

## DREPANOCYTOSE ET VERTIGE : UN DIAGNOSTIC POSSIBLE EN FRANCE METROPOLITAINE REVUE DE LA LITTERATURE A PROPOS D'UN CAS

O. CHOLLET, T. BRICHE, J-P. DIARD

*Med Trop* 2002; **62** : 525-530

**RESUME** • Si les manifestations cochléaires de l'anémie falciforme sont fréquentes, les atteintes vestibulaires sont exceptionnelles. Un patient, porteur d'une drépanocytose, a présenté des épisodes itératifs de grand vertige, pouvant être attribués à son hémoglobinopathie. Nous effectuons à cette occasion une revue de la littérature.

**MOTS-CLES** • Drépanocytose - Vertige - Surdité.

**SICKLE CELL DISEASE AND VERTIGO: A POSSIBLE DIAGNOSIS IN MAINLAND FRANCE. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW**

**ABSTRACT** • Sickle cell anemia is frequently associated with auditory dysfunction. However peripheral vestibulopathy is uncommon. The purpose of this report is to describe a patient who presented repeated episodes of severe vertigo attributable to sickle cell disease. Discussion of this case includes a review of the literature.

**KEY WORDS** • Sickle-cell disease - Vertigo - Deafness.

Les maladies génétiques de l'hémoglobine sont constituées par les thalassémies (diminution de synthèse de l'hémoglobine) et les hémoglobinopathies (apparition d'une ou de plusieurs hémoglobines anormales) dont la drépanocytose ou anémie falciforme (sickle cell anemia pour les Anglo-saxons) est la forme la plus répandue (1). Nous rapportons l'observation d'un patient porteur d'une drépanocytose et présentant des épisodes de vertiges rotatoires itératifs. Il s'agit de la première observation de ce type en langue française et nous effectuons, à cette occasion, une revue de la littérature.

### OBSERVATION

Il s'agit d'un patient âgé de 59 ans, originaire d'Afrique de l'Ouest qui souffre d'une drépanocytose de type SC diagnostiquée en 1978.

Depuis, de nombreuses crises douloureuses et plusieurs crises de vertige rotatoire ont entraîné différentes consultations et hospitalisations sans que ce patient,

nomade, ne bénéficie d'un suivi adapté (en dehors d'une surveillance ophtalmologique pour rétinopathie ischémique).

L'histoire clinique a débuté par une sensation de déséquilibre d'apparition progressive, de durée brève et accompagnée d'une hypoacousie et d'acouphènes gauches. Après un intervalle libre de 5 jours, un vertige rotatoire intense est brutalement réapparu, accompagné de signes neuro-végétatifs marqués, d'une hypoacousie et d'acouphènes gauches, pouvant évoquer une maladie de Ménière. Devant l'absence d'amélioration, le patient a été hospitalisé.

À son entrée, l'interrogatoire n'a noté aucun contexte particulier notamment viral.

L'examen clinique a mis en évidence un syndrome vestibulaire périphérique associé à une surdité neurosensorielle prédominant à gauche : l'épreuve de Weber a noté une latéralisation du son à droite, l'épreuve de Rinne était positive des deux côtés, avec absence de perception du diapason 4096 Hz à gauche.

Il a été observé un nystagmus spontané droit de degré II sans fixation sous lunettes de Bartels, et les déviations segmentaires se faisaient vers la gauche lors des manœuvres de Romberg et de Fukuda.

L'examen des paires crâniennes et l'examen neurologique étaient sans anomalie.

Sur le plan biologique, ont été retrouvés une anémie modérée à 9,6 g/dl d'hémoglobine, un hématoците à 29,30 %, et des pourcentages respectifs d'hémoglobine à 43 (Hb S), 41,6 (Hb C) et 1,7 (Hb F) lors de l'électrophorèse de l'hémoglobine. Les sérologies virales sont restées négatives.

L'audiométrie tonale a confirmé l'existence d'une surdité neuro-sensorielle bilatérale prédominant à gauche

• Travail de la Clinique d'ORL et de chirurgie Cervico-faciale (O.C., Assistant des Hôpitaux des Armées), Hôpital d'instruction des Armées du Val de Grâce, Paris, du Service d'ORL et de Chirurgie Cervico-faciale (T.B., Spécialiste des Hôpitaux des Armées) et du Centre Principal d'Expertise Médicale du Personnel Naviguant (J-P.D., Spécialiste des Hôpitaux des Armées, Hôpital d'Instruction des Armées Percy, Clamart.

