



ULB

Puberté et fertilité chez le patient drépanocytaire: histoire naturelle et impact du traitement

Cécile Brachet

Endocrinologie Pédiatrique

Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola

Université Libre de Bruxelles

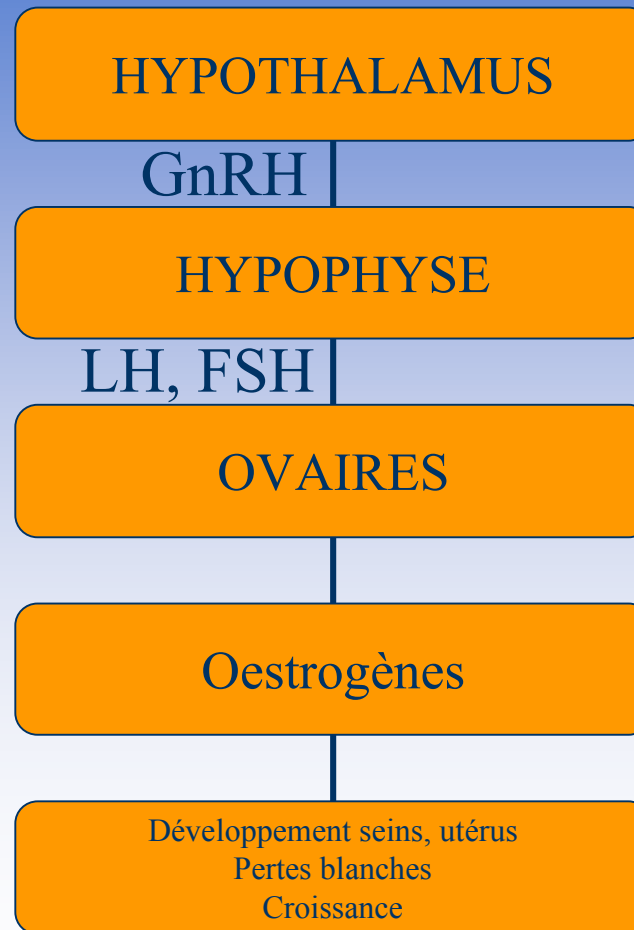


Puberté normale: transition enfant-adulte

- Changements hormonaux
- Changements physiques
 - Caractères sexuels secondaires
 - Croissance
- Développement de la capacité de reproduction
- A quel âge

