



HAL
open science

Développement pubertaire et fonction ovarienne après greffe rénale chez la petite fille

Blandine Hecquet

► **To cite this version:**

Blandine Hecquet. Développement pubertaire et fonction ovarienne après greffe rénale chez la petite fille. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01166272

HAL Id: dumas-01166272

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01166272>

Submitted on 22 Jun 2015

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.

Université Bordeaux 2
U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES

Année : 2015

Thèse N° 3016

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME d'ETAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 Avril 2015 par

Blandine HECQUET

Née le 10 Juillet 1985 à Bergerac

**Développement pubertaire et fonction ovarienne après greffe
rénale chez la petite fille**

Directeur de thèse : Madame le Docteur Maud BIDET

Rapporteur de thèse : Monsieur le Professeur Clément JIMENEZ

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Claude HOCHE.....Président

Madame le Professeur Claudine MATHIEU.....Juge

Monsieur le Professeur Pascal BARAT.....Juge

Madame le Docteur Vanessa VAUTIER.....Juge

Monsieur le Docteur Jérôme HARAMBAT.....Juge

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Hocke,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse. Vous avez su par l'expérience de vos années de pratique, nous donner l'envie de défendre la gynécologie médicale à votre exemple. Merci de m'offrir aujourd'hui la possibilité d'intégrer votre service en tant qu'assistante.

A Madame le Docteur Maud Bidet,

Je te remercie de m'avoir fait confiance et de m'avoir accompagnée en dirigeant cette thèse. Ta disponibilité et tes conseils prodigués à plusieurs reprises au cours de ce travail m'ont bien aidés à en cerner le contour, et constitués un guide dans mes réflexions. Merci également pour ton enseignement sur la gynécologie de l'enfant et de l'adolescente.

A Madame le Professeur Mathieu,

A plusieurs reprises lors de mon parcours, j'ai pu profiter de votre enseignement, et je vous en remercie. Merci également pour votre soutien dans mes projets de stage inter CHU et d'assistanat.

A Monsieur le Professeur Barat,

Merci de m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse. Soyez assuré de mon profond respect.

A Madame le Docteur Vautier,

Ton approche médicale et humaine m'ont fait découvrir et aimer la gynécologie pédiatrique. Merci. Ta présence aujourd'hui comme jury me touche particulièrement.

A Monsieur le Docteur Harambat,

Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à mon étude et d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Jimenez,

Je vous suis reconnaissante de m'avoir fait l'honneur d'être le rapporteur de ce travail.

A Madame le Docteur Charbit,

Sans votre confiance ce travail n'aurait pas été possible, merci de m'avoir confié vos patientes.

A Monsieur le Professeur Polak,

L'accueil dans votre service a été une grande chance et une expérience d'une grande richesse dans mon parcours. Merci de m'avoir si bien intégrée dans votre service en tant que gynécologue médicale au milieu des enfants.

A Monsieur le Docteur Darwiche,

Soyez tout particulièrement remercié pour votre confiance et l'accueil dans votre service afin de poursuivre ma formation.

Parce que toutes ces années d'études m'ont permis de faire de belles rencontres :

A Sandrine et Marie, dont l'amitié dure depuis la P1.

A Sophie, Géraldine, Cécile et nos révisions d'ECN au salon de thé, et toutes nos années d'externat à rêver de nous plus grandes avec nos repettos !

A tous mes co internes de Périgueux, qui m'ont fait vivre mon premier semestre de folie.

A Pauline, merci d'avoir été ma « maman » binôme durant ce semestre d'été où j'ai plus vu la lumière des néons des USN que le soleil.

A tous les Dacquois d'adoption. Merci pour ce semestre inoubliable et tout ce que l'on a partagé depuis.

A Aurore et Pauline, notre trio de choc ! Parce que c'est la preuve que la gynéco médicale et l'obstétrique sont complémentaires et appartiennent à la même famille. Vous serez des docteurs « ouffisimes » les filles !

A Céline, à nos retards, à nos galères d'organisation, mais aussi à tous ces bons moments chère collègue !

A Laure T. et Irène, j'ai beaucoup aimé travailler avec vous. Merci pour ce semestre, merci pour votre amitié.

A Carole, ma jum' droite de tresse ! Merci pour tous les bons moments passés ensemble. Des pauses relais H aux soirées à la love room, avec toi, Carole, la fac est plus folle !

A Virginie mon binôme Bayonnais, un immense merci pour ton aide, ton coaching et ta patience ! Ces qualités feront de toi un super docteur (demain !)

A mes cointernes Laure N, Marie L, Marie V, Charlotte, Gaëlle, merci de si bien représenter notre spécialité. Et aux plus jeunes, merci d'y croire. Diane, merci de t'être engagée pour nous.

A Hélène, Stéphanie, Sandrine, Lydia, Professeur Jimenez, Docteur Papaxanthos et toute l'équipe de la PMA pour m'avoir fait partager leurs connaissances sur cette discipline extraordinaire.

A l'équipe du cabinet de radiologie, merci pour votre accueil et votre disponibilité.

Merci à mes basketteuses Foyennes, et tous ces moments partagés à refaire le monde. Le temps passe mais notre amitié ne trépassé pas. Merci les filles d'être là.

A Camille, merci d'avoir tenté de m'expliquer les stat et l'espace interquartile. A nos pulsions créatrices et à nos virées « théâtrales ».

A Anne-Claire, merci pour ton infailible amitié depuis toutes ces années, pour ces projets menés ensemble, et pour tout ce qu'il nous reste à vivre.

A mon père, merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir encouragé jusqu'au bout.

A ma mère, merci de m'avoir soutenu avec tes petits plats, d'avoir répondu présente au SOS Mamie.

A ma sœur, pour ta joie de vivre et l'exemple du surpassement.

A mes frères, mon bon public pour écouter mes histoires croustillantes de carabin.

A Jean Louis, pour l'exemple du médecin que tu représentes. A Liliane pour la relecture et tes bons conseils. A Sophie pour ton soutien.

A toute ma famille et belle-famille, ici ou là-haut, votre présence et votre soutien m'ont permis de tenir toutes ces années. Je vous aime.

Enfin à vous, à toi, parce que je ne sais pas ce que je ferais sans toi...Merci d'être à mes côtés depuis toutes ces années, d'avoir supporté un cocktail détonant d'hormones associés à une préparation de thèse, merci tout simplement d'être là et d'avoir accepté de poursuivre l'aventure de la vie. Et merci petit ange d'être arrivé, de faire de moi une maman comblée. La grande joie d'être devenue mère me donne une force supplémentaire pour accompagner des couples vers la possibilité de devenir parents et connaître ce grand bonheur.

ABBREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMH : Hormone Anti-Müllérienne

AMP : Assistance médicale à la procréation

APHP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

AO : Age osseux

CFA : Compte des Follicules Antraux

CIN : Néoplasie intra-épithéliale cervicale

DFG : Débit Filtration Glomérulaire

DS : Déviation standard

EPO : Erythropoïétine

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GABA : Acide aminobutyrique

GH : Growth Hormone

GnRH : Gonadotrophin Releasing Hormone

HAS : Haute Autorité de Santé

HcG : Human chorionic Gonadotrophin

HLA : Human Leucocyte Antigen

HPV : Huma Papilloma Virus

HTA : Hyper-Tension Artérielle

IGF1 : Insulin Like Growth Factor 1

IC : Intervalle de Confiance

IMC: Indice de masse corporelle

IOP : Insuffisance Ovarienne Pré maturée

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

LH : Luteinizing Hormone

PRL : Prolactine

SDHEA : Sulfate de Déhydroépiandrostérone

SHU : Syndrome Hémolytique et Urémique

TGF β : Transforming Growth Factor bêta

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	9
I. GREFFE RENALE CHEZ L'ENFANT.....	10
A. Généralités / définitions.....	10
1. Complications de l'insuffisance rénale chronique.....	11
2. Les traitements de l'insuffisance rénale chronique (IRC).....	11
B. Etiologies.....	11
C. Déroulement de la greffe.....	13
1. Aspects techniques.....	13
2. Les traitements immunosuppresseurs.....	13
a. Traitement d'induction.....	14
b. Traitement de maintenance.....	14
c. Traitement des crises de rejet.....	18
D. Résultats de la transplantation.....	18
1. Les succès de la greffe.....	18
2. Complications de la transplantation (2).....	18
II. PUBERTE ET FONCTION OVARIENNE.....	20
A. Déclenchement de la puberté et régulation axe gonadotrope.....	20
1. Fonctionnement et régulation de l'axe gonadotrope.....	20
2. Le cycle menstruel.....	22
3. Physiologie de la croissance et acquisition de la masse osseuse.....	23
B. Perturbation de l'axe gonadotrope en cas d'insuffisance rénale chronique.....	25
C. Perturbations de l'axe gonadotrope après greffe rénale.....	26
D. Evaluation de la fonction ovarienne.....	27
III. PATIENTS ET METHODES.....	29
A. Clinique.....	29
B. Dosages hormonaux.....	30