• Correspondance : T. BRICHE, Service d'ORL et de Chirurgie Cervico-faciale, Hôpital d'Instruction des Armées Percy, 101 avenue Henri Barbusse, 92141 Clamart • E-mail : orl.percy@free.fr •

• Article reçu le 22/04/2002 définitivement accepté le 22/10/2002.

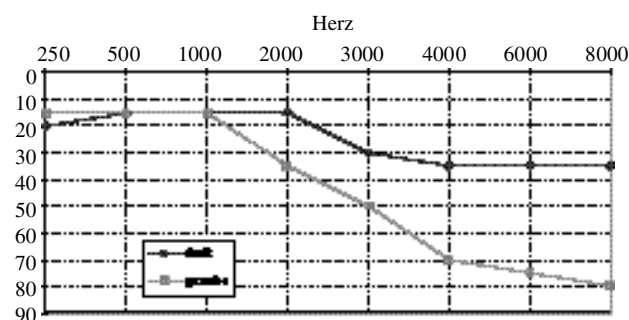


Figure 1 - Audiogramme tonal initial.

(Fig. 1). La perception des fréquences graves reste normale dans leur seuil, l'atteinte se faisant sur les fréquences aiguës.

L'impédancemétrie constate l'absence des réflexes stapédiens ipsilatéraux gauches, les réflexes droits restant présents et les pics centrés sur le tympanogramme.

Un traitement symptomatique par vestibuloprotectifs et antiémétiques a été entrepris jusqu'à la sédation des symptômes.

Les épreuves fonctionnelles vestibulaires ont été réalisées à distance de l'épisode.

Les épreuves caloriques ont retrouvé une hypoalérence vestibulaire bilatérale prédominante à gauche - tant en vitesse qu'en fréquence - une prépondérance directionnelle droite confirmant les données de l'examen.

L'Équitest (Fig. 2, 3) a mis en évidence un score somesthésique normal, une chute modérée du score visuel, un effondrement du score vestibulaire (avec chute lors des phases 5 et 6), et un allongement des latences lors du « Motor Control Test » évoquant une atteinte des voies longues.

L'enregistrement des PEA a noté un allongement bilatéral des latences de l'onde V supérieur à 5,80 ms, l'écart interaural (I-V) restant inférieur à 0,30 ms.

L'imagerie en résonance magnétique (IRM) cranio-encéphalique n'a pas retrouvé d'anomalie de signal.

L'évolution sous traitement a été favorable avec une disparition des symptômes. Le patient a été revu, trois semaines après, avec un examen vestibulaire normalisé, avant d'être perdu de vue.

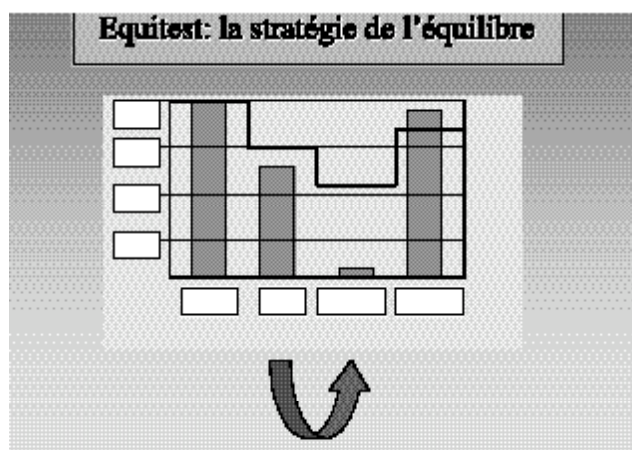


Figure 2 - Equitest : l'effondrement du score vestibulaire.

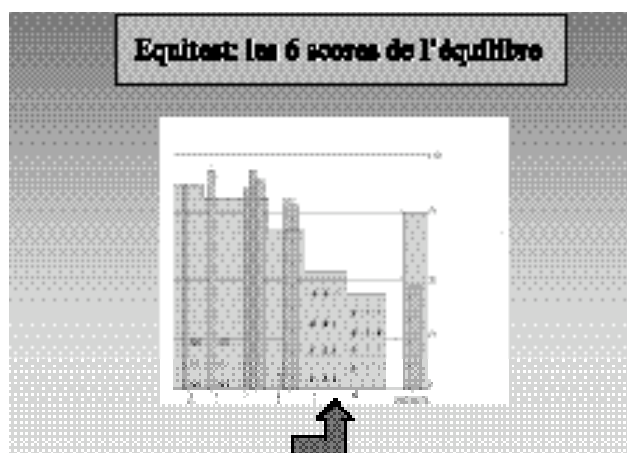


Figure 3 - Equitest : l'effondrement des réponses en phase 5 et 6 traduit la perte des informations vestibulaires et donc une chute lors de l'examen.