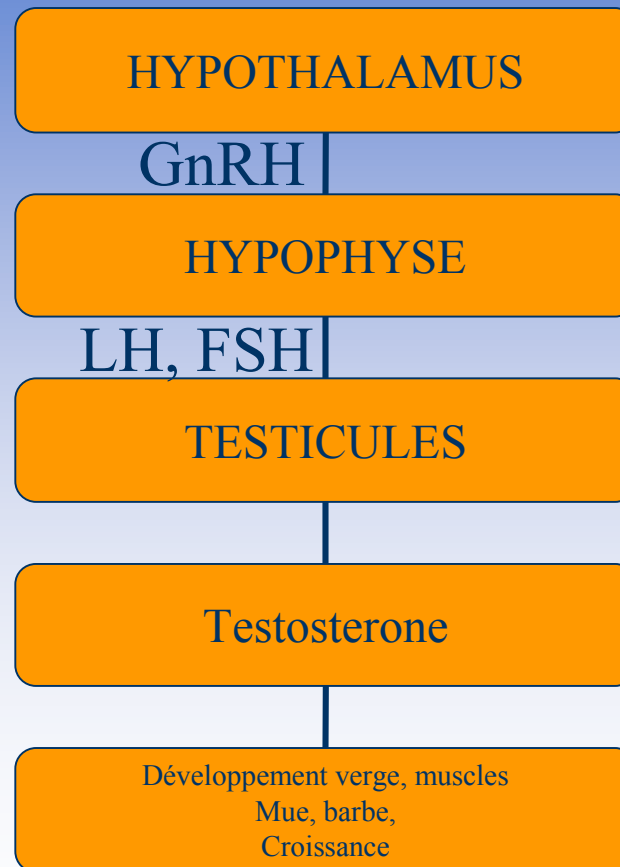


Puberté fille



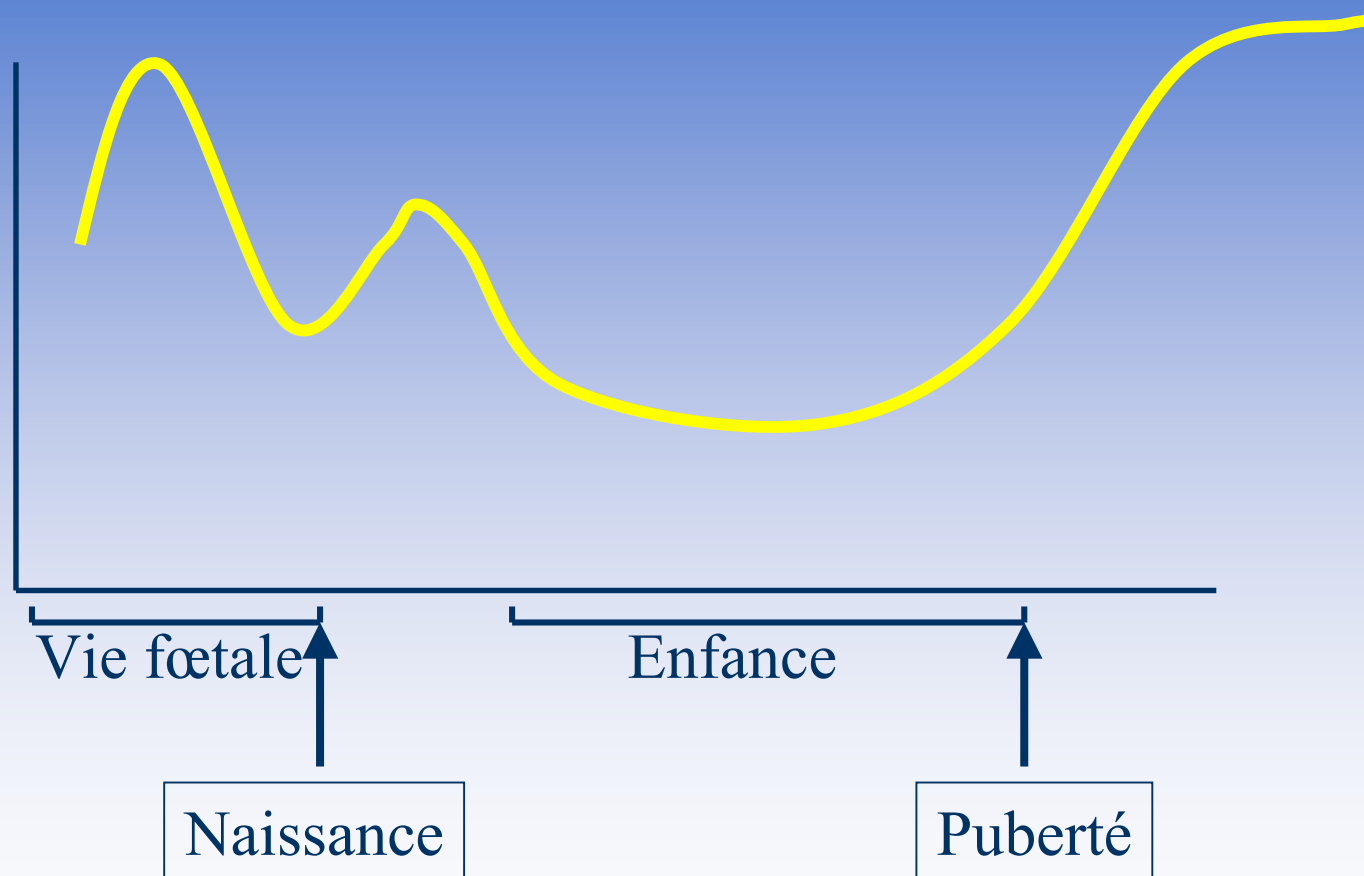


Puberté garçon





Sécrétion de LH et FSH





PERIPHERAL SIGNALS

Leptin
Ghrelin
IGF-1, Insulin
Sex steroids

ENVIRONMENTAL SIGNALS

Nutrition (intra-uterine, postnatal)
Physical activity
Stress
Endocrine disruptors

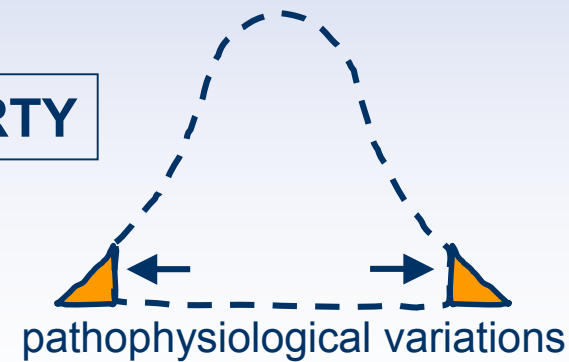
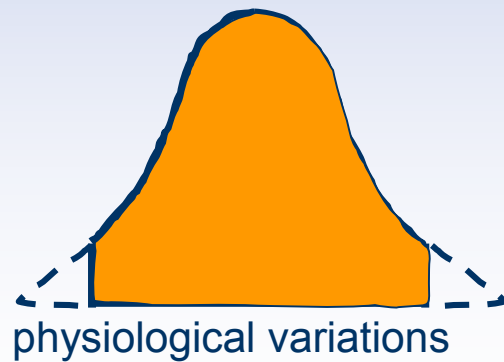
ULB

HYPOTHALAMIC SIGNALS

Neurotransmitters
Neuropeptides
Receptors to signals

GENES
(familial, ethnic)

