Smith, M. R. The emergence and prevalence of hearing loss in children with homozygous sickle cell disease. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 123, 69–74 (2019).
17. Okbi, M. H. A. *et al.* Sensorineural hearing loss in sickle cell disease—A prospective study from Oman. *The Laryngoscope* 121, 392–396 (2011).
18. Kegele, J. *et al.* Otoacoustic emission testing in Ghanaian children with sickle-cell disease. *Trop. Med. Int. Health* 20, 1209–1212 (2015).
19. MacDonald, C. B., Bauer, P. W., Cox, L. C. & McMahon, L. Otologic findings in a pediatric cohort with sickle cell disease. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 47, 23–28 (1999).
20. Taipale, A., Pelkonen, T., Bernardino, L., Peltola, H. & Pitkäranta, A. Hearing loss in Angolan children with sickle-cell disease. *Pediatr. Int.* 54, 854–857 (2012).
21. Koussi, A. *et al.* Hearing loss in children with sickle cell disease. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* 55, 235–239 (2001).
22. Lago, M. R. R. *et al.* Sensorineural hearing loss in children with sickle cell anemia and its association with endothelial dysfunction. *Hematology* 23, 849–855 (2018).
23. Bois, E., Francois, M., Benkerrou, M., Van Den Abbeele, T. & Teissier, N. Hearing loss in children with sickle cell disease: A prospective French cohort study. *Pediatr. Blood Cancer* 66, (2019).
24. Miller, J. M. & Dengerink, H. Control of inner ear blood flow. *Am. J. Otolaryngol.* 9, 302–316 (1988).
25. Burch-Sims, G. P. & Matlock, V. R. Hearing loss and auditory function in sickle cell disease. *J. Commun. Disord.* 38, 321–329 (2005).
26. Almuhawwas, F. A. & Hagr, A. A. Cochlear implant for bilateral profound sensorineural hearing loss in an adolescent with sickle cell anemia. *Ann. Saudi Med.* 34, 167–170 (2014).
27. Kim, S. J., Taheri, M. R., Merkison, M. & Monfared, A. Cochlear Implantation in a Patient with Sickle Cell Disease with Early Cochlear Sclerosis. *Otol. Neurotol.* 39, e87–e89 (2018).
28. da Silva, L. P. A., Nova, C. V. & Lucena, R. Sickle Cell anemia and hearing loss among children and youngsters: literature review. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 78, 126–131 (2012).
29. Lemonne, N. *et al.* Association between relative systemic hypertension and otologic disorders in patients with sickle cell-hemoglobin C disorder. *Am. J. Hematol.* 89, 667–667 (2014).

ANNEXES

Fiche d'information remise aux patients



NOTE D'INFORMATION POUR LES PARENTS DES MINEURS

PREVALENCE ET FACTEURS PREDICTIFS DE SURDITE NEUROSENSORIELLE CHEZ LES PATIENTS DREPANOCYTAIRES

Promoteur de la recherche : CHU de la Guadeloupe

Directrice de thèse : *Dr Maryse ETIENNE-JULAN*

Investigateur principal : *Alexandre LEBRET, interne ORL*

Madame, Monsieur,

Votre médecin propose à votre enfant de participer à une recherche dont le CHU de la Guadeloupe est le promoteur. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

La participation de votre enfant est entièrement volontaire, et nous lui remettons une fiche informative adaptée à son âge. Votre autorisation est bien évidemment requise. Si vous ne désirez pas que votre enfant prenne part à cette recherche, il continuera à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche?

Il est établi que les patients atteints de la drépanocytose ont plus de risques de perdre de l'audition. Il est essentiel de pouvoir prévenir cette perte auditive en comprenant mieux les mécanismes qui y conduisent, et d'assurer un suivi de qualité pour une prise en charge adaptée.

Quel est l'objectif de cette recherche?

Cette étude a pour but premier de préciser quelle est la proportion de patients suivis au Centre Caribéen de la drépanocytose, qui souffrent d'une perte auditive. L'objectif secondaire est d'identifier quels critères sont liés à cette perte auditive : facteurs génétiques (type de drépanocytose, SS ou SC par exemple), facteurs biologiques (sur les bilans sanguins) et facteurs liés à l'histoire de la maladie (sévérité).

Comment va se dérouler cette recherche?