C. Imagerie	31
D. Comparaison des résultats	31
E. Analyses statistiques	32
IV. RESULTATS	33
A. Données générales	33
B. Déroulement de la puberté et de la croissance	34
C. Dosages hormonaux	40
V. DISCUSSION	45
CONCLUSION	51
ANNEXE	52
BIBLIOGRAPHIE	53

INTRODUCTION

La puberté est une période de transition entre l'enfance et l'âge adulte. Il s'agit d'un phénomène complexe et multifactoriel, dont les enjeux sont : le développement de caractères sexuels secondaires permettant une activité sexuelle, une fertilité ultérieure, ainsi qu'une croissance staturale avec obtention d'une masse osseuse optimale.

Les succès dans la transplantation rénale et la prévention des rejets ont permis non seulement une amélioration de l'espérance de vie des patientes (avec 90% de survie à 10 ans)(1)(2) , mais également une amélioration de leur qualité de vie. Comparativement aux études consacrées à la croissance staturale, peu de données sont rapportées sur le déroulement de la puberté (télarche, ménarche, cycles menstruels) chez les adolescentes greffées.

Au sein du centre de pathologies gynécologiques rares, le but de ce travail, était, à partir d'une cohorte de 19 patientes greffées rénales avant l'âge de 16 ans l'étude :

Du déroulement de leur puberté,

Des facteurs pouvant influencer l'âge pubertaire et le déroulement de la puberté.

De l'évaluation de leur fonction ovarienne.

I. GREFFE RENALE CHEZ L'ENFANT

A. Généralités / définitions

Les reins assurent une fonction d'épuration et d'homéostasie du milieu intérieur.

La fonction rénale est déterminée par le débit de filtration glomérulaire (DFG). La maladie rénale chronique est définie indépendamment de sa cause, par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du DFG au-dessous de 60 mL/min/1,73 m². On parle d'insuffisance rénale terminale lorsque le DFG est inférieur à 15 mL/min/1.73m². L'insuffisance rénale est associée à une morbidité et une mortalité importante, nécessitant un traitement de suppléance par dialyse ou transplantation rénale.

En France, l'organisation générale du prélèvement d'organe passe par l'agence de biomédecine, et, est encadrée par la loi de bioéthique.

La transplantation rénale est pratiquée depuis la fin des années 1970 en pédiatrie.(1) Les enfants de moins de 18 ans ont une priorité d'accès à la transplantation par rapport aux adultes.

La prévalence des enfants greffés rénaux est de 1200 environ en France. En 2013, 112 enfants, ont bénéficié d'une greffe rénale. La durée médiane d'attente de greffe de rein était de 7.7 mois. La médiane d'attente est plus longue chez les nourrissons de 0 à 2 ans (14.4 mois). Parmi les 119 inscrits sur l'année 2013, 9.2% étaient âgés de moins de 2 ans, 24% de 3 à 10 ans. Les filles représentent 41.2%. Parmi ces enfants 4.5% ont reçu un greffon de donneur vivant. Soixante-dix-sept pour cent des greffons attribués aux receveurs pédiatriques provenaient de donneurs pédiatriques. L'activité de greffe rénale en 2013 s'est effectuée dans 18 équipes françaises, dont 9 ont une activité pédiatrique exclusive. On compte 18 greffes effectuées à Paris Robert Debré, et 16 à Paris Necker.

1. Complications de l'insuffisance rénale chronique

Les complications de l'altération de la fonction rénale sont multiples :

- L'anémie (par diminution de sécrétion d'EPO)
- L'atteinte cardio vasculaire, avec hypertension artérielle.
- L'atteinte osseuse, par hyperparathyroïdie entraînant un tableau d'ostéomalacie et ostéopénie.
- L'altération de la croissance.
- L'altération de l'axe gonadotrope

2. Les traitements de l'insuffisance rénale chronique (IRC)

La dialyse péritonéale est la technique de prédilection chez l'enfant de moins de 2 ans.

L'hémodialyse et l'hémofiltration, sont techniquement possibles à partir de 5 kg. Cela nécessite au minimum 3 séances par semaine, et la mise en place d'une fistule artérioveineuse ou d'un cathéter central.

La greffe rénale, est le traitement de suppléance de choix de l'insuffisance rénale terminale. (3)

B. Etiologies

Les maladies héréditaires et les malformations congénitales prédominent chez les candidats pédiatriques (45,7%), contrairement aux adultes.

Les plus fréquentes sont :

- Polykystose rénale récessive : maladie héréditaire de transmission autosomique récessive (gène PKHD1, au niveau du bras court du chromosome 6), définie par le développement de kystes aux dépens de tube collecteur. Il s'agit d'une maladie rare, touchant un enfant sur 40000. Elle est associée à une atteinte hépatique. (4)

- La néphronophtise est une néphropathie tubulo-interstitielle chronique évoluant vers l'insuffisance rénale terminale. Sa prévalence est de 1/100000. Il s'agit d'une pathologie hétérogène au niveau clinique et génétique. (5)
- Cystinose : pathologie liée à un défaut de transport de cystine hors des lysosomes entraînant une accumulation lysosomiale de cet acide aminé dans les différents organes. La prévalence est estimée à 1/200000. L'atteinte rénale se traduit par un syndrome tubulaire proximal avec perturbations hydro-électrolytiques sévères. L'insuffisance rénale terminale se produit en général après l'âge de 15 ans. Il s'agit d'une pathologie à transmission autosomique récessive. (6)
- Le syndrome hémolytique et urémique (SHU) typique et atypique. (7)
 Les SHU sont définis par une triade associant une anémie avec schizocytes, une thrombopénie et une insuffisance rénale aiguë. La majorité des SHU typiques de l'enfant est due à une infection à *Escherichia coli*, producteur de shigatoxines. Le pronostic est relativement bon, mais 2 à 5 % des enfants décèdent, et au moins un tiers gardent des séquelles pouvant aboutir à l'insuffisance rénale terminale une vingtaine d'années plus tard.
 Le SHU atypique est dû à une dérégulation de l'activation de la voie alterne du complément.
- Syndrome de BARTTER
 Ce syndrome est caractérisé par une association d'une alcalose hypokaliémique, d'un taux plasmatique élevé de rénine et d'aldostérone, d'une faible pression sanguine et d'une résistance vasculaire à l'angiotensine II.
 La maladie est caractérisée par une anomalie de réabsorption du sodium, du potassium et du chlorure de sodium au niveau de l'anse de Henlé.
 La forme pédiatrique de ce syndrome est caractérisée par un hydramnios, une prématurité, une polyurie, une déshydratation, une hypercalciurie et une néphrocalcinose.
 La transmission est autosomique récessive, et sa prévalence estimée à 1/830000. (8)

- Pathologies glomérulaires :

Le syndrome néphrotique est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente chez l'enfant. Elle est définie par une protéinurie supérieure à 50 mg/kg/jour et une albuminémie inférieure à 30 g/L, associée à des œdèmes généralisés.

