

## Impubérisme Partiel Faisant Penser A Un Syndrome De Résistance Partielle Aux Stéroïdes Sexuels Chez Une Drépanocytaire Homozygote : A Propos D'un Cas

Junior Burubu Lisi-ankiene<sup>1,2\*</sup>, Jean-Jeannot Juakali Syhalikyolo<sup>1</sup>, Noël Labama Otuli<sup>1</sup>, Jean-Didier Bosenge Nguma<sup>1</sup>, Teddy Matega Habiragi<sup>3</sup>, Fiston Mbutiwi ikwa Ndol<sup>2</sup> and Gédéon Katenga Bosunga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de gynécologie-obstétrique, faculté de médecine et de pharmacie, Université de Kisangani, DR Congo

<sup>2</sup>Faculté de médecine, Université de Kikwit, DR Congo

<sup>3</sup>Hôpital provincial de la police nationale Congolaise, Kisangani, Tshopo, DR Congo

Received 25 Aug 2024, Accepted 21 Sept 2024, Available online 21 Sept 2024, Vol.12 (Sept/Oct 2024 issue)

### Abstract

*Le syndrome de résistance aux hormones stéroïdes est une entité clinico-biologique rare, dû à des mutations des récepteurs des stéroïdes. Bien que n'ayons pas pu accéder à des publications rapportant des mutations des récepteurs des stéroïdes chez les drépanocytaires ou dues à une thérapie, nous rapportons un cas d'une patiente âgée de 22 ans, drépanocytaire homozygote, sous Hydroxycarbamide de 11 ans à 19 ans, référée aux Cliniques Universitaires de Kisangani pour aménorrhée primaire sans douleurs pelviennes cycliques. Les seins étaient au stade S3 de Tanner et sans signe d'imprégnation androgénique. L'échographie pelvienne a objectivé un petit utérus avec endomètre mince, la radiographie de la main droite a mise en évidence la présence de l'os sésamoïde du pouce. Les taux des stéroïdes étaient très élevés avec les gonadotrophines dans les limites normales supérieures. Nous avons pensé à un syndrome de résistance partielle aux hormones stéroïdes. Le traitement curatif n'étant pas disponible, nous avons fait une psychothérapie et continuons à la surveiller pour la drépanocytose et sa santé sexuelle. Les interactions entre ma drépanocytose, sa prise en charge et les récepteurs des stéroïdes doivent constituer une nouvelle piste de recherche en médecine de la reproduction chez les drépanocytaires.*

**Mots-clés :** Drépanocytose, homozygote, Impubérisme, Résistance, Stéroïdes

### Introduction

Le syndrome de résistance aux stéroïdes sexuels est une entité clinico-biologique rarement observable (1,2). Il est caractérisé par une élévation excessive des concentrations plasmatiques des hormones stéroïdes concernées, associée à une absence ou un déficit des manifestations cliniques en rapport avec les hormones en excès (3). Ce qui prouve une absence d'interaction hormone-récepteur, par manque de récepteur ou par défaut de sensibilisation de ce dernier suite à une mutation sur le récepteur. Quelques cas de résistance ont été rapportés pour une hormone bien déterminée (1,2,4,5). Bien que très rare, certains cas de résistance concernant plus d'une hormone ont été aussi rapportés (6). Les manifestations cliniques de la résistance aux stéroïdes sexuels peuvent apparaître sous forme d'un retard pubertaire ou même d'un Impubérisme (partiel ou total) chez les adolescentes. Chez une drépanocytaire homozygote, les troubles de développement pubertaire sont les plus souvent liés à la physiopathologie et à la prise en charge de maladie (7-9).

Mais cela n'exclut pas que ces troubles de développement pubertaire soient aussi liés à d'autres facteurs comme le syndrome de résistance aux stéroïdes sexuels, se manifestant principalement par une aménorrhée primaire (3), bien qu'on n'ait trouvé aucune étude établissant le lien entre la drépanocytose ou sa prise en charge et la mutation des récepteurs des stéroïdes. La confirmation diagnostique d'un syndrome de résistance aux stéroïdes sexuels nécessite une analyse génétique des récepteurs à la recherche des mutations, associée aux dosages hormonaux et à l'imagerie. Mais dans les conditions à ressources limitées où l'analyse génétique n'est pas disponible, avec des explorations biologiques et d'imageries limitées, la clinique et un minimum de bilans biologiques associés à l'échographie peuvent permettre d'évoquer le diagnostic et orienter la prise en charge de la patiente.