## RAPPEL SUR LA DREPANOCYTOSE

### Définition

La drépanocytose a été décrite en 1910 par Herrick (2). Cette affection transmise sur le mode récessif autosomique est due à une modification du 6<sup>e</sup> codon de la chaîne β de l'hémoglobine (substitution de l'acide glutamique par de la valine) qui entraîne la formation d'hémoglobine (Hb) S. Les sujets peuvent être homozygotes SS ou hétérozygotes (AS) le plus souvent asymptomatiques (3, 4).

D'autres mutations associées aboutissent à des hétérozygotes composites :

- synthèse d'hémoglobine C par mutation du 6<sup>e</sup> codon en leucine (hétérozygotes SC) ;
- β-thalassémie (hétérozygotes S-β thalassémiques).

Homozygotes SS, hétérozygotes SC et S-β thalassémiques sont regroupés sous le terme de syndromes drépanocytaires majeurs (1, 5).

### Epidémiologie

La drépanocytose se rencontre dans les régions tropicales et subtropicales (6). Elle est fréquente en Afrique, dans toutes les régions où les natifs d'Afrique sont retrouvés (Antilles, continent nord-américain) (1, 3, 5) mais aussi sur l'ensemble du pourtour méditerranéen (Maghreb, Sicile, Grèce, Moyen-Orient) (7) et en Inde où le gène portant l'hémoglobine C semble plus répandu (8).

Aux USA, la prévalence du gène codant l'hémoglobine S chez les afro-américains est évaluée entre 7 et 9 % soit 1 sur 500 à 600 naissances environ (3, 9, 10, 11, 12). En Jamaïque, elle est de 11 % (8). La transmission est homozygote, 1 fois sur 40 environ (13).

En France, 1 enfant sur 1500 est porteur du gène et le nombre de patients présents en Ile-de-France est estimé à 3000. C'est une affection qu'il n'est plus rare, désormais, d'observer.

Quatre-vingts pour cent de ces patients sont originaires d'Afrique noire et 20 % d'Europe ou d'Afrique du Nord (14).

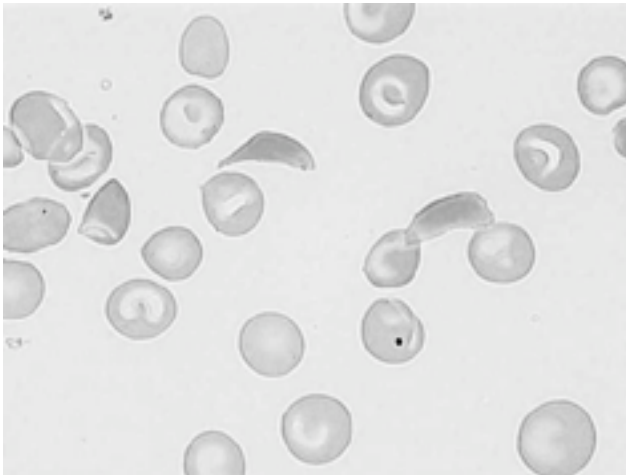


Figure 4 - Drépanocytes.

### Physiopathologie

Elle est sous-tendue par la falciformation (Fig. 4). Ce phénomène itératif et récidivant est initié par l'hypoxie (5, 12) dans un délai très rapide (quelques millièmes de seconde), délai fonction de la concentration moyenne en hémoglobine (9). La valine interagit avec la phényl-alanine et la leucine situées en 85<sup>e</sup> et 88<sup>e</sup> position sur la chaîne des molécules voisines (4) diminuant ainsi la solubilité de l'hémoglobine S (1). Les polymères ainsi formés vont créer à l'échelle macroscopique des milliers de fibres allongées qui vont déformer l'hématie en forme de faucille (sickle-cell). Ces hématies dont la déformabilité est diminuée sont incapables de franchir les réseaux capillaires entraînant occlusion capillaire ou veineuse, puis une stase qui majore l'hypoxie ce qui est à l'origine d'un cercle vicieux (12). Cette déformation initialement réversible devient définitive à l'issue de plusieurs cycles de falciformation, créant un « drépanocyte » doué de propriétés d'adhésion à l'endothélium, phénomène maximal dans les zones de turbulence (caractéristique des capillaires) et d'un diamètre inférieur à 10 microns (1, 9). A terme, peuvent apparaître des lésions des gros troncs artériels, notamment intra-cérébraux, secondaires aux lésions intimes et responsables de graves complications neurologiques (15).