- Hypoplasies rénales/malformations de l'arbre urinaire

C. Déroulement de la greffe

1. Aspects techniques

Cela passe tout d'abord par la préparation à la transplantation avec l'évaluation de l'appareil urinaire, mise à jour des vaccinations, réalisation d'un bilan de thrombophilie, et évaluation du profil sérologique et immunologique.(9) (3)

Une greffe rénale est techniquement envisageable chez l'enfant à partir de 10 kg. Pour les enfants de plus de 15/20kg, la greffe se fait par voie extrapéritonéale avec anastomose sur les vaisseaux iliaques externes ou primitifs. Pour les enfants de moins de 15 kg, le choix du donneur est plus compliqué, puisque limité par son gabarit. La greffe dans ce cas, se fait sur les gros vaisseaux (aorte et veine cave inférieure).

Une anticoagulation est systématique en post opératoire, de durée variable. La suite de la prise en charge post opératoire se fait en réanimation.

2. Les traitements immunosuppresseurs

Ils dépendent de plusieurs facteurs tels que la présence d'anticorps anti HLA, du nombre de transplantations, de l'antécédent de rejet, de la compatibilité HLA entre donneur et receveur, et d'un éventuel risque de récurrence de la maladie initiale.

a. Traitement d'induction

C'est un traitement intense donné durant quelques mois en post greffe afin de limiter le risque de rejet.

Il n'y a pas de réel consensus, le choix de traitement dépend des équipes, et du risque immunologique du patient, mais, le plus souvent il est composé : (2) d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux dirigés contre les lymphocytes T en association à un traitement conventionnel avec corticoïdes, agent antiprolifératif et antagoniste de la calcineurine

- Les anticorps polyclonaux :

Les anticorps anti lymphocytes T sont obtenus en immunisant un animal contre des lymphocytes ou des thymocytes. La durée habituelle de traitement est de 4/5 jours.

- Les anticorps monoclonaux :

Le basiliximab (Simulect ®) est un anticorps monoclonal, non déplétant, dirigé contre le récepteur de l'interleukine2 produite lors de l'activation des lymphocytes T, il empêche la prolifération de ces derniers.

Il n'y a pas de données dans la littérature concernant son impact sur la fonction gonadotrope.

b. Traitement de maintenance

Il est composé d'une association d'immunosuppresseurs. L'objectif est d'éviter les crises de rejet tout en maintenant une fonction optimale du greffon et en limitant les effets secondaires des traitements. Ces derniers étant responsables d'une mauvaise adhésion au traitement, surtout chez les adolescents.

La majorité des protocoles associent une corticothérapie, un agent antiprolifératif et un inhibiteur de la calcineurine.

- Corticoïdes :

Ils ont la capacité d'inhiber l'activation et la prolifération des lymphocytes T. Ils inhibent la transcription de gènes qui codent pour plusieurs cytokines, comme l'interleukine 1.2.6, l'interféron gamma et le tumor necrosis factor alpha. (2)

La dose initiale est donnée sous forme de méthylprednisolone à une dose de 2 à 10 mg/kg, puis est progressivement diminuée, alternée, voir arrêtée. (9)

Les corticoïdes ont des effets secondaires généraux (susceptibilité accrue aux infections, un aspect cushingoïde, acné, hypertension artérielle, ostéonécrose aseptique, diabète, déminéralisation osseuse, cataracte, dyslipidémie, retard cicatrisation, troubles psychologiques), et notamment sur la croissance et l'os par différents mécanismes.

Ils impactent aussi bien les étapes de formation que les étapes de résorption du tissu osseux. (10) Ils agissent à 3 niveaux :

- Hypophysaire (sécrétion GH)
- Hépatique (sécrétion IGF1)
- Osseux directement

Les corticoïdes interfèrent directement sur l'axe GH/IGF1 par diminution de sécrétion de GH et diminution de l'expression du gène du récepteur à la GH, induisant une insensibilité relative à la GH.

Au niveau de la formation osseuse, ils agissent en diminuant l'absorption de calcium intestinal, et augmentant la perte urinaire de ce dernier. Cela induit un hyper-parathyroïdisme.

Ils réduisent la prolifération et la fonction des ostéoblastes conduisant à leur apoptose et stimulent l'ostéoclastogénèse. Les corticoïdes modulent également l'expression des facteurs de croissance osseuse. Ils sont responsables d'une diminution de la sécrétion d'IGF1 par les ostéoblastes et de la bioactivité de l'IGF1 (par altération de la liaison de l'IGF1 à son récepteur et de la synthèse des protéines porteuses).

Ils favorisent également la résorption osseuse par carence en stéroïdes sexuels et par diminution de mécanique musculaire par amyotrophie.

Même s'il existe une sensibilité individuelle différente, (11) la corticothérapie au long cours peut donc entraîner une diminution de la formation osseuse et une accélération de la perte osseuse, augmentant le risque fracturaire (12), de même qu'une diminution de la vitesse de croissance et une maturation osseuse excessive.

Il a été prouvé qu'un protocole sans stéroïdes est associé à une amélioration de la croissance pré pubertaire, (13) et que la croissance staturale est altérée lorsque la dose de corticoïdes dépasse 0.3mg/kg/j. (2)(14) De plus, une étude récente rapporte que les transplantés rénaux adultes avec des protocoles de retrait précoce de corticoïdes avaient une diminution de 31 % de risque de fracture comparé au groupe toujours sous corticoïdes. (12)

Afin de limiter ces effets secondaires, il est possible de passer à une corticothérapie discontinuée. Il a été noté une diminution de l'utilisation de 20% des corticoïdes depuis 2002. (15), car certaines études ont montré un effet bénéfique sur la croissance sans augmentation du risque de rejet. (16)(17)

- Agents antiprolifératifs :

- AZATHIOPRINE (IMUREL ®)

C'est une pro drogue rapidement transformée en 6 mercaptopurine, qui agit sur la synthèse des bases puriques de l'ADN des cellules en division Elle abaisse le nombre de lymphocytes, en particulier le nombre de lymphocytes T CD8.

La fertilité des patientes sous azathioprine ne semble pas altérée, (18)(19) même si quelques cas d'hyperprolactinémie secondaire à cette molécule ont été décrits, entraînant une dysfonction ovulatoire. (20)

- MYCOPHENOLATE MOFETIL (CELLCEPT ®)

Il s'agit d'un immunosuppresseur sélectif, puissant inhibiteur, non compétitif et réversible de l'Inosine Monophosphate Déshydrogénase ; il inhibe donc la synthèse de novo des nucléotides guanines. Il a un effet cytostatique de la synthèse d'ADN. Il diminue la prolifération des lymphocytes et la synthèse des anticorps.

Il n'y a pas de données publiées concernant l'impact du mycophénolate sur la fertilité féminine, cependant aucun effet sur la fertilité ou la reproduction n'a été observé chez les femelles rates de la première génération, ni à la génération suivante à des doses de 4.5 mg/kg, (d'après le laboratoire produisant la molécule.)

- Inhibiteur de la calcineurine

- CICLOSPORINE (NEORAL ®)

C'est un métabolite du champignon tolypocadium inflatum.

Il agit essentiellement sur les lymphocytes T. Il Inhibe une protéine de la régulation, la calcineurine, et bloque le signal de prolifération lymphocytaire T.

La fertilité chez les femmes transplantées recevant la ciclosporine ne semble pas altérée. (21) (18). De plus, l'exposition in utero à la ciclosporine chez les souris n'induit pas d'altération de la fertilité chez la descendance. (22)

- TACROLIMUS (PROGRAF ®)

C'est un macrolide synthétisé par la bactérie Streptomyces tsukubaensis. Il agit de manière sélective sur les lymphocytes T.

Il n'y a pas de donnée publiée à propos de l'impact du Tacrolimus sur l'axe gonadotrope.