Cette recherche va porter sur tous les patients – âgés de 15 à 60 ans – suivis au Centre Caribéen de la Drépanocytose au CHU de la Guadeloupe, qui doivent avoir leur bilan annuel entre le 1^{er} mars et le 31 août 2020. Chaque patient sera orienté un vendredi matin au service ORL du CHU, pour bénéficier d'une audiométrie réalisée par M. Alexandre LEBRET, interne ORL, puis sera reçu individuellement pour l'explication des résultats. Par la suite, l'investigateur recueillera dans le dossier informatisé les informations nécessaires à l'étude :

- ✓ âge, sexe
- ✓ facteurs génétiques : type de drépanocytose, autre anomalie génétique
- ✓ facteurs biologiques sur les prises de sang : hémocrité, hémolyse, inflammation
- ✓ facteurs cliniques : nombre de crises vaso-occlusives sur les 2 dernières années, nombre de saignées, existence d'autres pathologies comme l'hypertension ou le diabète, traitement en cours

Aucune autre intervention ne vous sera demandée.

Qui peut participer ?

Tous les patients de 15 à 60 ans ayant une drépanocytose diagnostiquée génétiquement. Seront exclues les personnes ayant un antécédent de maladie ou de chirurgie des oreilles, un antécédent de traumatisme de l'oreille, une surdité de naissance ou des antécédents familiaux de surdité congénitale, ainsi que les personnes ayant reçu une transfusion les 3 mois précédents.



Que vous demandera-t-on ?

Il vous sera simplement demandé de vous présenter dans le service ORL pour votre audiométrie annuelle. Ce test indolore et non invasif ne sera réalisé qu'une fois, et consistera à vous faire écouter des sons plus ou moins hauts et plus ou moins forts, pour préciser la qualité de votre audition. Aucune autre intervention et aucun autre rendez-vous ne seront nécessaires.

Quels sont les bénéfices attendus ?

Les bénéfices attendus sont de mieux connaître la proportion des patients atteints de drépanocytose en Guadeloupe qui connaissent une baisse de leur audition, et de mieux connaître les facteurs qui permettent de prédire cette atteinte auditive. A terme, l'intérêt sera de mieux comprendre ce qui cause une perte auditive dans la drépanocytose, et de mieux suivre les patients à risque, pour un dépistage efficace.

Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard des objectifs qui vous ont été présentés. Le responsable du traitement des données est le CHU de la Guadeloupe. Le médecin de l'étude, et autre personnel de l'étude recueilleront des informations à votre sujet, sur votre santé, sur votre participation dans l'étude, et le cas échéant, sur vos données génétiques. Ces informations, appelées « Informations personnelles », sont consignées sur des formulaires informatisés et totalement anonymisés, sur des ordinateurs du CHU. Seules les informations strictement nécessaires au traitement et à la finalité de la recherche seront recueillies et ces données seront conservées pendant la durée de l'étude jusqu'au rapport final ou jusqu'à la dernière publication puis archivées pendant la durée conforme à la réglementation en vigueur. Afin d'assurer la confidentialité de vos informations personnelles, ni votre nom ni aucune autre information qui permettrait de vous identifier directement ne seront saisis sur le cahier d'observation ou dans tout autre dossier ou échantillon que le médecin de l'étude fournira au promoteur ou aux représentants autorisés du promoteur. Vous serez uniquement identifié(e) par un code et vos initiales. Le code est utilisé pour que le médecin de l'étude puisse vous identifier si nécessaire.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par l'ordonnance 2018-1125 du 12 décembre 2018 relative à la protection des données personnelles) et au règlement général sur la protection des données (règlement UE 2016/679), vous avez un droit d'accès et de rectification sur vos informations personnelles. Dans certains cas, vous pouvez aussi demander la restriction du traitement de vos informations personnelles, vous opposer à certains types de traitement de vos informations personnelles, demander que vos informations personnelles soient effacées et demander que vos informations personnelles vous soient fournies, à vous ou à un tiers, sous un format numérique (droit de portabilité). Vous pouvez exercer ces droits en le demandant par écrit auprès du médecin de l'étude. Le promoteur répondra à vos demandes dans la mesure du possible conformément à ses autres obligations légales et réglementaires et lorsque la loi l'exige.