Les auteurs rapportent un cas faisant penser un syndrome de résistance aux stéroïdes sexuels chez une fille drépanocytaire homozygote de 22 ans.

### Observation clinique et paraclinique

Il s'agit de la patiente AB, âgée de 22 ans, nulligeste, habitant à Kisangani en République Démocratique du

\*Auteur correspondant Téléphone: +243 81 70 56 919

DOI: <https://doi.org/10.14741/ijmcr/v.12.5.2>

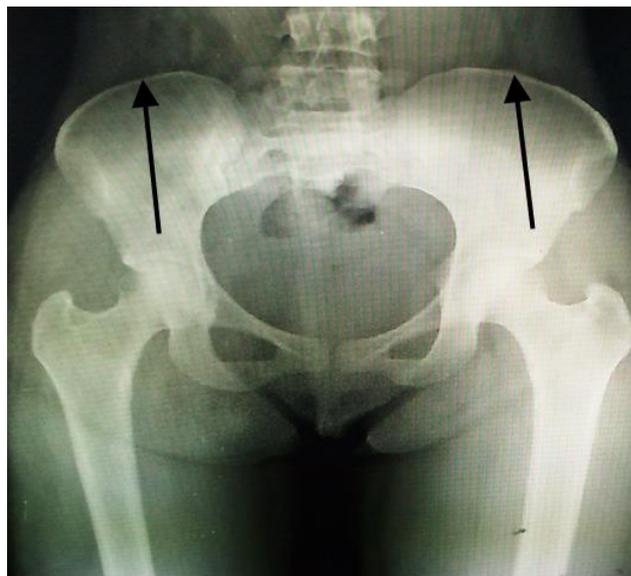
Congo, référée au département de gynécologie-obstétrique des cliniques universitaires de Kisangani pour aménorrhée primaire sans notion de douleur pelvienne cyclique. Elle est drépanocytaire homozygote, sous acide folique comme traitement de fond, avec notion de prise quotidienne de l'Hydroxycarbamide depuis l'âge de 11 ans et arrêté à l'âge de 19 ans soit 3 ans passés. Elle n'avait pas de notion de chirurgie ovarienne ni de prise d'autres médicaments gonadotoxiques. Elle avait eu sa télarche à 14 ans et a une grande sœur drépanocytaire homozygote déjà réglée depuis l'âge de 15 ans.

A l'examen physique, son état général était conservé, les signes vitaux étaient dans les normes, les conjonctives palpébrales étaient pales et les conjonctives bulbaires sub-ictériques. Nous n'avions pas objectivé d'acné au visage, elle pesait 53 Kg pour une taille de 161 cm et IMC calculé à 20,44 Kg/ m<sup>2</sup>. A l'examen des seins, les seins étaient symétriques, au stade S3 de Tanner et sans galactorrhée à l'expression. Les poils axillaires étaient absents, l'abdomen était non ballonné, souple, dépressible, non sensible, avec une splénomégalie classée Hackett 2 et nous n'avions pas objectivé une hépatomégalie. Au niveau de la vulve, le mont de pubis était glabre, les grandes lèvres peu développées et glabres, les petites lèvres aussi étaient peu développées, pas de clitoromégalie objectivée, l'hymen était intact et annulaire.



**Fig. 1.** Image du sein au stade S3 de Tanner

L'échographie abdomino-pelvienne avait montré un petit utérus mesurant 40,7 x 23,1 x 24,7 mm, avec un endomètre mince (< 5mm d'épaisseur), les ovaires étaient d'aspects normaux mesurant 37 x 26 mm à gauche et 35 x 22 mm à droit. Nous avons objectivé une splénomégalie à 170 mm et aucune autre masse ou organomégalie abdominale n'a été identifiée. La radiographie de la main avait montré la présence de l'os sésamoïde du pouce, l'indice de Risser était coté à 5 à la radiographie du bassin et la densité osseuse était normale.



**Fig. 2.** Radiographie du bassin montrant l'ossification totale des ailes iliaques avec indice de Risser coté à 5 (voir flèches)



**Fig.3.** Radiographie de la main droite montrant l'os sésamoïde du pouce (voir flèche)

Les dosages hormonaux réalisés sans repère cyclique à l'aide d'un analyseur quantitatif d'immunofluorescence, marque Fluocare®, model MF-T 1000, SN : MF-T 1000-21120200, ont déterminé un taux de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) normal à 3,64 mUI/ml ; de l'hormone lutéinisante (LH) normal à 2,87 mUI/ ml ; de l'œstradiol élevé à 309,50 pg/ml ; de la progestérone élevé à 3,9 ng/ml, de la testostérone élevé à 1,89 ng/ ml, de l'hormone antimüllérienne (AMH) normal à 5,97 ng/ml. Le taux d'hémoglobine était bas à 8,9 g % et la glycémie à jeun normale à 87 mg/dl.