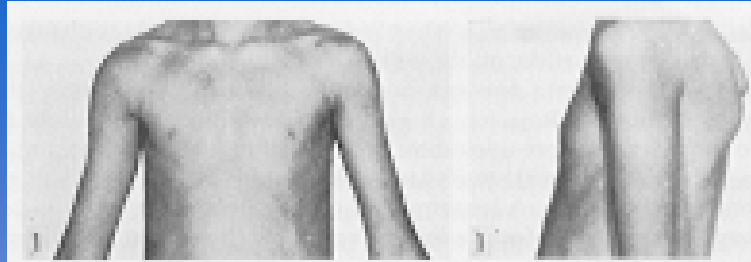
TIMING OF PUBERTY



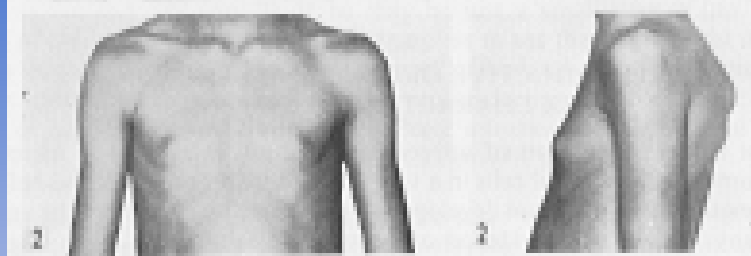


Les stades de
développement
mammaire (M)
à la puberté
selon TANNER

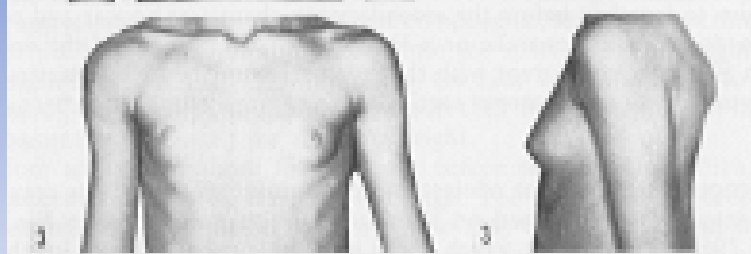
M1



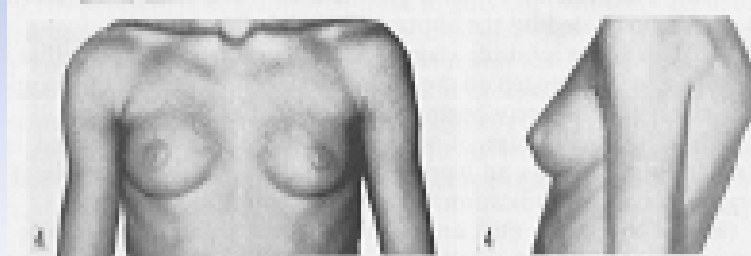
M2



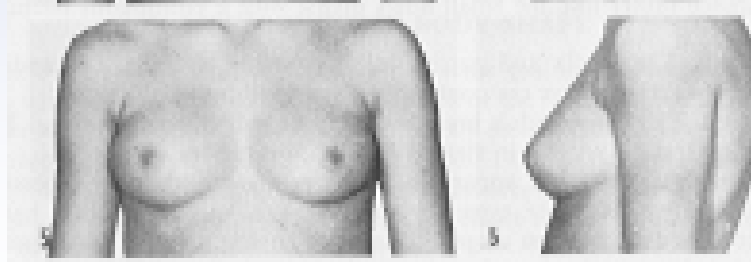
M3



M4



M5

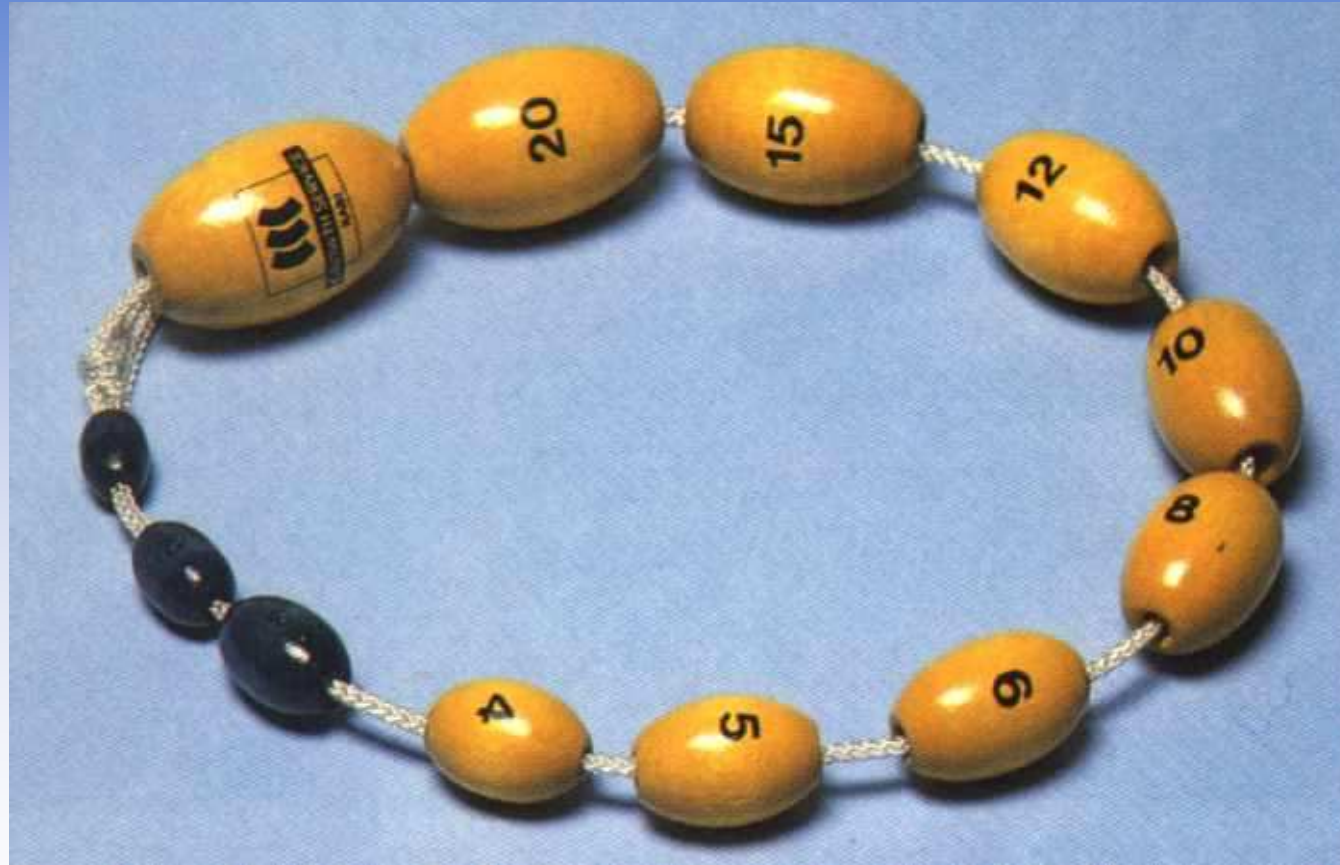


ULB



ULB

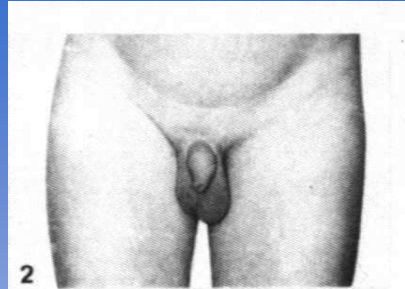
Orchidomètre: développement testiculaire à la puberté