L'exercice physique (entraînant une acidose), la déshydratation et le temps chaud facilitent l'apparition d'une crise vaso-occlusive (1, 4, 5, 11, 12).

### Tableau clinique

L'occlusion vasculaire concerne tous les organes, entraînant selon le cas des lésions aiguës (lors des crises) ou chroniques (11).

Les lésions aiguës sont multiples (infarctus osseux, amaurose par oblitération de l'artère centrale de la rétine, nécrose papillaire aiguë, syndrome thoracique aigu, priapisme). Elles entraînent des hospitalisations itératives et ne sont pas sans conséquences sur le plan socio-professionnel.

Le tableau clinique est complété par une anémie chronique et une grande susceptibilité aux infections par infarctus splénique (3, 5)

Le pronostic vital des sujets homozygotes, longtemps gravé par une grande mortalité, ne s'est que lentement amélioré, atteignant de nos jours 60 ans (16). Les infections représentent toujours la première cause de décès chez les enfants (17).

Cette évolution contraste avec la situation des hétérozygotes composites chez lesquels l'évolution clinique semble plus simple et l'affection compatible avec une plus grande longévité. Les complications graves semblent notamment moins fréquentes (8, 18). L'affection peut rester méconnue et n'être diagnostiquée qu'à l'occasion d'une enquête familiale. Ces patients ont souvent un taux d'hémoglobine plus élevé, des réticulocytes et un taux de bilirubine modérément élevé. Cette évolution moins sévère découle de la moindre capacité de polymérisation des molécules d'hémoglobine C (4).

### DISCUSSION

La drépanocytose est une affection ubiquitaire aux multiples conséquences viscérales. Il paraît probable que l'oreille interne puisse subir les conséquences de l'anémie chronique et des occlusions vasculaires, survenant sur une vascularisation de type terminal et de faible diamètre. Morgenstein *et Coll* (13) ont confirmé cette hypothèse en étudiant les caractéristiques anatomo-pathologiques de l'os temporal d'un enfant suivi pour surdité de perception, décédé d'une septicémie au décours d'une crise vaso-occlusive. Ils ont noté « l'aspect hyperplasique et congestif de la moelle osseuse au sein de la pyramide pétreuse, semblant avoir une tendance invasive aux dépens de l'os voisin, l'absence ou la destruction de nombreuses cellules striées internes et externes, la rupture de la strie vasculaire et l'engorgement des vaisseaux striés par des drépanocytes en l'absence d'hydrops ou de collapsus du système endolymphatique ». Le diamètre du méat auditif interne (MAI) était normal. Ils ont estimé cet aspect compatible avec une ischémie de la strie vasculaire, et une dégénérescence de l'organe de Corti.

Serjeant *et Coll* (19) ont évoqué la compression du VIII dans le MAI par l'hyperplasie médullaire dans le rocher, mais cette hypothèse a été éliminée après réalisation de coupes scanographiques.

Marcus *et Coll* (20) ont attribué la nécrose de la strie vasculaire et les destructions des cellules ciliées à une obstruction capillaire et veineuse, favorisée par l'angle aigu du réseau capillaire cochléaire et le ralentissement du flux cochléaire en dessous de 70  $\mu$ s.

Cette hypothèse, reprise plus tard par Savundra (25, 35, 36), semble désormais admise dans le déterminisme de la surdité en association avec l'anémie (3, 12, 21, 22).

Ces surdités semblent apparaître dès le plus jeune âge. Au cours d'un dépistage chez 100 sujets âgés de 3 à 21 ans, un taux d'échec de 12 % est retrouvé (seuils atteignant

Tableau I - Prévalence des surdités neuro-sensorielles des patients drépanocytaires.

Auteurs	Nombre de sujets	Prévalence
Todd 1973 (24)	83	22 %
Friedman 1980 (26)	43	12 %
Forman-Franco 1982 (27)	54	11 %
Crawford 1991 (28)	75	41 %
Gould 1991 (29)	34	38 %
Ajulo 1993 (30)	52	13,5 %

30 db sur 500 Hz et 20 db sur les 3 autres fréquences) supérieur au taux de 1,6 % attendu dans ce groupe d'âge (23).