Les inhibiteurs de calcineurine ont également des effets néfastes sur l'os en inhibant la synthèse des récepteurs à la vitamine D et en stimulant la différenciation des ostéoclastes, favorisant l'ostéoporose de l'adulte (23) (24)

c. Traitement des crises de rejet

Généralement il consiste en 3 perfusions de méthylprednisone à 10/30mg/kg pendant 3 jours.
(2)

Le rejet est considéré corticorésistant si la fonction rénale ne s'améliore pas en 10 jours. Dans cette situation, un traitement par globulines anti lymphocytaires, peut être envisagé, ainsi qu'un changement du traitement de fond.

D. Résultats de la transplantation

1. Les succès de la greffe

La survie des enfants transplantés est supérieure à celle des enfants dialysés.

Les résultats de la greffe se sont améliorés depuis les dernières années. Le rejet chronique est devenu la principale cause d'échec. En France la survie des enfants de moins de 15 ans est de 92% à 10 ans. Elle est meilleure que celle des adultes.

La durée de vie moyenne du greffon est de 15 à 20 ans, et la survie des greffons est toujours meilleure lorsqu'ils issus de donneurs vivants que celle issus de donneurs cadavériques.(1) (9)

2. Complications de la transplantation (2)

Malgré l'amélioration de la prise en charge des enfants greffés, il existe des complications inhérentes à la greffe et à son traitement (reprise retardée de fonction, thrombose vasculaire, rejet aigu, hypertension artérielle, infections, récurrences de la maladie initiale, complications urologiques, tumeurs).

Les troubles de la croissance sont très fréquents chez ces enfants. On observe une amélioration de la croissance staturale après une greffe réussie. Cependant, elle reste sous la dépendance de la fonction rénale et de la dose de corticoïdes.

Le mécanisme d'altération de la croissance en post transplantation serait plus central avec altération directe de l'axe somatotrope. En effet, l'amplitude des pics de GH est moindre chez les enfants greffés que chez les enfants dialysés. (25) Cela serait dû directement aux corticoïdes.

Après la greffe rénale, la vitesse de croissance dépend de l'âge de la greffe (inférieur à 6 ans), de la fonction du greffon, des traitements immunosuppresseurs et de la dose de corticoïdes.

La vitesse de croissance des enfants greffés en période pré pubertaire est souvent supérieure à celle des enfants sains cependant le gain total de taille pubertaire est réduit d'environ 20% à cause du raccourcissement de la durée. (26) Par contre elle est plus faible chez les enfants greffés en cours de puberté. (27)

Les enfants transplantés avant la puberté ont une augmentation de taille de 1,3 DS alors que ceux transplantés après le début de la puberté ont une augmentation de 0,7 DS. (26)

Plus la greffe est précoce, meilleure est le rattrapage staturale la taille finale. (28)

II. PUBERTE ET FONCTION OVARIENNE

A. Déclenchement de la puberté et régulation axe gonadotrope

La puberté résulte d'une réactivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec mise en place d'un cycle menstruel de manière à aboutir à chaque cycle à une ovulation. (29)

Le développement des caractères sexuels secondaires caractérise la puberté. Celle-ci s'évalue grâce à la classification de Tanner et Marshall. (annexe 1) Cela débute par la thélarche (développement mammaire ou S2), qui survient le plus souvent vers 10 ans / 10.5 ans, suivie 2 à 3 ans après par la ménarche (apparition des règles). L'adrénarche (pilosité pubienne sexuelle) apparaît dans les mois qui suivent la poussée mammaire.

L'axe hypothalamo-hypophysaire est fonctionnel au début de la vie intra-utérine, puis fortement inhibé par les stéroïdes placentaires. A la naissance, cet effet inhibiteur est levé et persiste quelques mois. Il redevient quiescent pendant plusieurs années sous l'action inhibitrice de l'acide γ -amino-butyrique (GABA).

La levée d'inhibition GABA ergique, associée à l'augmentation de l'activité des neurones glutamatergiques, permet l'augmentation de sécrétion pulsatile de GnRH, et le démarrage pubertaire.

La puberté résulterait d'une levée d'un ensemble complexe d'inhibitions.

1. Fonctionnement et régulation de l'axe gonadotrope

Ces mécanismes ne sont pas encore tous élucidés, mais, depuis quelques années on connaît mieux le fonctionnement de l'axe gonadotrope.

Le GnRH est un décapeptide, sécrété par les neurones hypothalamiques. (30) Ces derniers prennent leur origine dans la placode olfactive et migrent à la 6^{ème} semaine de gestation vers l'aire préoptique et l'hypophyse antérieure. Cette migration est sous contrôle de plusieurs effecteurs tels que l'anosmine (gène KAL1), sémaphorine 3A, la prokinécitine. (14)

Le GnRH est libéré dans le système porte hypothalamo-hypophysaire, de manière pulsatile. Il se lie à son récepteur présent sur la membrane des cellules de l'anté hypophyse et induit la libération de LH et FSH également de manière pulsatile.

La LH se lie à son récepteur sur la membrane des cellules de la thèque du follicule ovarien.

La FSH se lie sur le récepteur des cellules de la granulosa des follicules. Elle aromatise en œstrogènes la delta-4 produite par la thèque.

Cette sécrétion d'androgènes et d'œstrogènes permet le développement mammaire, les modifications vulvaires avec apparition de leucorrhées, puis les premières règles une fois que l'utérus aura suffisamment évolué. L'estradiol est sécrété à 90% par les ovaires. L'apparition du bourgeon mammaire correspond à des concentrations moyennes de 25 pg/ml.

Depuis quelques années ont été mis en évidence des neuropeptides impliqués dans la régulation des neurones à GnRH :

- Kisspeptine est considéré comme l'un des principaux interrupteurs de la sécrétion de GnRH.

Dans l'hypothalamus, les neurones à kisspeptine émettent des prolongements vers les neurones à GnRH, qui expriment à leur surface le récepteur GPR54.

Ces neurones seraient également impliqués dans le déclenchement pubertaire (des modèles animaux ont montrés que l'administration de kisspeptine entraînait la sécrétion de LH et FSH et provoquait l'ovulation).

Par ailleurs, ces neurones expriment à leur surface le récepteur de la leptine LEPR, expliquant le lien entre balance énergétique et reproduction.

La leptine est synthétisée par le tissu adipeux et son taux plasmatique est directement corrélé à l'indice de masse corporelle. Elle aurait un effet permissif sur l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

- La grehline est une hormone produite par les cellules endocrines de la muqueuse gastrique, de manière pulsatile et nyctémérale. Sa sécrétion est stimulée par la carence d'apport alimentaire. Elle est donc un signal de déficience énergétique. Elle inhibe la sécrétion pulsatile de GnRH et de gonadotrophine et stimule la sécrétion de prolactine, majorant ainsi l'inhibition de l'axe gonadotrope.

- Les stéroïdes sexuels exercent un rétrocontrôle sur l'axe hypothalamohypophysaire, via les neurones à kisspeptine grâce aux récepteurs ERalpha exprimés à sa surface. Ce rétrocontrôle est variable selon la population de neurones concernée. Ce rétrocontrôle est négatif sur les neurones à kisspeptine du noyau arqué, et positif dans ceux du noyau antérieur ventral périventriculaire). (31)

- La neurokinine B et la dynorphine.

La dynorphine exercerait un rôle inhibiteur sur la libération de kisspeptine, et donc de GnRH.

Et la neurokinine B a une action stimulatrice des neurones à kisspeptine et aurait un rôle dans le déclenchement pubertaire.

Tous deux sont des modulateurs de l'action et de la libération des kisspeptines.

2. Le cycle menstruel

Le cycle menstruel résulte de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, et dure environ 28 ± 7 jours. Il débute par la phase folliculaire durant laquelle la FSH s'élève, permettant de recruter un pool de follicules (5 à 10), qui en réponse vont sécréter de l'oestradiol. En parallèle, sous l'influence oestrogénique, l'endomètre va proliférer sur le plan glandulaire et vasculaire. (32)

Le taux d'oestradiol augmente progressivement et opère d'abord un rétrocontrôle négatif sur la FSH.

