

**Fonction gonadique des adolescents drépanocytaires au Centre Mère et Enfant de la
Fondation Chantal Biya au Cameroun**
**Gonadal function of adolescents with sickle cell anemia at the Mother and Child Center of
the Chantal Biya Foundation in Cameroon**

Mbono Betoko R¹, Sap S^{2,3}, Malloum H², Yanda Alima A³, Chelo D^{2,3}, Koki Ndombo P^{2,3}

1. Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques, Université de Douala-Cameroun
2. Faculté de Médecine et Des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé I-Cameroun
3. Centre Mère et enfant, Fondation Chantal Biya

Auteur correspondant : Dr Mbono Betoko Ritha Carole, Faculté de Médecine et des Sciences Pharmaceutiques, Douala – Cameroun; Email : mbonobetoko@yahoo.fr;

RESUME

Introduction : La fonction gonadique peut être altérée chez l'adolescent drépanocytaire. Un hypogonadisme survient dans 8 % des cas. Peu de données existent sur la fonction gonadique de l'adolescent drépanocytaire au Cameroun. **Objectifs :** Evaluer la fonction gonadique des adolescents drépanocytaires. **Matériel et Méthodes :** Il s'agissait d'une étude comparative menée du 02 Janvier au 31 Mai 2018 au Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya. Les adolescents drépanocytaires de sexe masculin âgés de 9 à 18 ans avaient été inclus. Les variables étudiées étaient l'âge de début pubertaire, le poids, la taille, le stade pubertaire ainsi que les valeurs sériques de FSH, LH, AMH et Testostérone. **Résultats :** Nous avons obtenu 28 cas et 28 témoins contrôle. L'âge médian était de 13 (11,5 – 14,8) ans pour les cas et 11,3 (10,5 – 12,2) ans pour les témoins au début de la puberté. La fonction sertolienne était caractérisée par des taux d'hormone antimüllérienne faibles pour les adolescents drépanocytaires par rapport aux témoins ($p= 0,018$). **Conclusion :** Les adolescents drépanocytaires étaient plus âgés que les témoins aux différents stades pubertaires. Leur fonction sertolienne était altérée comparé aux témoins.

Mots clés : Fonction gonadique, drépanocytose, adolescents, hormone anti-müllérienne

SUMMARY

Introduction: Gonadal function may be impaired in adolescents with sickle cell anemia (SCA). Hypogonadism is found in 8% of cases. There is scarcity of data on the gonadal function of these patients in our country. **Objective:** Evaluate gonadal function of adolescents with SCA. **Methods:** We conducted a case-control study from January 2nd to May 31st, 2018 at the Mother and Child Center of the Chantal Biya Foundation. Boys with SCA aged 9 to 18 years were included. The studied variables included age at onset of puberty, weight, height, Tanner stages. Blood levels of FSH, LH, AMH and Testosterone were also measured. **Results:** We included 28 cases compared to 28 controls. The median age was 13 (11.5 - 14.8) years for cases and 11.3 (10.5 - 12.2) years for controls at the onset of puberty. The sertoli cell function was characterized by lower anti-Müllerian hormone levels for adolescents with sickle cell disease compared to controls ($p = 0.018$). **Conclusion:** Our study shows that adolescents with sickle cell anemia were older than the controls at different Tanner stages. Sertoli cell function was impaired in the cases compared to controls.

Key words: Gonadal function, sickle cell anemia, adolescent, anti-Müllerian hormone

INTRODUCTION

La drépanocytose est l'hémoglobinopathie la plus fréquente dans le monde [1]. Elle est caractérisée par la présence d'hémoglobine S et l'absence d'hémoglobine normale A. Elle est à l'origine de phénomènes vaso-occlusifs en situation d'hypoxie. Elle peut entraîner des complications chroniques parmi lesquelles des complications endocriniennes [2]. Le retard pubertaire représente 6,8 % des complications

chroniques survenant chez le sujet drépanocytaire. Chez le garçon, il est le reflet clinique d'un hypogonadisme. Ce phénomène concerne 8 % des patients drépanocytaires [2]. L'hypoxie chronique, le déficit en micronutriments, la cytotoxicité du fer et l'inflammation chronique seraient impliqués dans la survenue de cette complication [3–6]. De plus, son origine primaire ou secondaire est encore discutée [7].