Lors d'une étude réalisée sur 56 enfants nigériens homozygotes SS âgés de 6 à 15 ans, la prévalence était de 21 % contre 6,66 % dans un groupe témoin d'enfants au génotype AA (22). Le seul facteur pathogénique identifié était le jeune âge auquel survenait la première crise vaso-occlusive. Parmi les enfants ayant eu une crise dans leur première année de vie, 58,3% avaient une surdité de perception contre 15 % pour les enfants ayant eu leur première crise plus tard, ce qui indiquerait que la microvascularisation cochléaire de l'enfant est très sensible à l'occlusion, entraînant des surdités ultérieures. D'autres auteurs (3, 24) ont retrouvé des taux plus faibles chez les jeunes enfants, une aggravation avec l'âge et évoquent un processus dégénératif. Tous insistent sur l'intérêt du dépistage afin de prévenir les handicaps ultérieurs (25).

Chez l'adulte, de nombreux travaux ont été réalisés pour apprécier l'incidence des surdités neuro-sensorielles. La prévalence va selon les séries de 11 à 41 % (24, 26-30) (Tableau I).

Crawford *et Coll* (28) ont déterminé la prévalence des surdités en individualisant les génotypes SS et SC. Alors que l'évolution clinique est habituellement plus favorable chez les hétérozygotes, ils notent chez eux une dégradation auditive plus élevée (69 % vs 36 %). De façon similaire, on remarque que la rétinopathie drépanocytaire atteint 50 % des hétérozygotes SC alors qu'elle est rare chez les sujets homozygotes (8, 9).

Les surdités peuvent survenir brutalement au cours de crises vaso-occlusives, un lien direct étant fait entre les deux événements (4, 6, 11, 12, 31, 32). Ces surdités brusques, unilatérales ou bilatérales, sont souvent de mauvais pronostic fonctionnel (6). Quelques cas de récupération partielle ont été décrits (4, 12) évoquant une réversibilité de l'ischémie cochléaire. Les facteurs déclenchant sont identiques à ceux des autres manifestations aiguës. Schreiberstein *et Coll* (11) décrivent le cas d'un patient de 23 ans ayant présenté une surdité brusque au cours d'un tournoi sportif par temps chaud et humide. Elles surviennent préférentiellement chez les sujets homozygotes, mais les hétérozygotes SC ne sont pas épargnés (4, 11).

Enfin, nous citerons le traitement par déféroxamine (Desferal®), chélateur du fer destiné à limiter la surcharge en fer chez les homozygotes SS fréquemment transfusés, dont l'ototoxicité est évoquée (33).

Dans notre observation, l'hémoglobino-pathie a été découverte de façon fortuite, ce qui est une éventualité déjà

évoquée. En revanche, l'évolution clinique semble plus handicapante qu'à l'habitude pour un sujet hétérozygote.

L'anamnèse ne retrouve pas d'antécédent d'exposition professionnelle bruyante, ni de circonstances évocatrices de barotraumatismes. La surdité de perception, unilatérale, est ici modérée malgré le nombre de crises. Aucun audiogramme antérieur n'est disponible. Selon les séries, il est décrit soit une détérioration progressive de l'audition au fil des épisodes (26, 34), soit une relative stabilité (21, 24) probablement en raison d'une grande susceptibilité individuelle.

Si l'atteinte cochléaire semble fréquente, les travaux décrivant des manifestations vertigineuses sont rares.

Des troubles de l'équilibre, le plus souvent à type de tangage ou d'instabilité à la marche, accompagnant des épisodes de surdité brutale ont été décrits (4, 5).

La première observation d'un vertige rotatoire remonte à 1973 lorsque Serjeant *et Coll* (8) ont rapporté, dans une étude rassemblant 90 jamaïcains hétérozygotes SC, l'existence d'un patient présentant des symptômes itératifs en l'absence de signes cochléaires. Aucune précision n'était donnée sur les explorations réalisées, le traitement entrepris et l'évolution.

En 1976, Marcus *et Coll* (20) décrivent une fratrie de quatre sœurs dont trois portaient une hémoglobino-pathie (une hétérozygotie AS et deux composites S-β thalassémie). Toutes trois présentaient des troubles de l'équilibre, le caractère périphérique étant affirmé chez l'une d'elles.

Enfin, plus récemment, deux cas de vestibulopathie périphérique ont été rapportés chez deux patients homozygotes SS qui ont bénéficié d'un examen oto-neurologique et d'un bilan cochléovestibulaire complet (35, 36).

Il s'agissait :

- d'un homme de 32 ans, souffrant depuis 18 ans de « vertiges » itératifs de durée variable en l'absence de signe cochléaire, hospitalisé pour surdité brutale et chez lequel les éprouves fonctionnelles ont découvert une hypovalence vestibulaire homolatérale à sa surdité ;

- d'une fillette de 13 ans, ayant présenté lors d'une hospitalisation pour crise douloureuse, un grand vertige attribué après explorations fonctionnelles à une aréflexie vestibulaire unilatérale.