Ceci est appelé fenêtre de recrutement et permet au follicule dominant de poursuivre sa croissance et aux autres follicules moins sensibles à la FSH l'atrophie. Cette baisse de FSH permet la mono-ovulation.

En fin de phase folliculaire, vers le 14^{ème} jour lorsque l'oestradiol atteint un certain seuil, il accélère la pulsativité du GnRH par rétrocontrôle positif induit le déclenchement du pic pré-ovulatoire de LH. Ce pic de LH permet l'ovulation, avec reprise de la méiose ovocytaire (bloquée en prophase 1). Il permet également l'arrêt de la prolifération des cellules de la granulosa et ces cellules se transforment en corps jaune en acquérant les enzymes nécessaires à la production de progestérone.

La phase lutéale dure 14 jours, elle est sous la dépendance de la LH, puis de l'HCG si grossesse. Lors de cette phase, sous l'effet de la progestérone, l'endomètre se différencie, mature, permettant l'implantation éventuelle de l'embryon. En l'absence de grossesse, le taux de progestérone chute, de même que celui d'œstradiol induisant la desquamation de la muqueuse.

De plus, la chute de progestérone est responsable de l'élévation de la FSH, ce qui permet le recrutement des follicules pour le cycle suivant.

3. Physiologie de la croissance et acquisition de la masse osseuse

- Croissance staturale

De 3 à 10-11 ans la croissance est linéaire avec un gain de 5 à 6 cm par an. Au début de la puberté, la vitesse de croissance est de 9 cm/an environ avec un gain total moyen de croissance pubertaire de 20 cm.

Après l'apparition des règles, le gain de taille est de 1 à 7 cm, et il est inversement proportionnel à l'âge auquel la ménarche est survenue.

L'âge osseux (AO) reflète l'état de maturation osseuse de l'organisme. Il est mesuré à l'aide de l'atlas Greulich et Pyle. Le début de la puberté coïncide avec un AO de 11 ans, correspondant à l'apparition de l'os sésamoïde de pouce. La ménarche correspond à un AO de 13 ans.

L'accélération de la vitesse de croissance à la puberté est sous dépendance hormonale. Les œstrogènes augmentent la sécrétion de GH (qui double en période pubertaire) et de son effecteur l'IGF-1 produit par le foie, et a un effet direct sur le cartilage et l'os en stimulant la production locale d'IGF-1. Ce sont les œstrogènes également qui permettent la soudure des cartilages de croissance, mais la physiologie est encore mal connue.

On observe une croissance différentielle avec croissance des os longs en début de puberté, donnant un aspect macroskèle, puis une croissance du rachis en fin de puberté.

- Acquisition de masse osseuse

L'acquisition de la masse osseuse est un processus dynamique complexe débutant in utero et se poursuivant à la puberté et aux premières années de vie adulte.

L'os est un organe à part entière. Sa fonction primaire est mécanique. Cependant, il participe à plusieurs fonctions vitales et métaboliques de l'organisme : homéostasie minérale, hématopoïèse. L'os est dégradé par les ostéoclastes, et synthétisé par les ostéoblastes.

Le gain de masse osseuse est linéaire jusqu'à l'adolescence et accélère au moment de la puberté. Lorsque le pic de croissance staturale est atteint 60% du pic de masse osseuse est obtenu.

La masse osseuse est dépendante de : (33)

- Déterminants génétiques,
- Déterminants endocriniens (hormone de croissance, androgènes surrénaliens)

A la puberté, les taux de GH et d'IGF-1 augmentent, potentialisés par les œstrogènes.

- Déterminants mécaniques,
- Déterminants nutritionnels.

Tous les sujets n'obtenant pas une masse osseuse optimale au cours de l'enfance et de l'adolescence sont à risque majeur de développer une ostéoporose.

Les individus atteignant un niveau élevé de masse osseuse ont donc l'avantage de pouvoir mieux affronter le déclin physiologique.

L'insuffisance rénale chronique est responsable d'une altération de la croissance par résistance périphérique de l'hormone de croissance. En effet on constate chez les enfants en dialyse une demi-vie allongée et des taux de bases plus élevés de GH. Sa sécrétion n'est cependant pas altérée. (34) (27) Il persiste une sécrétion pulsatile nocturne.

Le taux d'IGF1 est normal, voir élevé, mais sa bio activité est réduite. Les protéines liantes de l'IGF1, mal éliminées par le rein joueraient un rôle de séquestration et d'inhibition de l'activité de l'IGF1. (27)

Il a été démontré que pour toute augmentation d'un mg/dl de créatinine sérique, il y a une perte de 0.17 DS de taille (26), et un retard de maturation osseuse (35)(27)

Les troubles électrolytiques, le déficit en phosphore et calcium, l'acidose métabolique, l'hyperparathyroïdie, la malnutrition protidique et calorique, l'anémie et la carence stéroïdienne, secondaires à l'insuffisance rénale chronique, contribuent à l'altération de l'axe somatotrope.

B. Perturbation de l'axe gonadotrope en cas d'insuffisance rénale chronique

La pathologie rénale a un impact direct sur le développement pubertaire. En effet, 20 à 30 % des jeunes filles au stade d'IRC préterminale et 50% au stade terminal présentent un retard pubertaire. (36)

Les femmes en insuffisance rénale chronique présentent très fréquemment des troubles du cycle, (10 à 25% de cycles réguliers chez les dialysées) (37) et une diminution de la fertilité. Les troubles du cycle sont constants pour une clairance inférieure à 15 ml/min. Le mécanisme n'est pas encore totalement élucidé, mais cela passerait par l'altération du contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. (36)

L'altération de la pulsativité de la GnRH, entraîne une modification du profil de sécrétion de la LH associé à une absence de cyclicité. (38)(39) Ces perturbations de l'axe se traduisent par des cycles anovulatoires.

Cette modification serait due à une hyperprolactinémie qui a un rôle inhibiteur au niveau gonadotrope. Celle-ci est secondaire à une diminution de sa clairance métabolique d'environ 33%, et à une augmentation des cellules lactotropes, devenues moins sensibles à l'inhibition dopaminergique (40)(41)(42). En effet on décrit une hyperprolactinémie chez 60% des patientes en dialyse. (38)(43)(44)(45)(46)(47)(48)

La malnutrition chronique entraîne une diminution de la masse grasse. La leptine qui en est le reflet diminue et cela inhibe également la sécrétion de GnRH. (figure 1)

Des facteurs urémiques altèreraient directement la fonction gonadotrope, voire la stéroïdogénèse ovarienne. (49)

La dialyse permet d'améliorer l'état général des patientes mais pas la fertilité (37)

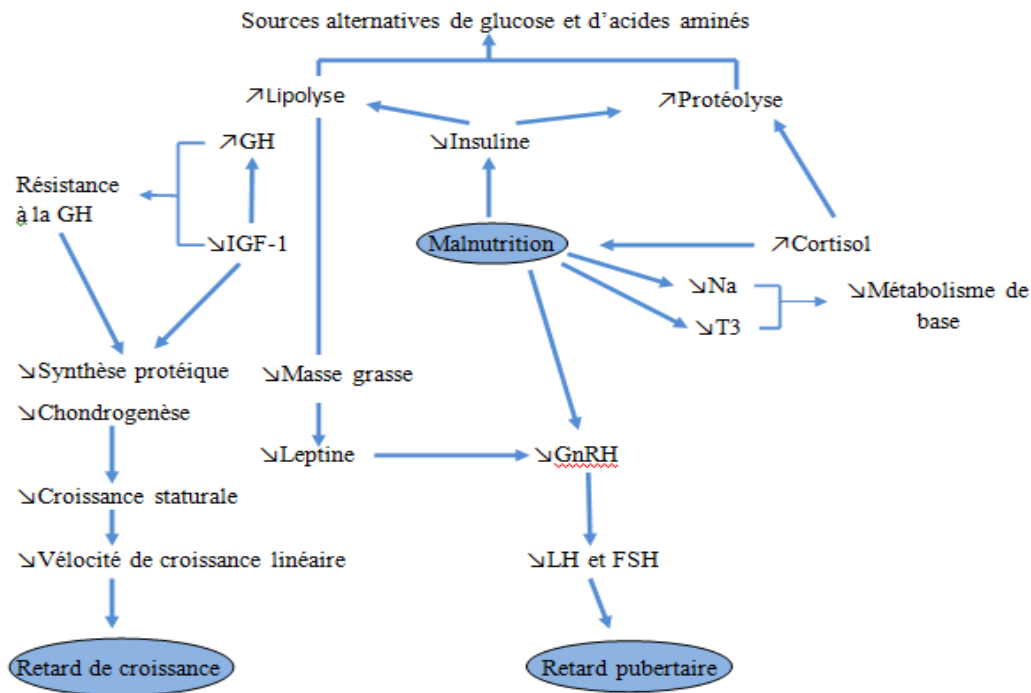


Figure 1. Représentation schématisée de l'impact de la malnutrition sur la croissance et la puberté. (50)