Devant ce tableau clinico-biologique et échographique avec défaut de signes d'imprégnation œstrogénique et absence de signes d'imprégnation androgénique, contrastant avec des taux élevés des stéroïdes circulants et des gonadotrophines dans les limites normales, dans un contexte à ressources limitées sans analyse génétique, nous avons pensé à un syndrome de résistance partielle aux stéroïdes sexuels.

Dans la prise en charge, la psychothérapie était l'attitude adoptée, en expliquant à la patiente sa maladie, et lui décrivant les différentes complications surtout sur la santé reproductive. Nous lui avons aussi notifié de l'absence du traitement curatif. Certains auteurs ont préconisé une forte œstrogénothérapie avec 50 à 100 µg/j d'éthinylestradiol permettant de restaurer partiellement quelques effets biologiques de l'œstradiol (10). Mais vu le risque thromboembolique lié à une forte œstrogénothérapie, chez une drépanocytaire avec récurrence des crises vaso-occlusives, nous nous sommes abstenu d'adopter cette attitude et avons opté pour le traitement symptomatique et la surveillance de sa santé gynécologique ainsi que de la drépanocytose.

### Commentaires

Le syndrome de résistance aux stéroïdes (œstrogènes, les androgènes, la progestérone, les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes) est une entité clinico-biologique caractérisée par des concentrations plasmatiques élevées des stéroïdes contrastant avec une absence ou un défaut des signes cliniques en rapport avec les dites hormones. Elle est due à une mutation génétique sur les gènes codant pour les récepteurs des stéroïdes, entraînant une insensibilité de ces récepteurs aux actions des stéroïdes (9). Dans la majorité de cas, la résistance ne concerne qu'un seul stéroïde. La résistance aux œstrogènes se caractérise par une aménorrhée primaire, sans intumescence mammaire, un utérus infantile avec parfois des ovaires kystiques, un retard d'âge osseux associé à une déminéralisation osseuse avancée (4). En dehors du syndrome d'insensibilité aux androgènes chez les individus 46 XY, la résistance aux androgènes chez les individus 46 XX se caractérise par une absence de développement des poils axillaires et pubiens, d'acné, d'hirsutisme, de clitoromégalie et une avance de maturation osseuse (9). La résistance aux glucocorticoïdes se manifeste par une hypoglycémie, une asthénie physique, une HTA, un hirsutisme et une hyperplasie surrénalienne. Celle aux minéralocorticoïdes se caractérise par un syndrome de perte de sel, une hyperkaliémie et une acidose métabolique (4). Exception faite pour les mutations gonosomiques sur le chromosome X dans le syndrome d'insensibilité aux androgènes chez les individus 46XY, ces mutations sont autosomiques à transmission récessive, pouvant concerner des récepteurs de toutes les cellules cibles (résistance totale) ou des récepteurs de quelques cellules bien identifiés (résistance partielle). Des résistances à un stéroïde ont été décrites, notamment au

niveau des récepteurs Era des œstrogènes (gène ERS1), GRα des glucocorticoïdes et MR des minéralocorticoïdes (4,5). Mais des résistances multiples, à plus de deux stéroïdes ont aussi été décrites, la majorité d'auteurs s'accordent à affirmer que cela serait dû au défaut d'un cofacteur (co-régulateur) commun à la transcription des récepteurs des stéroïdes, appartenant tous à la superfamille des récepteurs nucléaires, avec une similitude structurale bien conservée entre eux (4,9). Devant une clinique évocatrice, le diagnostic de certitude se fait par analyse génétique à la recherche des mutations, associée aux bilans hormonaux et d'imagerie. Le traitement reste à ce jour symptomatique, bien qu'il ait été démontré qu'une forte œstrogénothérapie restaure partiellement quelques effets biologiques de l'œstradiol (sensibilité à l'insuline et baisse la leptinémie) (10).