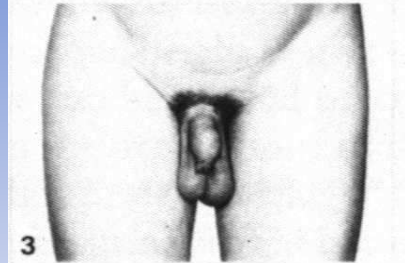


Les stades de
développement
génital (M)
à la puberté
selon TANNER

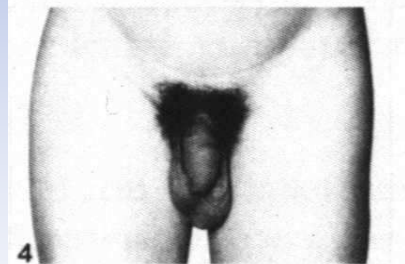
G2



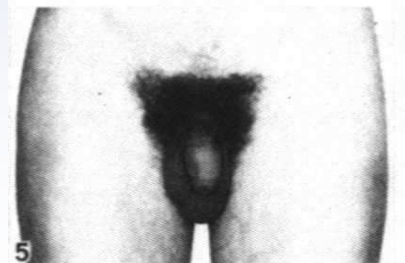
G3



G4

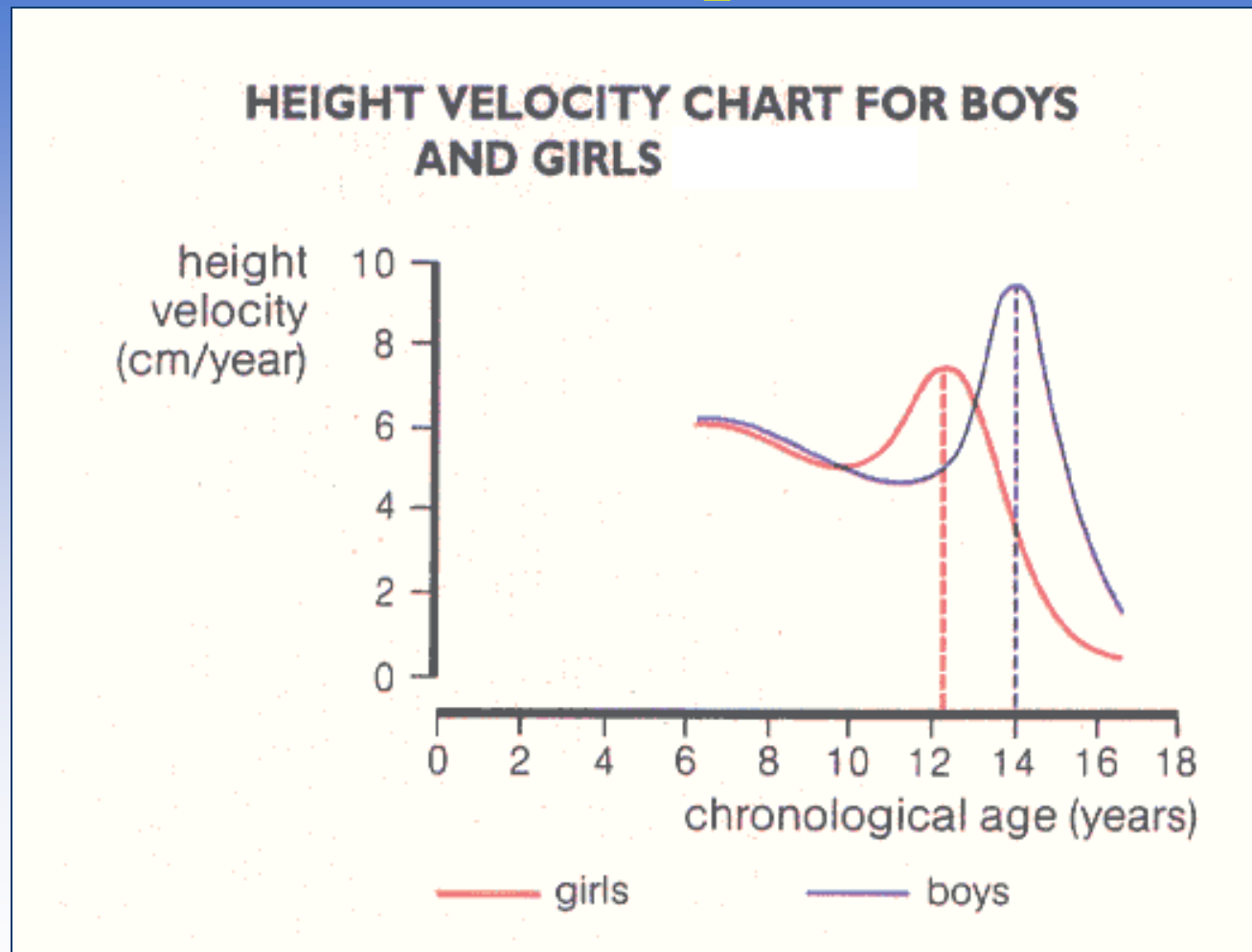


G5





Croissance pubertaire





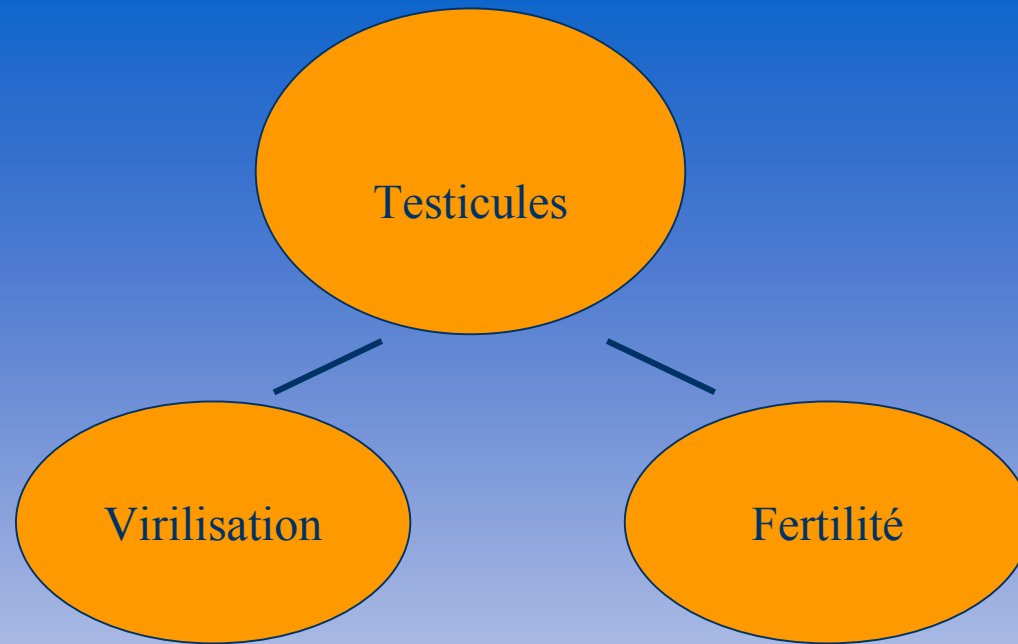
Age normal de début de puberté

- Filles:
M1: 8 à 13-13.5 ans
Ménarche: 10 à 15.5 ans
- Garçons:
G1: 9 à 14 ans



Retard pubertaire

- Garçons:
G1 > 14 ans
- Filles:
M1 > 13.5 ans
aménorrhée primaire > 15.5 ans



Cellules de Leydig

Testostérone

Virilisation OGE

Croissance

Caractères sexuels
secondaires

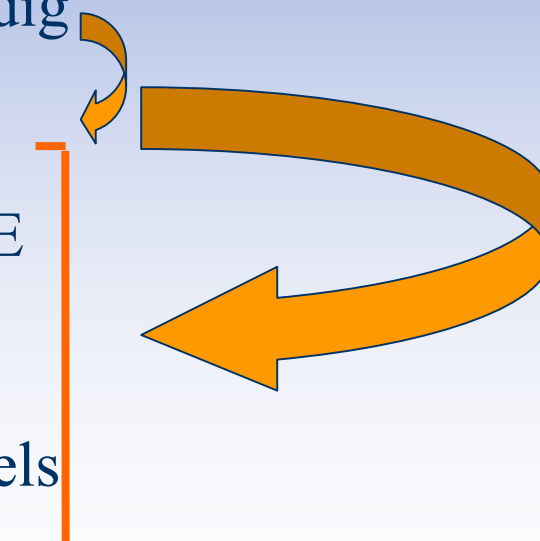
Cellules de Sertoli +
germinales

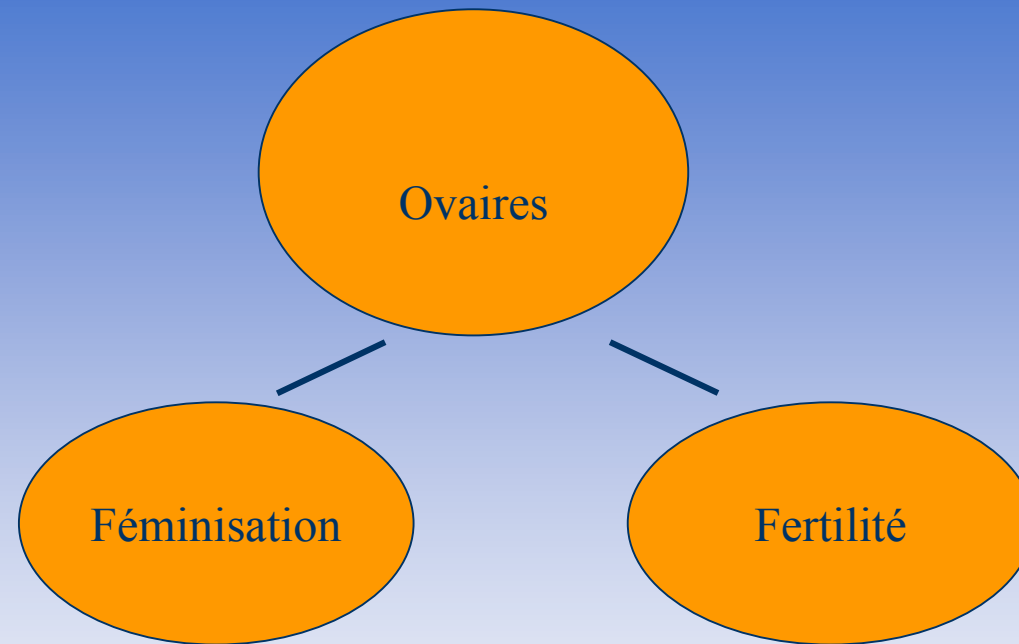
Volume testiculaire

INH B

FSH

Spermogramme





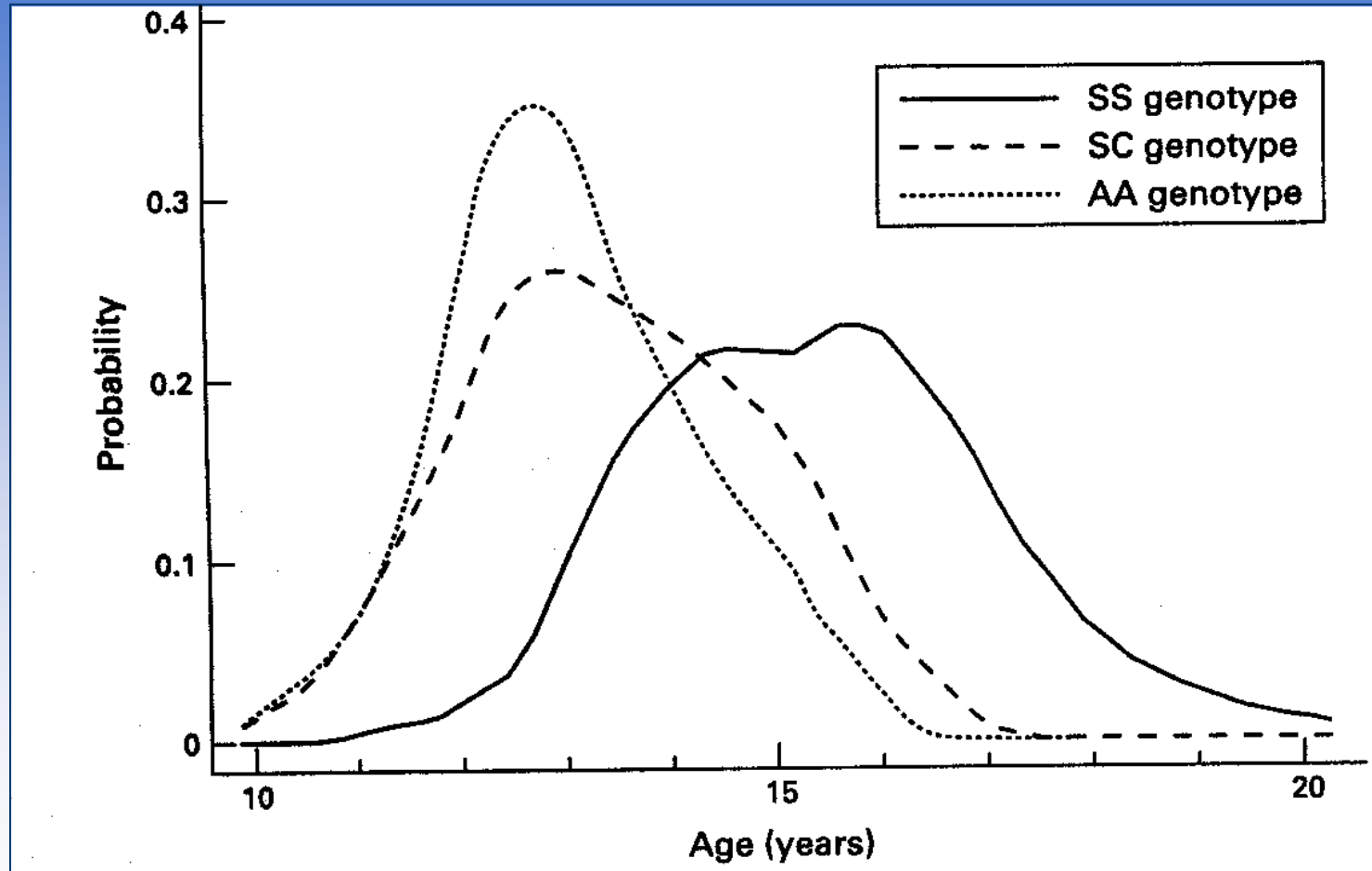


Drépanocytose: femmes

- Age ménarche
- Données hormonales
- Nombre de grossesses par femme et âge