C. Perturbations de l'axe gonadotrope après greffe rénale.

D'après les données publiées, on observe la restauration d'un cycle ovulatoire dès 2 mois post greffe. (51)(45) Cinquante pour cent des cycles deviennent réguliers. La LH et FSH se normalisent (51), sous réserve d'une bonne fonction rénale. (37) (51),

Par contre les données sont discordantes concernant la prolactinémie. La tendance est à l'amélioration des taux plasmatiques, mais certains auteurs notent une persistance de taux élevés, pouvant expliquer une altération ovulatoire persistante. (52)(53)

Chez 40% des patientes greffées avec cycles réguliers, on retrouve une ovulation avec phase lutéale normale, chez 30% une phase lutéale inadéquate, et chez 30% des cycles anovulatoires. (53)

Il a été décrit que chez des patientes greffées, les taux de progestérone de deuxième partie de cycle sont plus faibles que dans la population témoin, et ceci même lorsque les cycles sont réguliers. (37)(46). De plus, la comparaison de femmes greffées rénales avec des femmes en bonne santé, montre que les greffées ont des taux plus élevés d'oestradiol et FSH et des taux de progestérone et LH diminués.

Cela suggère que les fonctions ovariennes ne sont pas complètement restaurées après transplantation, témoignant d'une dysovulation persistante, ou d'une insuffisance lutéale(46)

Cependant, après la transplantation, 10,4 à 13% des patientes transplantées présentent une infertilité, ce qui correspond à la prévalence de l'infertilité dans la population générale. (54)

Des dysménorrhées sont fréquemment retrouvées chez les patientes greffées, probablement en lien avec le traitement immunosuppresseur. (55)

Si la fertilité semble améliorée par la greffe, l'augmentation de la morbi-mortalité foeto-maternelle en cas de grossesse est non négligeable. (56) En l'absence de désir de grossesse, une contraception adaptée peut être prescrite.

D. Evaluation de la fonction ovarienne

La réserve folliculaire est maximale au 5^{ème} mois de la vie intra-utérine où sont présents près de 7 millions de follicules primordiaux. Il survient une décroissance progressive par apoptose dès la fin de vie intra-utérine.(57) Ainsi le nombre de follicules primordiaux serait de 1 million à la naissance, 300.000 à la puberté, 25.000 à 37 ans et 1.000 environ à la ménopause.

L'altération de la fonction ovarienne peut se traduire de manière variable allant de l'irrégularité menstruelle, l'aménorrhée transitoire, l'infertilité et jusqu'à l'insuffisance ovarienne prématurée.

Les critères d'évaluation sont (58):

- Cliniques :

Durée du cycle, apparition de bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, témoins d'une carence ostrogénique.

- Hormonaux avec dosage à J3 du cycle :

- De l'AMH (hormone antimüllérienne)

L'AMH est une glycoprotéine homodimérique, membre de la superfamille du TGF beta. Elle est produite par les cellules de la granulosa des petits follicules antraux. Il s'agit du marqueur de baisse de la réserve ovarienne qui varie le plus précocement. Il est indépendant des gonadotrophines.

- De la FSH et de l'œstradiol. Une élévation de la FSH en début de cycle est un bon reflet de l'altération du fonctionnement ovarien. Le dosage de l'œstradiol doit être réalisé en même temps que la FSH pour être interprétable.

- Echographiques :

En début de phase folliculaire, les follicules antraux mesurant de 2 à 10mm, sont facilement mesurables à l'échographie pelvienne endovaginale. Il s'agit du pool de follicules recrutables à chaque cycle, sensibles à la FSH.

III. PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude mono centrique, rétrospective et partiellement prospective réalisée à l'hôpital pédiatrique Necker-Enfant Malades (APHP) à Paris, en collaboration entre le service de néphrologie pédiatrique et le centre de pathologies gynécologiques rares. Dans le cadre de leur suivi, les jeunes filles greffées sont vues au moins annuellement en consultation par leur néphrologue.

Vingt et une jeunes filles âgées de plus de 12 ans et ayant été greffées avant l'âge de 16 ans ont été vues en consultation pour suivi de leur greffe rénale de septembre 2014 à fin janvier 2015. Une a refusé de participer à l'étude, et une autre a été exclue du fait d'une polyopathie.

A. Clinique

Les données ont été recueillies de manière rétrospective à partir des dossiers cliniques pour 19 patientes, et toutes les patientes ont été contactées par téléphone.

Ont été relevés l'étiologie de l'insuffisance rénale, la date du début de l'hémodialyse, l'âge à la transplantation, les données sur la croissance, la puberté, les cycles menstruels, les protocoles d'immunosuppression, les doses de corticoïdes, la notion de traitement par GH avant et/ou après la transplantation, le nombre de rejet, les fonctions rénales à différentes périodes.

La croissance a été reconstituée à partir du dossier médical. Le poids et la taille de naissance ont été relevés. Les enfants sont mesurés de manière régulière, à chaque visite. Ces renseignements sont reportés sur les courbes de croissance. Les tailles sont converties en déviations standards. Un retard de croissance staturale est défini comme une taille inférieure à -2DS. La taille cible a été déterminée à partir des tailles des deux parents (obtenue par l'interrogatoire), selon la formule : $(\text{Taille du père} + \text{taille de la mère} - 13)/2$

Les stades pubertaires ont été cotés selon la classification de Tanner (59). Le début de la puberté était défini par l'apparition du bourgeon mammaire (stade 2 de Tanner) et la fin par l'apparition de la ménarche. La durée de la puberté correspondait au temps entre ces deux événements. Un retard pubertaire est défini par l'absence de bourgeon mammaire à 13 ans, ou de ménarche à 16 ans.

Les renseignements sur le déroulement pubertaire et les cycles menstruels ont été obtenus de manière rétrospective par interrogatoire téléphonique des patientes et de leurs mères. Elles ont été interrogées sur la date d'apparition de la poussée mammaire, la date des premières ménarches, la notion de prise de traitement hormonaux, de symptômes de carences oestrogéniques (bouffées de chaleurs, sécheresse vaginale), d'hirsutisme (pilosité androgénique et acné) et sur la régularité et durée des cycles. Une altération de la qualité des cycles était considérée s'il existait une aménorrhée (absence de cycle pendant plus de 3 mois), une spanioménorrhée (cycles de plus de 45 jours). Les ménométrorragies qualifiaient des cycles abondants et/ou prolongés pendant une durée de plus de 7 jours et/ou trop fréquents. La dysménorrhée était définie par des douleurs durant la ménarche.

La notion de vaccination contre l'HPV (Human Papilloma Virus) a également été relevée.

B. Dosages hormonaux

A l'occasion d'une visite de contrôle en néphrologie, de manière prospective, un bilan hormonal a été réalisé chez 17 patientes : 16 à l'hôpital Necker, 1 au CHU de Caen.