Dans notre observation, la répétition des épisodes, l'atteinte cochléaire associée, éliminent à l'évidence un vertige positionnel paroxystique bénin (VPPB). L'hypovalence vestibulaire bilatérale et asymétrique, la répétition des épisodes et l'apparition progressive des symptômes n'évoquent pas une névrite vestibulaire.

L'évolution clinique, étalée sur plusieurs années, pourrait faire envisager une maladie de Ménière, d'autant que la crise est accompagnée d'acouphènes prémonitoires. Mais les crises semblent toujours aussi invalidantes au fil des ans et les explorations fonctionnelles ne retrouvent ni l'aréflexie vestibulaire, ni la surdité prédominante sur les fréquences graves que l'on s'attendrait à retrouver ici.

Certains éléments évoquent ici une atteinte rétro-cochléaire ou centrale. Ces caractères ont également été décrits dans d'autres travaux (8, 22, 26, 27, 29, 34) avec une fréquence allant de 24 % à 58 % et attribués à des lésions

multifocales (endo et rétro-cochléaire) ou de dégénérescence nerveuse attribuées à la susceptibilité de l'oreille interne en raison de sa vascularisation de type terminal. Ces anomalies seraient plus fréquentes chez les sujets présentant des lésions cérébrales décelables sur l'imagerie.

Si l'IRM n'a pas mis en évidence ici d'anomalie de signal, elle peut retrouver des lésions cérébrales. Whitehead et Coll (5) rapportent l'observation de deux patients présentant une surdité brutale et fluctuante chez lesquels l'IRM a retrouvé des hypersignaux en séquence T1 attribués à une hémorragie labyrinthique.

L'atteinte vasculaire cérébrale concerne 4 à 10 % des patients et constitue l'une des complications les plus graves des drépanocytoses homozygotes. Morbidité et mortalité sont lourdes (37). En l'absence de traitement, la récurrence survient deux fois sur trois (38) et les accidents vasculaires cérébraux constituent encore la seconde cause de décès chez les enfants après les épisodes infectieux (9, 15, 18, 21).

La plupart des auteurs insistent sur le nombre des accidents infra cliniques dont la fréquence estimée est cinq à neuf fois plus élevée (9). Des lésions ischémiques et d'atrophie ont été individualisées chez des patients encore asymptomatiques (39).

Aussi la survenue d'un accident cochléo-vestibulaire constitue un signal d'alerte qui doit entraîner la réalisation d'un bilan d'imagerie. L'IRM semble plus sensible que la tomodensitométrie où l'injection d'iode a été incriminée dans la genèse des crises (15,18).

Les lésions ischémiques se traduisent par un iso ou hyposignal en séquence T1 et un hypersignal sur les séquences T2 et densité de protons.

La découverte de lésions cérébrales peut permettre de débiter un traitement préventif spécifique. Schreibstein et Coll (11) considèrent qu'un épisode de falciformation labyrinthique équivaut à un accident vasculaire cérébral intéressant les territoires de l'artère cérébelleuse antéro-inférieure ou de l'artère basilaire, et doit faire l'objet d'un traitement approprié.

A la phase aiguë, la prise en charge des crises douloureuses associe hydratation par voie orale ou intraveineuse, des antalgiques adaptés éventuellement morphiniques, une lutte contre l'acidose, voire une oxygénothérapie.

Examens biologiques et radiographiques complètent le bilan (12, 14, 38, 40).

Les traitements d'entretien sont destinés à limiter le nombre de crises et l'apparition des complications viscérales chroniques.

Les programmes transfusionnels et les saignées permettent de diminuer le taux d'hémoglobine S aux environs de 30 % ce qui permet d'améliorer la rhéologie sanguine en condition d'hypoxie. Ils stabilisent les lésions artérielles (38), font chuter le risque de récurrence d'un accident vasculaire cérébral à 10 % (15) sans en éliminer le risque (41). L'échange transfusionnel diminue le risque de surcharge volumique et ferrique, limite le nombre d'unités de sang nécessaires. Tavin et Coll (4) l'ont utilisé chez une patiente présentant une crise douloureuse, associée à une surdité brutale et ne répondant pas favorablement aux traitements classiques. Ils ont obtenu

une amélioration tonale et vocale, alors que le taux d'hémoglobine S diminuait. Bien que cette amélioration semble circonstancielle, elle constitue une base empirique pour que ce traitement soit utilisé dans les complications auditives de la drépanocytose. Il reste cependant contraignant et des études ultérieures semblent nécessaires pour déterminer s'il peut jouer un rôle dans les surdités brutales.