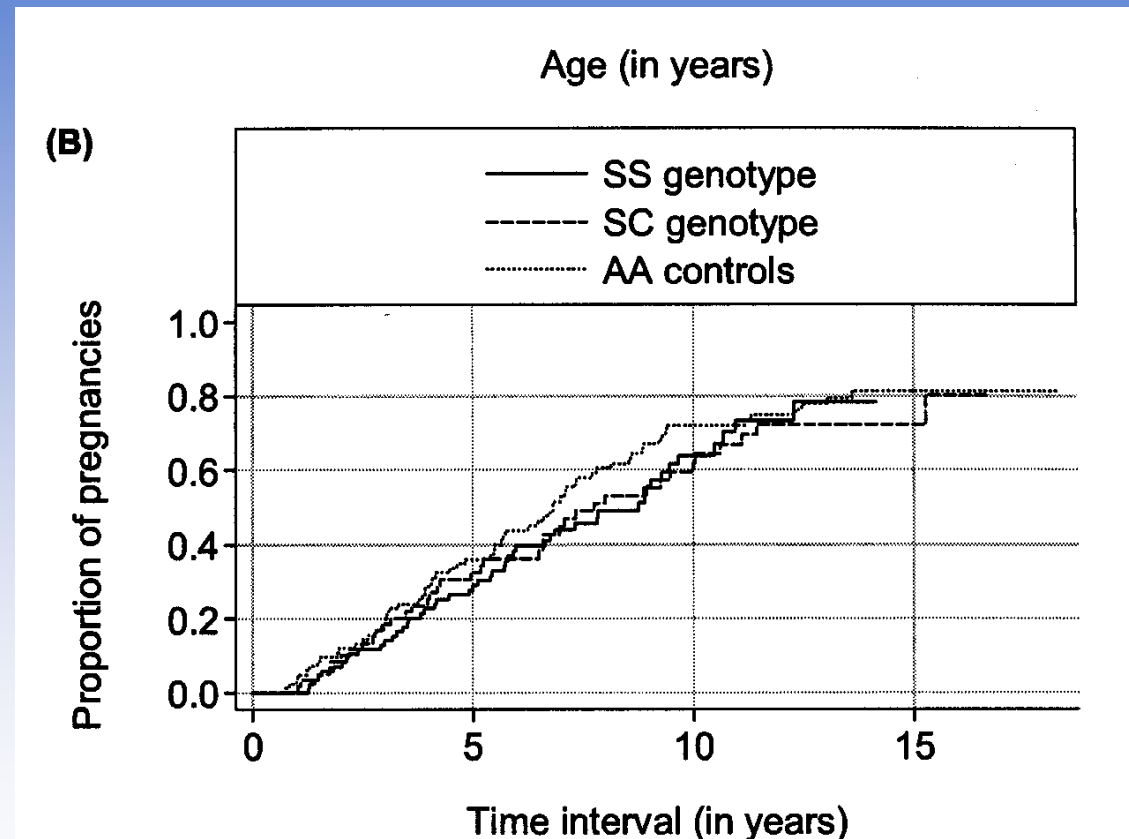


Ménarche





Grossesses





Drépanocytose: femmes

- Age ménarche: retard mais aboutissement à un développement pubertaire complet normal.
- Données hormonales : normales
- Nombre de grossesses par femme et âge: normale



Drépanocytose: hommes

- Age du développement pubertaire
- Données hormonales
- Qualité du sperme



Hommes: développement pubertaire

- Stade G5 : 17.6 ans (donc retard pubertaire de 1.3 ans).