L'ampleur de l'hypogonadisme est variable d'une population à l'autre. Elle est fonction du degré de sévérité de la maladie, du niveau socio-économique et de l'accessibilité aux soins [3]. Une étude faite au Cameroun révèle que 10% d'adolescents drépanocytaires ont un retard pubertaire [8]. Cependant, peu de données ont été reportées sur leur fonction gonadique. Sachant que l'hypogonadisme vu tardivement peut compromettre la reproduction à l'âge adulte, il nous a semblé opportun d'évaluer l'axe gonadotrope chez les adolescents drépanocytaires suivis dans un centre de référence au Cameroun.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude transversale, descriptive et analytique avec un groupe témoin comparatif. Elle a été réalisée sur une période de 5 mois allant du 02 Janvier au 31 Mai 2018 au Centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya. C'est un hôpital universitaire situé dans la capitale politique du Cameroun. Il est doté de 12 unités spécialisées dont fait partie l'unité de prise en charge de l'enfant drépanocytaire. Cette unité est l'une des deux unités pédiatriques dédiées à l'enfant drépanocytaire au Cameroun. Elle a une capacité d'accueil de 12 lits. Elle reçoit en moyenne 500 hospitalisations par an. L'équipe soignante est constituée d'un pédiatre référent drépanocytose aidé d'un médecin généraliste, de huit infirmières et d'un psychologue. Les cas et les témoins ont été appariés selon l'âge et le sexe. Le groupe des cas incluait tout adolescent drépanocytaire homozygote, de sexe masculin, âgé de 10 à 19 ans suivi à l'unité de prise en charge des enfants drépanocytaires. Le groupe des témoins incluait tout sujet non drépanocytaire de sexe masculin âgé de 9 à 18 ans. Les patients drépanocytaires recevant de l'hydroxyurée, les patients porteurs d'une maladie chronique déclarée ou recevant un médicament (Anticonvulsifs, androgènes, opiacés) pouvant affecter l'axe gonadotrope avaient été exclu. La taille minimale de l'échantillon était de 46 sujets répartis en deux groupes selon le ratio un cas pour un témoin. Les cas ont été sélectionnés en milieu hospitalier, au cours des consultations de suivi des enfants drépanocytaires. Les témoins ont été recrutés au sein de deux établissements primaire et secondaire de la ville de

Yaoundé après consentement éclairé des parents. Les données avaient été collectées à l'aide d'une fiche technique. Les données sociodémographiques des participants (âge, région d'origine) avaient été recueillies à l'interrogatoire. Les données relatives à la drépanocytose ont été recueillies dans les dossiers des patients. Il s'agissait du résultat d'électrophorèse, des marqueurs biologiques d'hémolyse (hémoglobine basale, Lactate déshydrogénase (LDH), bilirubinémie) ; des marqueurs de l'activité médullaire (pourcentage d'hémoglobine F, nombre de globules blancs et plaquettes).

Les données anthropométriques comportaient le poids, la taille et l'indice de masse corporelle. La taille était mesurée debout et pieds nus à l'aide d'une toise Leicester Height Measure[®] MK II avec une précision de 0,1cm. Le poids était mesuré à l'aide d'une balance impédancemètre de type TANITA[®] BC-420 de classe III avec une précision de 0,05kg. Le poids était mesuré en position debout chez un patient portant des vêtements légers. L'indice de masse corporelle (IMC) était calculé à l'aide de l'équation de Quetelet : Poids (en kilogrammes) / carré de la taille (en mètre). Ces données ont été reportées sur les courbes de croissance OMS 2007 pour les enfants de 5 à 19 ans. Les mesures de bio-impédance électrique étaient obtenues à l'aide d'un bio-impédancemètre de type TANITA[®] BC 420. Les variables reportées étaient la masse grasse (en pourcentage) et la masse musculaire ou masse maigre (en Kg). Le développement pubertaire était évalué à l'aide de la classification de Tanner. Il s'agissait de mesurer le volume testiculaire (G) et de coter la pilosité pubienne (P). Le volume testiculaire était représenté par la longueur testiculaire mesurée à l'aide d'un double décimètre. Le retard pubertaire était défini par une longueur testiculaire < 25 mm au-delà de 14 ans.