L'hydroxyurée favorise la synthèse d'hémoglobine fœtale (F) qui ne polymérise pas. Elle réduit la fréquence des crises vaso-occlusives, mais ses indications restent limitées et son rôle dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux est controversé (14, 15, 39). En outre, se pose le problème des effets secondaires à long terme.

## CONCLUSION

Les progrès diagnostiques et thérapeutiques ont permis une augmentation régulière de l'espérance de vie des patients souffrant de drépanocytose. La prise en charge de tels patients en France Métropolitaine et en région parisienne est désormais une réalité quotidienne.

Si, dans la drépanocytose, l'atteinte cochléaire chronique ou aiguë est classique, les atteintes vestibulaires sont plus rares, et il faut savoir y penser devant un vertige périphérique qui ne fait pas sa preuve, soit en zone d'endémie, soit chez un patient qui en est originaire.

La physiopathologie de ce vertige si elle n'est pas certaine, est très probablement liée à une perturbation de la vascularisation de l'oreille interne induite par la déformation des hématies.

Mais, une fois le diagnostic fait, il n'y a aucun moyen d'en prévenir les atteintes ultérieures.

Le traitement immédiat reste symptomatique, (la saignée en milieu faiblement médicalisé), mais ces patients doivent ensuite être dirigés vers un centre de prise en charge multidisciplinaire.

En effet, les manifestations aiguës cochléo-vestibulaires peuvent représenter les prémices de lésions neurologiques dont la gravité justifie une surveillance et parfois, un traitement spécifique ■

## REFERENCES

- 1 - GIROT R -Thalassémie, drépanocytose. Physiopathologie et diagnostic. *Rev Prat* 1999; **49** : 667-674.
- 2 - HERRICK JB - Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med* 1910; **6** : 517-521.
- 3 - Mac DONALD CB, BAUER PW, COX LC, Mac MAHON L - Otologic findings in a pediatric cohort with sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngology* 1999; **47** : 23-28.
- 4 - TAVIN ME, RUBIN JS, CAMACHO FJ - Sudden sensorineural hearing loss in haemoglobin SC disease. *J Laryngol Otol* 1993; **107** : 831-833.
- 5 - WHITEHEAD RE, Mac DONALD CB, MELHEM ER, Mac MAHON L - Spontaneous labyrinth hemorrhage in sickle cell disease. *Am J Neuroradiol* 1998; **19**, september : 1437-1440.