Pour les 16 patientes qui ont fait leur bilan à Necker, l'AMH a été dosée à l'hôpital Robert Debré par méthode immuno enzymatique (EIA AMH / MIS kit, Beckman Coulter Immunotech, Marseille, France). La même méthode a été employée pour la patiente qui a fait son bilan à Caen.

Les dosages plasmatiques de FSH, LH, TSH ont été évalués par immunochimiluminescence sur plateforme automatisée (Beckman-Coulter).

Les dosages d'oestradiol (Estr-US-CT, Cis Bio International, Gif sur Yvette, France), de testostérone (Testo-CT2, Cis Bio International, Gif sur Yvette, France), et de delta-4 androsténédione (immunotech, Beckman-Coulter, Marseille, France) ont été mesurés par dosage radio immunologique après extraction plasmatique.

Le SDHEA était mesuré par dosage radioimmunologique (Immunotech, Beckman-Coulter, Marseille, France). L'IGF1 a été évaluée par dosage immunoradiométrique (IGF1 RIACT, Cis bio International, Gif sur Yvette, France)

Au moment de l'inclusion et du bilan, quatre patientes étaient sous contraception microprogestative (desogestrel : Cerazette ®), quatre sous macroprogestatifs (2 sous acétate de chlormadinone : luteran® 10 mg et 2 sous acétate de nomegestrol : lutenyl® 5 mg) vingt jours sur vingt-huit, et une sous contraception oestroprogestative (ethinylestradiol 20 ug levonorgestrel 100 ug : optilova ®)

C. Imagerie

Une échographie pelvienne par voie sus pubienne pour compte des follicules antraux et évaluation du volume ovarien (Longueur x largeur x Epaisseur x 0,523) était proposée et prescrite. Un ovaire pubère présente un volume moyen de 2 à 6 ml et contient 8 à 12 follicules.

D. Comparaison des résultats

Les résultats sont comparés aux données récentes du développement pubertaire publiées dans la population générale. L'âge moyen d'apparition de la thélarche en Europe est de 10.7 ans, et celui de la ménarche de 12.8 ans. (29)(60)

Les bilans hormonaux sont comparés aux normes établies par le laboratoire d'hormonologie de l'hôpital Necker.

Les normes de l'AMH pour des jeunes filles de 8 à 34 ans sont de 0.65 à 8.4 ng/ml.

L'IGF1 entre 245 et 606 ug/l

TSH entre 0.4 et 4.4 mUI/l

Prolactine entre 2 et 27 ng/ml

La FSH supérieure à 20 UI/l est considérée comme une insuffisance ovarienne, (61)
et < 1.5 UI/l comme une insuffisance gonadotrope.

Pour les androgènes, les normes du laboratoire sont :

Delta 4 androsténédione : < 1.8 ng/ml

SDHEA : 300-4600 ng/ml

Testostérone <0.5 ng/ml

E. Analyses statistiques

Les descriptions statistiques utilisent nombre et pourcentage pour les valeurs qualitatives, moyennes et écarts types, médianes et intervalles inter-quartiles pour les valeurs numériques. Les comparaisons ont été effectuées grâce au test de Wilcoxon non paramérique.

Les tailles cibles et tailles finales en DS ont été comparées par un test de rang signé de Wilcoxon pour valeur appariée. Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme significative. Les calculs ont été effectués avec le logiciel JMP.

IV. RESULTATS

A. Données générales

Dix-neuf patientes ont été incluses à l'âge moyen de 19.6 ± 4.2 (12-29) ans. Elles ont été transplantées à un âge moyen de 10.5 ± 4.6 (1-16) ans, après une durée moyenne de dialyse de 13.7 ± 11.2 (0-36) mois. Les étiologies présentées par nos patientes étaient : sept glomérulopathies, trois syndromes hémolytiques et urémiques, deux hypoplasies rénales, une cystinose, un syndrome de Bartter, une malformation cloacale, une néphronophtise, une polykystose rénale, une poly angéite microscopique, et une insuffisance rénale oligoanurique sur défaillance multi-viscérale. Il s'agissait dans 21% (4/19) des cas d'un donneur vivant. Deux patientes ont rejeté leur première greffe, et ont donc été retransplantées.

Toutes les patientes ont reçu un traitement immunosuppresseur composé d'un agent antiprolifératif (azathioprine ou mycophénolate), et d'un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus). La plupart ont reçu à un moment donné chaque molécule. Elles sont fréquemment remplacées lorsque des effets secondaires se déclarent, ou bien lorsque l'immunosuppression n'est plus optimale. Toutes ont reçu également des corticoïdes à des doses variables, et 4 avaient une corticothérapie alternée un jour sur deux.

Une patiente a reçu du cyclophosphamide. Cinq jeunes filles ont été traitées par hormone de croissance avant la transplantation et une en a reçu avant et après. (Tableaux 1 et 2).

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des patientes (1) (Moyenne \pm Ecart type (min-max) ; nombre total)

Age moyen d'inclusion (an)	19.6 ± 4.2 (12-29) ; 19
Durée moyenne de dialyse (mois)	13.7 ± 11.2 (0-36) ; 19
Age moyen à la transplantation (an)	10.5 ± 4.5 (1-16) ; 19

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des patientes (2).

Nombre de rejets	
Aucun	52.6 % ; (10/19)
1 rejet	36.9 % ; (7/19)
2 rejets	10.5 % ; (2/19)
GH avant transplantation	
Oui	26.3% ; (5/19)
Non	73.7% ; (14/19)
GH après transplantation	
Oui	5.3% ; (1/19)
Non	94.7% ; (18/19)
Cyclophosphamide	
Oui	5.3 % ; (1/19)
Non	94.7% ; (18/19)
Donneurs	
Morts	79 % (15/19)
Vivants	21 % (4/19)

B. Déroulement de la puberté et de la croissance

La puberté a débuté à un âge moyen de 12.4 ± 1.6 (10-16) ans. L'âge moyen de la ménarche était de 14.2 ± 1.7 (11-17.5) ans. La durée moyenne du déroulement pubertaire était de 1.7 ± 0.7 (1-3.5) ans. (Tableau 3)

Les jeunes filles greffées avant la puberté à un âge moyen de 8.4 ± 4.3 (1-15.5) ans, ont eu une thélarche à un âge moyen de 12.6 ± 1.9 (10-16) ans, et une ménarche à 14.4 ± 1.8 (12.5-17.5) ans. La durée de la puberté était de 1.7 ± 0.70 (1-3) ans. La taille finale de ces jeunes filles était de 148.7 ± 13.4 (116-164) cm. Elle était obtenue à l'âge moyen de 16.5 ± 1.45 (14.5-19) ans. Le gain de taille pubertaire était de 8.4 ± 5.1 (2-19) cm.

Deux jeunes filles de 12 et 14 ans n'étaient pas encore réglées lors de l'inclusion, mais avaient débuté leur puberté à 11.5 ans et 12 ans respectivement.

Quatre patientes ont été greffées en cours de puberté à l'âge moyen de 14.4 ± 0.8 (14-15.5) ans. Elles avaient débuté leur puberté à 12.6 ± 1.1 (11.5-14) ans, et eu leur ménarche à 14.9 ± 1.3 (13-16) ans. La durée de la puberté était de 2.3 ± 0.9 (1.5-3.5) ans. Leur taille finale était 161.8 ± 5.4 (155-167) cm, obtenue à 15.4 ± 2 (12.5-17) ans. Le gain de taille pubertaire était de 4 ± 2.8 (2-6) cm.

Trois patientes ont été transplantées après la fin de leur puberté. Elles ont été greffées à un âge moyen de 13.8 ± 2 (12-16) ans. La durée moyenne de l'insuffisance rénale était de 8.7 ± 5.6 (2.5-13.5) ans et la durée de la dialyse de 12 ± 15.9 (0-30) mois.