Sur le plan biologique, les dosages hormonaux ont été réalisés par radio-immunologie au laboratoire d'hormonologie et biochimie de l'Hôpital Robert Debré à Paris. Les valeurs de base de FSH, LH, testostérone et hormone antimüllérienne (AMH) avaient été mesurées afin d'évaluer la fonction leydigienne et la fonction sertolienne. Les valeurs de chaque participant ont

été comparées aux valeurs de référence du laboratoire d'hormonologie et de biochimie de l'Hôpital Robert Debré. L'hypogonadisme hypergonadotrope était retenu pour des taux de FSH et LH normaux ou élevés associés à un taux de stéroïdes sexuels bas. L'hypogonadisme hypogonadotrope était défini par des taux de FSH, LH et stéroïdes sexuels abaissés. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 20.0 (Statistical Package for Social Sciences, IBM Corporation, Chicago, USA). Les données quantitatives étaient présentées sous forme de moyenne $\pm$ écart type quand la distribution était normale. Les variables qualitatives ont été décrites en termes de proportion. La comparaison des moyennes a été faite en utilisant le test t de Student. La comparaison des médianes a été réalisée à l'aide du test non paramétrique de Mann U Whitney Wilcoxon. La recherche d'une association entre variable dépendante et variables indépendantes a été ré-

alisée à l'aide d'une régression logistique binaire en analyse univariée puis multivariée. La significativité des tests était établie pour des valeurs $p < 0,05$. Une clairance éthique a été obtenue auprès du comité Institutionnel d'éthique et de Recherche de la Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales de l'Université de Yaoundé I. Le consentement éclairé des parents a été obtenu avant l'inclusion des enfants dans l'étude. Les principes d'anonymat et de confidentialité ont été respectés dans la gestion des données.

RESULTATS

Au cours de l'étude, 28 cas appariés à 28 témoins ont été inclus avec un âge moyen de $12,71 \pm 2,40$ ans pour les cas et $11,39 \pm 1,60$ ans pour les témoins ($p=0,340$). Il n'y avait pas de différence significative entre les cas et les témoins en ce qui concernait le poids, la taille, la masse grasse et la masse maigre (Tableau I).

Tableau I : Caractéristiques générales de la population d'étude

	Cas (n=28) Moyenne ($\pm$ ET)	Témoins (n=28) Moyenne ($\pm$ ET)	<i>p-value</i>
Age (Années)	$12,71 \pm 2,40$	$11,39 \pm 1,60$	0,340
Poids (Kg)	$34,89 \pm 8,69$	$35 \pm 6,43$	0,756
Taille (cm)	$144,14 \pm 12,95$	$143,55 \pm 9,76$	0,730
IMC (Kg/m ² SC)	$16,51 \pm 1,30$	$16,86 \pm 1,65$	0,543
Masse grasse (%)	$6,54 \pm 2,96$	$6,95 \pm 3,44$	0,932
Masse maigre (Kg)	$36,19 \pm 18,82$	$31,70 \pm 4,74$	0,504

Les adolescents drépanocytaires avaient un taux d'hémoglobine médian de 7,35 (6,82-7,87) g/dl. Le pourcentage médian d'hémoglobine F était de 9,5 (6,55 - 12,25) %. Les valeurs médianes des marqueurs de l'hémolyse (LDH, bilirubine libre) et de la viscosité sanguine (Leucocytes, plaquettes) sont reportées dans le tableau II.

Tableau II : Profil hématologique des adolescents drépanocytaires

Paramètres hématologiques	Médiane (IIQ)
Hémoglobine F (%)	9,5 (6,55 - 12,25)
Globules blancs (cellules/mm ³)	13272 (9250 -15175)
Taux d'hémoglobine (g/dl)	7,35 (6,82-7,87)
Plaquettes (*10 ³ cells/mm ³)	396,5 (315-503,5)
LDH (UI/L)	1789 (1372- 2123)
Bilirubine libre (mg/L)	38 (26-44,5)

L'âge médian était de 13 (11,5 – 14,8) ans pour les cas et 11,3 (10,5 – 12,2) ans pour les témoins au début de la puberté (stade G2 selon la classification de Tanner). Au stade G4, les cas avaient un âge médian de 15,9 (15,3 – 17,8) ans tandis que les témoins étaient âgés de 12,8 (11 – 14) ans. Cette différence était statistiquement significative (Tableau III).