Les ménarches apparaissent entre 15 et 17,5 ans chez les drépanocytaires homozygotes et la télarche entre 13,4 et 15,4 ans (1). Il est décrit que les ménarches surviennent généralement dans les deux ans après la télarche (11) et cela est aussi observable chez les drépanocytaires. Mais chez notre patiente, il y avait toujours aménorrhée primaire 8 ans après la télarche, bien que le profil hormonal plaide déjà en faveur d'une activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien ; avec un taux élevé d'œstradiol qui aurait assuré une prolifération de l'endomètre, un taux élevé de la progestérone pouvant assurer la lutéinisation de l'endomètre afin d'induire les ménarches. Autre fait, cette hyperœstradiolémie pourrait entraîner une hyperplasie endométriale causant des métrorragies que la patiente pourrait considérer comme des règles, vu qu'elle serait à sa première expérience. Ceci suggère une absence d'effet de l'œstradiol sur l'endomètre par manque d'interaction entre l'œstradiol et ses récepteurs endométriaux.

Le poids moyen chez les drépanocytaires ayant déjà vu les ménarches varie entre 37,7 et 46,9 Kg, avec une taille variant entre 152,4 et 162,4 cm (1). Malgré un poids de 53 Kg pour une taille de 161 cm et un indice de masse corporelle normal calculé à 20,44 Kg/m<sup>2</sup>, notre patiente n'avait pas toujours eu ses ménarches, bien que les bilans hormonaux plaident en faveur de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien ; ce qui pourrait se justifier par une résistance à l'action des stéroïdes.

Notre patiente avait eu sa télarche à 14 ans, âge idéal pour une drépanocytaire. Le passage du stade S2 au stade S5 de Tanner se fait en moyenne dans 4 ans (12) ; mais en 8 ans, notre patiente est restée au stade S3. Le développement mammaire pendant l'adolescence dépend essentiellement de l'œstradiol, cet arrêt de développement atteste une résistance ultérieure à l'œstradiol. Sur terrain de drépanocytose, cette situation est très attrayante et nécessite la recherche des facteurs pouvant justifier cette résistance. Nous n'avons pas pu accéder à une littérature mettant en relation la drépanocytose ou sa prise en charge et la résistance aux stéroïdes sexuels. L'arrêt de développement mammaire pour notre patiente revêt un caractère acquis qu'il faudra

exploiter comme piste de recherche en biologie moléculaire. Il est connu que le traitement à l'hydrocarbamide chez les drépanocytaires favorise la production de l'hémoglobine foétale Fhb en inhibant la Ribonucl otide réductase (hRR) (13). Dans le cancer de sein  strognod pendant, la hRR est l'enzyme qui maintient la concentration nécessaire en d soxynucl osides triphosphates (dNTP), qui sont indispensables à la synthèse de l'ADN et servent de substrats à l'ADN polymérase ; permettant ainsi la réplication de l'ADN et la prolifération des cellules cancéreuses. L'inhibition de la hRR par l'hydrocarbamide peut provoquer des mutations avec incorporation des nucléotides incorrects ainsi qu'une instabilité chromosomique (9). Dans les cancers de sein  strognod pendants et autres cancers hormonodépendants (ovarien, digestif, pulmonaires...), on a pu mettre en évidence une forte activité de la hRR, justifiant l'usage de l'Hydrocarbamide dans la prise en charge. A ce jour, nous n'avons pas pu trouver des preuves dans la littérature mettant en évidence des mutations induites par l'hydrocarbamide sur le gène ESR1 ou ESR2 codant pour les récepteurs des  strogn es ER  ER  respectivement. Nous pensons que ceci constitue une piste de recherche pouvant étoffer les effets de l'hydrocarbamide ou de la drépanocytose sur les récepteurs  strogn iques.

Le développement des grandes lèvres, de la pilosité pubienne et axillaire est sous la dépendance des androgènes. Chez notre patiente, l'absence de développement des grandes lèvres, de poils pubiens et axillaires, d'acné et de clitoromégalie contrastant avec un taux élevé de la testostérone, peut justifier une absence ou une résistance des récepteurs androgéniques.

Notre patiente avait un petit utérus, suggérant un défaut de prolifération myom trale par manque d'action d'œstradiol sur les fibres musculaires, un endomètre mince trouverait aussi la même explication et on ne saura pas non plus déterminer l'action de la progestérone sur l'endomètre car cela nécessite préalablement l'action de l' stradiol. La présence de l'os s samo ide du pouce à la radiographie de la main droite et un indice de Risser coté à 5 à la radiographie du bassin, peuvent suggérer une action de l'œstradiol sur la matrice osseuse et permettant ainsi la calcification des tissus cartilagineux ; cette calcification suggère une résistance partielle à l' stradiol.