Platt N Engl J Med 1984

- Motif de consultation = petite taille



Masculinité et Testosterone

| Modebe Fertil Steril 1995 | Sickle cell anemia | | | Controls | | |
|---------------------------|---------------------|-------------------|---------|--------------------|--------------------|---------|
| | Age (years) | | P value | Age (years) | | P value |
| | ≤25 | >25 | | ≤25 | >25 | |
| Testosterone (ng/mL)† | 2.95 ± 1.97 (12) | 4.95 ± 2.1 (8) | <0.05 | 5.77 ± 0.82 (5) | 5.94 ± 1.45 (7) | >0.5 |
| Testosterone (ng/ml) | 3.7 | | | 5.62 | | |

Abbasi et al. Ann Internal Medicine 1975



Fertilité et spermogramme

| Modebe Fertil Steril 1995 | Sickle cell anemia | | | Controls | | |
|--|--------------------|--------------------|---------|--------------------|---------------------|---------|
| | Age (years) | | P value | Age (years) | | P value |
| | ≤25 | >25 | | ≤25 | >25 | |
| Testicular volume index (cm ²) | 3.7 ± 1.0 | 5.1 ± 1.3 | <0.02 | 7.7 ± 1.8 | 7.9 ± 1.3 | >0.5 |
| Sperm count (×10 ⁶ /mL) | 13.9 ± 12.7 (4) | 24.7 ± 17.3 (8) | >0.2 | 65.0 ± 11.1 (9) | 71.1 ± 34.6 (11) | >0.5 |
| Sperm count (X10 ⁶ /ml) | 17.9 | | | 63.38 | | |

Osegbe et al Lancet 1981



Fertilité et spermogramme

Bémol:

- Pas d'études sur la relation entre spermogramme et sévérité de la maladie
- Etudes anciennes



Drépanocytose: hommes

- Puberté: retard mais aboutissement à un développement pubertaire complet normal.
- Qualité du sperme: subnormale
- Données hormonales: Testostérone subnormale
- Mais énormément de grossesses décrites.



Facteurs pouvant influencer la fertilité dans la drépanocytose

- Poids, nutrition
- Surcharge en fer (transfusions)
- Priapisme
- Hydroxyurée



Poids, état nutritionnel

| | Sickle cell anemia | | | Controls | | |
|--------------------------------------|---------------------|----------------------|---------|---------------------|----------------------|---------|
| | Age (years) | | P value | Age (years) | | P value |
| | ≤25 | >25 | | ≤25 | >25 | |
| Body mass index (kg/m ²) | 18.3 ± 1.22 (12) | 20.70 ± 2.36 (10) | <0.01 | 23.51 ± 1.99 (9) | 25.98 ± 2.20 (11) | <0.02 |



Nutrition

- Métabolisme de base augmenté chez les patients drépanocytaires.

Hypothèses: synthèse de l'hémoglobine accélérée, inflammation chronique

Singhal et al. Am J Clin Nutr 2002



Nutrition

- Poids semble le seul déterminant important de l'âge de la ménarche chez les filles drépanocytaires.

Serjeant et al. Arch Dis Child 2001



Surcharge martiale liée aux transfusions éventuelles

| Endocrine variable | Thal (n = 142) | Tx-SCD (n = 199) | Non-Tx-SCD (n = 64) | P-value* | P-value† |
|---|-------------------|---------------------|------------------------|----------|----------|
| Growth failure | 47/142 (33.1) | 14/198 (7.1) | 3/62 (4.8) | <0.001 | NS |
| Height for age Z-score (less than -2.5) | 32/132 (24.2) | 10/162 (6.2) | 2/46 (4.4) | <0.001 | NS |
| Growth hormone treatment | 18/137 (13.1) | 4/196 (2.0) | 1/61 (1.6) | <0.001 | NS |
| Hypogonadism | 53/133 (39.9) | 7/166 (4.2) | 2/51 (3.9) | <0.001 | NS |
| Female | 20/61 (32.8) | 5/99 (5.1) | 2/25 (8.0) | <0.001 | NS |
| Male | 33/72 (45.8) | 2/67 (3.0) | 0/26 | <0.001 | NS |
| Diabetes | 18/141 (12.8) | 4/199 (2.0) | 0/64 | <0.001 | NS |
| Female | 7/65 (10.8) | 4/113 (3.5) | 0/32 | NS | NS |
| Male | 11/76 (14.5) | 0/86 | 0/32 | <0.001 | NS |
| Hypothyroidism | 14/138 (10.1) | 3/199 (1.5) | 0/63 | <0.001 | NS |
| Female | 8/65 (12.3) | 1/113 (0.9) | 0/31 | 0.001 | NS |
| Male | 6/73 (8.2) | 2/86 (2.3) | 0/32 | NS | NS |
| Evidence of any endocrinopathy | 80/142 (56.3) | 25/199 (12.6) | 5/64 (7.8) | <0.001 | NS |