Tableau III : Age médian aux différents stades pubertaires

Volume testiculaire	Cas (n = 28)	Témoins (n = 28)	P
	Médiane (IIQ)	Médiane (IIQ)	
G1	11,3 (10,7 – 11,6)	10,9 (10,2 – 11,7)	1
G2	13 (11,5 – 14,8)	11,3 (10,5 – 12,2)	0,4
G3	13,2 (12,9 – 15,6)	11,4 (10,8 – 12,8)	0,1
G4	15,9 (15,3 – 17,8)	12,8 (11 – 14)	0,03
G5	18,2 (17,8 – 18,6)	15,6 (15,6 – 15,6)	1

En ce qui concerne le profil hormonal de l'axe gonadotrope, les valeurs de FSH étaient normales aux différents stades pubertaires pour les cas et pour les témoins. La fonction leydigienne était caractérisée par des valeurs normales de testostérone pour les deux groupes (Tableau IV).

Tableau IV : Distribution de la population d'étude selon le profil hormonal

Hormones	Groupes	Médiane (IIQ)	P
FSH (UI/l)	Cas	2,23 (0,9 – 3,9)	0,609
	Témoins	2,19 (1,3 – 3,9)	
LH (UI/l)	Cas	0,15 (0,1 – 1,7)	0,063
	Témoins	0,43 (0,1 – 2,2)	
TESTOSTERONE (nmol/l)	Cas	0,11 (0,1 – 0,9)	0,722
	Témoins	0,11 (0,1 – 0,4)	
AMH (ng/ml)	Cas	17,65 (11,4 – 40,3)	0,018
	Témoins	45,9 (22,7 – 80,7)	

La fonction sertolienne était caractérisée par des taux d'hormone antimüllérienne bas pour les adolescents drépanocytaires comparés aux témoins (p = 0,018).

DISCUSSION

Le but de cette étude comparative était d'étudier la fonction gonadique des adolescents drépanocytaires. Il en ressort que les adolescents drépanocytaires étaient plus âgés que les témoins aux différents stades pubertaires. Sur le plan hormonal, les gonadotrophines et les stéroïdes sexuels étaient dans les valeurs normales. La fonction leydigienne était conservée tandis que la fonction sertolienne était perturbée pour les cas.

La population d'étude était constituée de 28 adolescents drépanocytaires appariés à 28 témoins selon l'âge et le sexe avec un âge moyen de $12,71 \pm 2,40$ ans pour les cas et $11,39 \pm 1,60$ ans pour les témoins. Ces patients étaient plus jeunes que les sujets inclus dans d'autres séries pour l'étude de la fonction gonadique chez les sujets drépanocytaires de sexe masculin. En Turquie, les adolescents drépanocytaires avaient un âge moyen de $13,1 \pm 2,9$ ans [2]. Aux Etats-Unis, la fonction gonadique a été étudiée dans une population d'adultes [7]. Ce choix

méthodologique pourrait se justifier par les répercussions néfastes de l'hypogonadisme sur la spermatogenèse et la fonction de reproduction à l'âge adulte. Un diagnostic précoce et une prise en charge à l'âge pédiatrique peuvent améliorer la fonction gonadique du futur adulte. Les adolescents drépanocytaires avaient un taux d'hémoglobine médian de 7,35 (6,82-7,87) g/dl. Ce résultat suggère des besoins transfusionnels élevés ainsi qu'une tendance à l'hypoxie chronique dans cette population d'étude. Ces deux entités pourraient contribuer à l'altération de l'axe gonadotrope chez ces patients du fait de la cytotoxicité du fer et de l'hypoxie [4,5,9].

Par ailleurs, les patients avaient un pourcentage médian d'hémoglobine F de 9,5 %, ce qui constitue un facteur protecteur contre la falciformation [1]. Les adolescents drépanocytaires étaient plus âgés que les témoins au début de la puberté. Au Qatar, le retard pubertaire concernait 25 % des garçons drépanocytaires [10]. Dans une série américaine, le développement pubertaire était retardé de deux