Le profil hormonal de notre patiente est en faveur de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien, le taux d'œstradiol à 309,50 pg/ml, pourrait déjà entrainer un rétrocontrôle négatif sur la FSH qui demeure assez élevée pour une œstradiolémie à 309,50 pg/ml. Les taux de FSH à 3,64 mUI/ml et de LH à 2, 87 mUI/ml face à une œstradiolémie à 309,50 pg/ml suggèrent une diminution ou absence du rétrocontrôle de l'œstradiol sur le complexe hypothalamohypophysaire par manque ou insensibilité des récepteurs au niveau central. Le taux de l'AMH normal traduit une bonne réserve ovarienne malgré la prise de

l'hydrocarbamide, avec une st ro idog nese adéquate, ne pouvant pas justifier une aménorrhée chez notre patiente.

## Conclusion

Les effets de la drépanocytose et des nouvelles thérapies sur les récepteurs des st ro ides doivent constituer une nouvelle piste de recherche en médecine de la reproduction chez les drépanocytaires. Les troubles pubertaires chez une drépanocytaire homozygote peuvent avoir d'autres causes au-delà de la physiopathologie et de la thérapie de la drépanocytose. La résistance aux hormones st ro ides en est une et le profil clinico-biologique peut faciliter l'identification du problème et orienter la prise en charge, bien qu'elle ne soit que symptomatique jusqu'à ce jour.

## Références

- [1] Feigerlova E, Laurell H, Mitre H, Kottler M-L, Deshayes VM, Balaguer P et al. Syndrome de résistance aux estrogènes : une nouvelle mutation dans le domaine AF-2 du gène ESR1 responsable de l'abolition de l'activité transcriptionnelle du récepteur Era. *Annales d'Endocrinologie* 2016 ;77 (4):251.
- [2] Lachiri B, Hakimi I, Boudhas A, Guelzim K, Kouach J, Oukabli M et al. Complete androgen insensitivity syndrome: report of two cases and review of literature. *Pan Afr Med J.* 2015 Apr 23;20:400.
- [3] Ramos N et Lomb s M. Résistances aux hormones st ro ides : physiologie et pathologie. *Annales d'Endocrinologie* Octobre 2016 ;77(1):1-10
- [4] Bernard V, Kherra S, Francou B, Fagart J, Viengchareun S, Ladjouze A et al. Résistance aux  strogn es due à une nouvelle mutation homozygote d'ESR1. *Annales d'Endocrinologie* 2015;76(4):336-7
- [5] Zennaro MC, Lomb s M. Mineralocorticoid resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:264-70.
- [6] New MI, Nimkarn S, Brandon DD, Cunningham-Rundles S, Wilson RC, Newfield RS et al. Resistance to several steroids in two sisters. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Dec;84(12):4454-64.
- [7] M'Pemba-Loufoua A, Nzingoula S, Moubouh-Akouala F and Oba A. Développement pubertaire chez la fille drépanocytaire homozygote. A propos de 72 cas. *Bull Soc Pathol Exot* 2001;94(4):326-9
- [8] Pecker LH, Hussain S, Christianson MS, Lanzkron S. Hydroxycarbamide exposure and ovarian reserve in women with sickle cell disease in the Multicenter Study of Hydroxycarbamide. *Br J Haematol* 2020 Dec;191(5):880-7.
- [9] Linn S, Stine G, Susanne E, Alro Botkj er J, Erik E, Kirsten T, et al. Consequences of  -thalassemia or sickle cell disease for ovarian follicle number and morphology in girls who had ovarian tissue cryopreserved. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 593718.
- [10] Feigerlova E, Laurell H, Mitre H, Kottler ML, Deshayes M, Balaguere P et al. Restauration partielle des effets biologiques des  strogn es chez une patiente avec un variant du récepteur des  strogn es alpha. *Annales d'Endocrinologie* 2018;79 :242-44.
- [11] Brigitte L, Sophie C et Geoffroy R. Endocrinologie en gynécologie et obstétrique. Paris : Elsevier Masson ; 2012. Pg 271
- [12] Lansac J, Lecomte P et Marret H. Gynécologie pour le praticien. 9  Edition. Paris : Elsevier Masson ; 2018.Pg 636
- [13] Nkya S, Nzunda C, Saukiwa E, Kaywanga F, Buberwa E, Solomon D et al. Towards genomic medicine: a tailored next-generation sequencing panel for hydroxyurea pharmacogenomics in Tanzania. *BMC Med Genomics* 2024 Jul 18;17(1):190.