- 6 - O'KEEFE LJ, WAR MA - Sudden total deafness in sickle cell disease. *J Laryngol Otol* 1991; **105** : 653-655.
- 7 - GIAMBONA A, LO GIOCO P, MARINO M *et Coll* - The great heterogeneity of thalassemia molecular defects in Sicily. *Hum Genet* 1995; **95** : 526-30.
- 8 - SERJEANT GR, ASHCROFT MT, SERJEANT BE - The clinical features of haemoglobin SC disease in Jamaica. *B J Haematol* 1973; **24** : 491-501.
- 9 - ALAISTAIR JJ, WOOD MD - Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1999; **340** : 1021-1030.
- 10 - SCHNEIDER RG, HIGHTOWER B, HOSTY TS *et Coll* - Abnormal hemoglobin in a quarter million people. *Blood* 1976; **48** : 629-637.
- 11 - SCHREIBSTEIN JM, Mac DONALD CB, COX LC *et Coll* - Sudden hearing loss in a sickle cell disease : A case report. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; **116** : 541-544.
- 12 - URBAN GE - Reversible sensorineural hearing loss associated with sickle cell crisis. *Laryngoscope* 1973; **83** : 633-638.
- 13 - MORGENTSTEIN KM, MANACE ED - Temporal bone histopathology in sickle cell disease. *Laryngoscope* 1969; **79** : 2172-2180.
- 14 - BACHIR D - Prise en charge de l'adulte drépanocytaire. *Pathol Biol* 1999; **47** : 39-45.
- 15 - VERLHAC S - Exploration de la vasculopathie cérébrale drépanocytaire. *Pathol Biol* 1999; **47** : 31-38.
- 16 - PLATT OS, BRAMBILLA DJ, ROSSE WF - Mortality in sickle cell disease : life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; **330** : 1639-1644.
- 17 - LEIKIN SL, GALLAGER D, KINNEY TR *et Coll* - Cooperative study of sickle cell disease. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatrics* 1989; **84** : 500-508.
- 18 - CROWLEY JJ, SARNIAK S - Imaging of sickle cell disease. *Pediatr Radiol* 1999; **29** : 646-661.
- 19 - SERJEANT GR, NORMAN W, TODD GB - The internal auditory canal and sensorineural hearing loss in sickle cell disease. *J Laryngol Otol* 1975; **89** : 453-455.
- 20 - MARCUS RE, YOUNG M, LEE YM - Inner ear disorders in a family with sickle cell thalassemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1976; **102** : 703-705.
- 21 - BERRY RA - Sickle cell anemia : Audiological findings. *Am Audiol Soc* 1975; **1** : 61-63.
- 22 - ODETOYIMBO O, ADEKILEA - Sensorineural hearing loss in children with sickle cell anemia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; **96** : 258-260.
- 23 - GENTRY B, DAVIS P, DANCER J - Failure rates of young patients with sickle cell disease on a hearing screening test. *Percept Mot Skills* 1997; **84** : 434.
- 24 - TODD GB, SERJEANT GR, LARSON MR - Sensorineural hearing loss in jamaicans SS disease. *Acta Otolaryngol* 1973; **76** : 268-272.
- 25 - S AVUNDRA PA - Hearing loss may occur after sickle cell crises, especially in children. *BMJ* 1998; **316** : 935.
- 26 - FRIEDMAN EM, LUBAN NLC, HERER GR, WILLIAMS I - Sickle cell anemia and hearing. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; **89** : 342-347.
- 27 - FORMAN-FRANCO B, KARAYALIN G, MANDEL D, ABRAMSON A - The evaluation of auditory function in homozygous sickle cell disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982; **89** : 850-856.
- 28 - CRAWFORD MR, GOULD HJ, SMITH WR *et Coll* - Prevalence of hearing loss in adults with sickle cell disease. *Ear Hear* 1991; **12** : 349-351.
- 29 - GOULD H, CRAWFORD M, SMITH W *et Coll* - Hearing disorders in sickle cell disease : cochlear and retrocochlear findings. *Ear Hear* 1991; **12** : 352-354.
- 30 - AJULO SO, OSIMANE AI, MYATT HM - Sensorineural hearing loss in sickle cell anemia. A United Kingdom study. *J Laryngol Otol* 1993; **107** : 790-794.
- 31 - MORRISON AW, BOOTH JB - Sudden deafness : an otologic emergency. *Br J Hosp Med* 1970; **4** : 287-298.
- 32 - ORCHIK DJ, DUNN JW - Sickle cell anemia and sudden deafness. *Arch Otolaryngol* 1977; **103** : 369-370.
- 33 - CHIODO AA, ALBERTI PW, SHER GD *et Coll* - Deferoxamine ototoxicity in an adult transfusion-dependent population. *J Otolaryngol* 1997; **26** : 116-122.
- 34 - SHARP M, ORCHICK D - Auditory function in sickle cell anemia. *Arch Otolaryngol* 1978; **104** : 322-324.
- 35 - SAVUNDRA PA, SKACEL P, RUDGE P - Peripheral vestibulopathy in sickle cell disease. *J Audiol Med* 1996; **5** : 61-66.
- 36 - S AVUNDRA PA - Audio-vestibular dysfunction in the sickle cell syndromes. *J Audiol Med* 1996; **5** : 167-173.
- 37 - BALKARAN B, CHAR G, MORRIS JS *et Coll* - Stroke in a cohort of patients with homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1992; **120** : 360-366.
- 38 - OLIVIERI RUSSEL M, GOLDBERGH H, HODSON A - Effect of transfusion therapy on arteriographic abnormalities and on recurrence of stroke in SCD. *Blood* 1984; **63** : 162-169.
- 39 - MANFRE L, GIARRATANO E, MAGGIO A *et Coll* - MR Imaging of the brain : findings in patients with Thalassemia intermedia and Sickle-cell- Thalassemia disease. *Am J Roentgenol* 1999; **173** : 1477-1480.
- 40 - SILBERGLEIT R, O'SULLIVAN JANCIS M, Mac NAMARA RM - Management of sickle cell pain crisis in the emergency department at teaching hospitals. *J Emerg Med* 1999; **17** : 625-630.
- 41 - PEGELOW C, ADAMS R, Mac KIE V - Risk of recurrent stroke in patients with SCD treated with erythrocyte transfusion. *J Pediatr* 1995; **126** : 896-899.