ans chez les patients drépanocytaires par rapport aux témoins [3]. Ce constat pourrait s'expliquer par la fréquence des crises vaso-occlusives, les besoins transfusionnels élevés et le déficit en micronutriments. Ces éléments ont été identifiés comme délétères pour l'axe gonadotrope. En effet, les crises vaso-occlusives entraînent un infarctus de l'hypophyse et du tissu testiculaire [11]. Par ailleurs, il a été démontré que les transfusions multiples augmentaient le risque de surcharge en fer avec cytotoxicité [4–6]. Le profil hormonal de nos patients drépanocytaires était similaire à celui des témoins. Nous n'avons pas objectivé des valeurs de testostérone basse chez les patients drépanocytaires. Ceci suggère qu'ils avaient une fonction leydigienne normale. Ce constat est différent des données de la littérature. Un hypogonadisme était retrouvé chez 1,9 % des adolescents dans une série de 52 patients [9]. Une autre étude rapportait un hypogonadisme chez 12,6 % des cas dans une série de 119 patients [4]. Cette disparité pourrait se justifier par le fait que ces séries prenaient en compte les autres hémoglobinopathies telles que la thalassémie et les formes hétérozygotes SC qui ont des besoins transfusionnels plus élevés que les patients homozygotes. Les valeurs plasmatiques de l'hormone antimüllérienne ont été mesurées en vue d'apprécier la fonction sertolienne. Il en ressort que les valeurs des adolescents drépanocytaires étaient inférieures à celles des témoins. Ceci pourrait suggérer une altération de la spermatogenèse avec des conséquences sur la fonction de reproduction à l'âge adulte. Ce constat pourrait se justifier par l'hyperhémolyse, le stress oxydatif et le déficit en micronutriments [3,4,6]. La mesure concomitante de l'inhibine B pourrait contribuer à une meilleure appréciation de la fonction sertolienne de ces patients [12].

CONCLUSION

Il ressort de cette étude que les adolescents drépanocytaires étaient plus âgés que les témoins aux différents stades pubertaires. Sur le plan hormonal, la valeur médiane de l'hormone anti mullerienne était basse chez les cas comparés aux témoins. Des études ultérieures pourraient contribuer à apprécier la fonction de reproduction et la spermatogenèse de ces patients.

REFERENCES

1. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primer*. 2018;4:18010.
2. Ozen S, Unal S, Erçetin N, Taşdelen B. Frequency and risk factors of endocrine complications in Turkish children and adolescents with sickle cell anemia. *Turk J Haematol Off J Turk Soc Haematol*. 2013;30(1):25-31.
3. Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, Schall JJ, Stallings VA. Effects of delayed pubertal development, nutritional status, and disease severity on longitudinal patterns of growth failure in children with sickle cell disease. *Pediatr Res*. 2007;61(5 Pt 1):607-13.
4. Al-Agha AE, Bawahab NS, Nagadi SA, Alghamdi SA, Felemban DA, Milyani AA. Endocrinopathies complicating transfusion-dependent hemoglobinopathy. *Saudi Med J*. 2020;41(2):138-43.
5. Fung EB, Harmatz PR, Lee PDK, Milet M, Bellevue R, Jeng MR, et al. Increased prevalence of iron-overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle-cell disease. *Br J Haematol*. 2006;135(4):574-82.
6. Noetzli LJ, Panigrahy A, Mittelman SD, Hyderi A, Dongelyan A, Coates TD, et al. Pituitary iron and volume predict hypogonadism in transfusional iron overload. *Am J Hematol*. 2012;87(2):167-71.
7. Taddesse A, Woldie IL, Khana P, Swerdlow PS, Chu JW, Abrams J, et al. Hypogonadism in patients with sickle cell disease: central or peripheral? *Acta Haematol*. 2012 ;128(2):65-8.
8. Mbono Betoko R. Evaluation du développement pubertaire des adolescents drépanocytaires suivis au centre Mère et Enfant de la Fondation Chantal Biya. [Yaoundé] : Faculté de Médecine et des Sciences biomédicales, Université de Yaoundé I ; 2016.
9. Mandese V, Bigi E, Bruzzi P, Palazzi G, Predieri B, Lucaccioni L, et al. Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: an Italian cohort study. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):56.
10. Soliman AT, elZalabany M, Amer M, Ansari BM. Growth and pubertal development in transfusion-dependent children and adolescents with thalassaemia major and sickle cell disease: a comparative study. *J Trop Pediatr*. 1999;45(1):23-30.
11. Huang AW, Muneyyirci-Delale O. Reproductive endocrine issues in men with sickle cell anemia. *Andrology*. 2017;5(4):679-90.
12. Smith-Whitley K. Reproductive issues in sickle cell disease. *Blood*. 2014 ;124(24) :3538-43.