Le promoteur pourra communiquer des informations personnelles aux agences réglementaires ou à ses partenaires de recherches. Ces personnes, sociétés et agences peuvent être situées dans votre pays, dans d'autres pays de l'Espace économique européen (EEE), aux Etats-Unis et dans d'autres pays à l'extérieur de l'EEE. Il est possible que certains pays hors de l'EEE n'offrent pas le même niveau de protection de la vie privée que votre pays. Le promoteur maintiendra toutefois le plus possible la confidentialité de toutes les informations personnelles qu'il recevra dans les limites de la loi. Le promoteur adoptera les mesures contractuelles appropriées, y compris sa certification au regard du bouclier de protection des données (Privacy Shield) et ses clauses standard de protection des données, pour s'assurer que les destinataires pertinents en dehors de l'Espace économique européen fournissent un niveau adéquat de protection à vos informations personnelles comme énoncé dans ce formulaire et conformément à la loi.



Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Les autorités compétentes et le promoteur ou ses représentants autorisés pourront également avoir besoin d'accéder à vos archives médicales et à votre dossier de l'étude, afin de vérifier les données recueillies dans le cadre de l'étude.

Vos informations personnelles codées pourront être utilisées pour d'autres recherches scientifiques sur votre maladie ou sur d'autres maladies toujours conformément aux lois et aux règlements applicables.

Si vous avez d'autres questions au sujet du recueil, de l'utilisation de vos informations personnelles ou des droits associés à ces informations, veuillez contacter Monsieur le Délégué à la Protection des données du CHU de la Guadeloupe (dpo@chu-guadeloupe.fr) ou le médecin de l'étude.

Si malgré les mesures mises en place par le promoteur vous estimez que vos droits ne sont pas respectés, vous pouvez déposer une plainte auprès de l'autorité de surveillance de la protection des données compétente dans votre pays de résidence (la CNIL pour la France).

Conformément à l'ordonnance n° 2016-800 du 16 juin 2016 relative aux recherches impliquant la personne humaine :

- cette recherche a été soumise à l'avis du Comité d'Ethique local du CHU de la Guadeloupe
- les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux,
- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser au médecin toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Si vous souhaitez ne pas participer à cette recherche, merci de le signaler au médecin responsable lors de votre entretien après l'audiométrie. Dans le cas contraire, vous serez inclus dans l'étude et nous vous remercions de votre participation.

A tout moment, vous pourrez changer d'avis et vous rétracter. Pour ce faire il vous suffira d'envoyer un mail à l'adresse de l'investigateur principal : alexandre.lebret@chu-guadeloupe.fr

Nous vous remercions pour votre attention.

UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

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

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

NOM ET PRENOM : LEBRET Alexandre

SUJET DE LA THESE : Prévalence et facteurs prédictifs de la surdité neurosensorielle chez les patients drépanocytaires. Etude transversale au CHU de la Guadeloupe.

THESE : MEDECINE

Qualification : Médecine Spécialisée

ANNEE : 2020

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2020ANTI0525

MOTS CLEFS : Drépanocytose – Surdité – Perte auditive

La drépanocytose, 1^{ère} maladie génétique en Guadeloupe, est connue pour augmenter le risque de surdité neurosensorielle, bien que l'atteinte auditive soit inégale dans la population malade.

Nous avons réalisé 86 audiométries tonales pour des patients drépanocytaires suivis au CHU de la Guadeloupe entre mars et août 2020. La prévalence de la surdité neurosensorielle est estimée à 29,1% (IC95 : 19,8-39,9). Cette prévalence croît avec l'âge et ne dépend ni du sexe, ni du sous-type génétique de drépanocytose. Chez les sujets S/S, la surdité est statistiquement liée à un faible niveau d'hémolyse, maintenant le taux d'hémoglobine et le taux d'hématocrite élevés. Un antécédent de surdité brutale est rapporté chez 1/3 des patients atteints de surdité. Chez les jeunes de moins de 40 ans, la surdité est liée à une perte brutale dans 66% des cas. Ces surdités brutales sont à 80% survenues dans un contexte de tendance à l'hyperviscosité, notamment en cas d'hémoglobine > 10 g/dL chez les patients S/S.

La surdité neurosensorielle est une complication de la drépanocytose à ne pas négliger. L'importance des surdités brutales impose une information des patients et une prise en charge rapide de chaque épisode. La tendance à l'hyperviscosité semble un facteur de risque important de surdité brutale. Un suivi audiométrique systématique des jeunes de moins de 40 ans, en dehors des épisodes de surdité brutale, semble toutefois superflu.

JURY : Présidente :

Pr Suzy DUFLO

Directrice de thèse :

Dr Maryse ETIENNE-JULAN

Juges :

Pr Eric TRUY

Dr Laurence BERAL

Dr Emmanuel NALLET