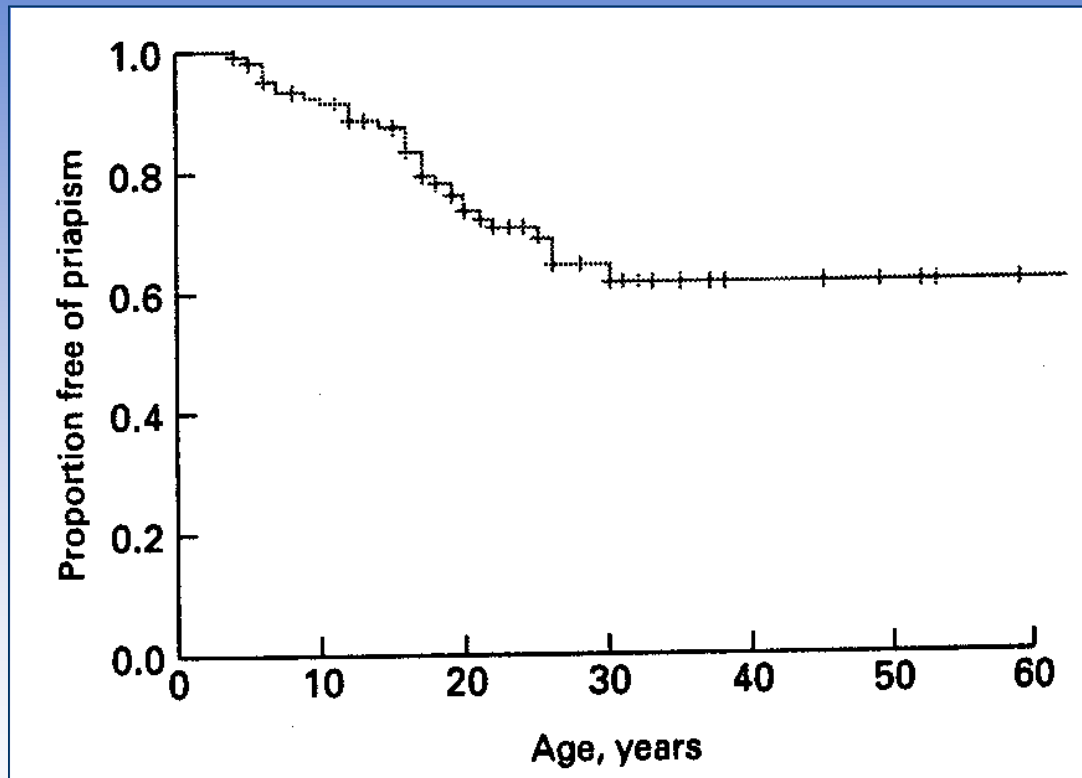


Transfusions

- Pas de différence en termes de complications endocriniennes entre les SCD transfusés ou pas.
- D'avantage d'endocrinopathies chez les thalassémiques que chez SCD, à ferritine égale:
 - Hypothèse 1: durée de transfusion et âge de début différents
 - Hypothèse 2: inflammation chronique présente chez SCD protège contre les dommages tissulaires de la surcharge martiale en confinant le fer au système réticulo-endothélial.



Priapisme



Environ 30 % des adultes (75% avant 20 ans)

Si prolongé (4 heures), risque de fibrose et d'impuissance.



Hydroxyurée

- Teratogène chez l'animal
- Pas de données chez l'humain
- Chez le rat, induit une apoptose des cellules germinales
- Plusieurs nouveaux-nés apparemment sains conçus sous hydroxyurée



Cas particulier des patients **ULB** drépanocytaires après greffe de moëlle

Conditionnement pré-greffe :

ALKYLANTS

(busulphan + cyclophosphamide)



GONADOTOXICITE



Développement pubertaire et **ULB** induction pubertaire chez 10 filles post greffe

| <i>Age at HSCT (years)</i> | <i>Age at last follow-up (years)</i> | <i>Spontaneous pubertal development</i> | <i>Age at puberty induction (years)</i> |
|------------------------------------|--|---|---|
| 2.2 | 19 | Menarche 13.6 y, M5 | - |
| 10.2 | 26 | Menarche 15.2 y, M5 | - |
| 7 | 21 | Menarche 13.5 y, M5 | - |
| 13.2 | 27 | M1 | 14 |
| 6.2 | 19 | M1 | 12.2 |
| 11 | 24 | M1 | 12.9 |
| 11.5 | 17 | M1 | 14 |
| 10.2 | 15 | M1 | 13 |
| 14 | 18 | M4, menarche before HSCT. | 15.5 |
| 9.5 | 12 | M1 | 12 |



Développement pubertaire et **ULB**

induction pubertaire chez

10 filles post greffe

- 3/10 filles ont une récupération de la fonction ovarienne
- 7/10 filles ont une insuffisance ovarienne sévère (pas de puberté spontanée)



Développement pubertaire, **ULB** dosages hormonaux chez 9 garçons post greffe

| Boys ID N° | Age at HSCT (years) | Age at last Follow-up (years) | Pubertal stage | Testicular volume | Testosterone (ng/dL) | LH (UI/L) | FSH (UI/L) | Spermogram |
|------------|---------------------|-------------------------------|----------------|-------------------|----------------------|-----------|------------|---|
| 11 | 4.1 | 20.5 | "G5" | 8ml | 306 | 4.9 | 11.3 | |
| 12 | 14.16 | 27.5 | "G5" | 8ml | 421 | 13.9 | 18.9 | Azoospermia |
| 13 | 5.08 | 20 | "G5" | 10ml | 420 | 12.2 | 8.5 | |
| 14 | 5.08 | 18 | "G5" | 8ml | 458 | 10.7 | 20.5 | 2×10^6 spz/ moderate teratospermia |
| 15 | 7.41 | 17 | "G5" | 8ml | 466 | 6.4 | 9.7 | |
| 16 | 6.92 | 15.5 | "G5" | 8ml | 92 | 1.5 | 7.6 | |
| 17 | 12.33 | 15 | "G4" | 8ml | 323 | 4.5 | 10.1 | |
| 18 | 9.75 | 16 | "G3" | 5ml | 151 | 10.9 | 28.8 | |
| 19 | 9.41 | 14 | "G4" | 8 ml | 247 | 2.3 | 9.6 | |



Développement pubertaire, **ULB** dosages hormonaux chez 9 garçons post greffe

- Développement pubertaire spontané, complet, normal
- Volume testiculaire réduit
- Testostérone normale
- LH et FSH élevées
- Spermogramme probablement très pauvre (n=2)



Conclusion

Drépanocytaires non greffés:

- Retard pubertaire mais développement pubertaire complet
- Fertilité probablement normale ou presque chez les adultes drépanocytaires. (non greffés)

Chez les patients ayant été greffés:

- Fertilité fort réduite et fonction endocrine à suppléer si besoin.