Elles ont démarré leur puberté à l'âge de 11.7 ± 1.5 (10-13) ans, et eu leur ménarche à 13 ± 2 (11-15) ans. La durée moyenne de la puberté était 1.3 ± 0.6 (1-2) ans. Leur taille finale était de 160.3 ± 7.5 (156-169) cm. Elle a été obtenue à 15.7 ± 1.5 (14-17) ans. Le gain de taille pubertaire était de 6.5 ± 0.7 (6-7) cm. (Tableau 4)

Pour toutes les patientes, il existait une différence significative entre la taille cible et la taille finale (163.7 ± 4.8 vs 154.2 ± 12.2 cm et $+0.67 \pm 0.93$ vs -1 ± 1.73 DS) (Tableau 5). Trois patientes avaient une taille adulte inférieure à -2 DS.

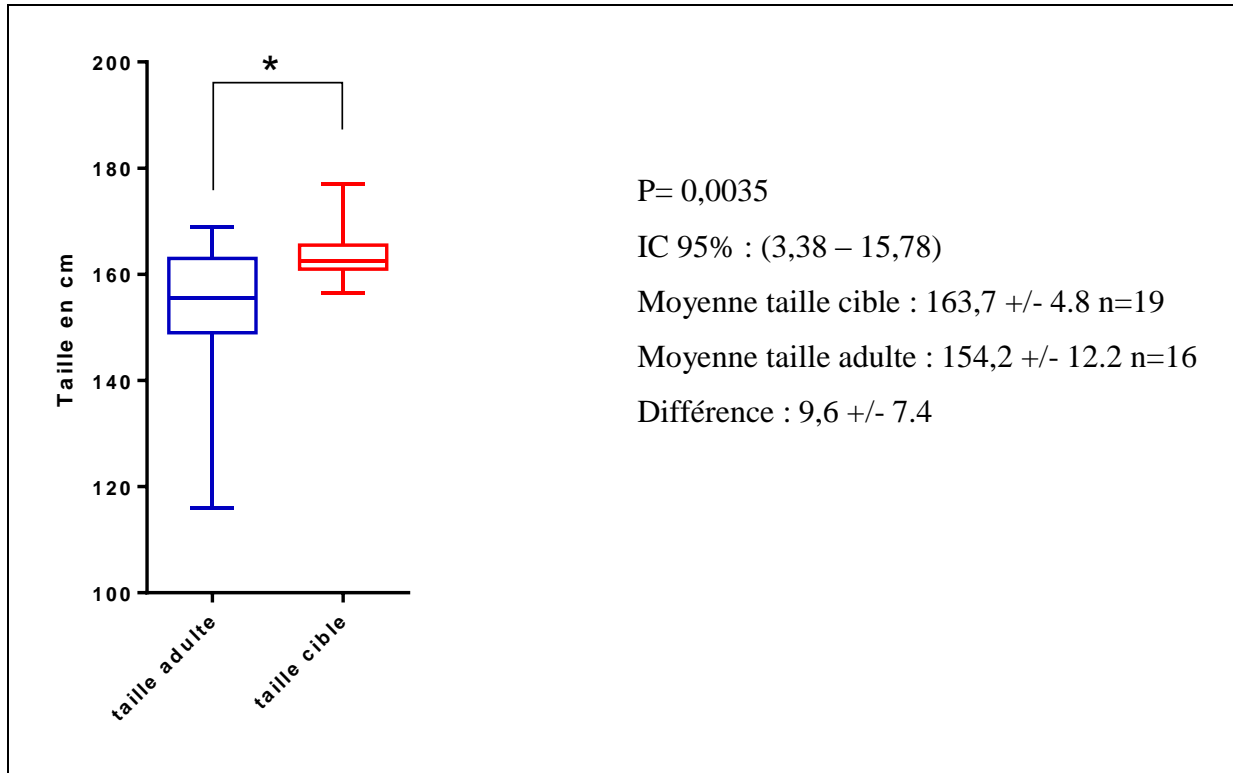
Tableau 3. Caractéristiques cliniques du développement pubertaire et de la croissance
(Moyenne \pm Ecart type (min-max) ; nombre total)

Age au début de la puberté S2 (an)	12.4\pm1.6 (10-16) ; 19
Age ménarche (an)	14.2\pm1.7 (11-17.5) ; 17
Durée de la puberté (an)	1.7\pm0.7 (1-3.5) ; 17
IMC au S2 (kg/m²)	18.6\pm3.1 (13.7-23.6) ; 15
IMC ménarche (kg/m²)	19.8\pm2.6 (14.8-24.2) ; 15
Dose Corticoïdes au S2 (mg/kg/jour)	0.23\pm0.12 (0.11-0.47) ; 10
Dose Corticoïdes à la ménarche (mg/kg/jour)	0.22\pm0.07 (0.14-0.34) ; 10
DFG S2 (ml/min/1.73m²)	103\pm26 (64-130) ; 12
DFG ménarche (ml/min/1.73m²)	100\pm29 (51-143) ; 13
Taille au S2 (cm)	137.1\pm9 (113-150) ; 15
Taille ménarche (cm)	147.6\pm12.3 (115-165) ; 15
Gain de taille pendant la puberté (cm)	7.4\pm4.6 (2-19) ; 13
Taille cible (cm)	163.7\pm4.8 (159-177) ; 19
Taille cible en DS	+0.67\pm0.93 (-0.2,+3) ; 19
Taille adulte (cm)	154.2\pm12.2 (116-169) ; 16
Taille adulte en DS	-1\pm1.73 (-7,+1.5) ; 16
Age à la taille adulte (an)	16.5\pm1.3 (12.5-19) ; 16

Tableau 4. Caractéristiques cliniques en fonction du moment de la greffe par rapport au début pubertaire

	AVANT S2			ENTRE S2 ET MENARCHE			APRES MENARCHE		
	<u>Moyenne</u>	<u>Ecart type</u> ±	<u>Nombre</u>	<u>Moyenne</u>	<u>Ecart type</u> ±	<u>Nombre</u>	<u>Moyenne</u>	<u>Ecart type</u> ±	<u>Nombre</u>
Age actuel (ans)	19	4.2	12	20.8	1	4	22.7	5.5	3
Durée de la dialyse (mois)	16.8	11.7	12	5.3	5.3	4	12	15.9	3
Age à la transplantation (ans)	8.4	4.3	12	14.4	0.8	4	13.8	2	3
Age S2 (ans)	12.6	1.9	12	12.6	1.1	4	11.7	1.5	3
Durée de la puberté (ans)	1.7	0.7	10	2.3	0.9	4	1.3	0.6	3
Age ménarche (ans)	14.4	1.8	10	14.9	1.3	4	13	2	3
Taille adulte (cm)	148.7	13.4	9	161.8	5.4	4	160.3	7.5	3
Taille cible (cm)	162	3.5	12	168.1	7.7	4	164	2.2	3
Gain de taille pdt puberté (cm)	8.4	5.1	9	4	2.8	2	6.5	0.7	2

Tableau 5. Différence entre taille cible et taille adulte finale. (En cm)



Facteurs associés à la puberté (Tableau 6) :

Le fait que les patientes aient été greffées avant 8 ans n'avait pas d'impact significatif sur la thélarche (12.2 (11.5-12.5) ans vs 13.1 (10-16) ans).

Toutes les patientes avaient un DFG supérieur à 60 ml/min/1.73m² au moment du S2. Celles qui présentaient une fonction rénale inférieure à 60 mL/min/1.73m² semblaient avoir une ménarche légèrement retardée par rapport au groupe de patientes avec une meilleure fonction rénale. (14 (12-16) ans vs 12.5 (10-16) ans). Ce résultat n'était pas significatif p= 0.62

Le traitement par GH n'influçait pas de manière significative le début pubertaire. (12.5 (10-16) ans sans vs 12.2 (10-14) ans avec).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur l'impact de la dose de corticoïdes reçue à la thélarche et à la ménarche (12.1 (11.5-13) ans vs 12.9 (11-16) ans) et (13.3 (13-17.5) ans vs 12.2 (12.5-15) ans)

Tableau 6. Age de S2 et âge de la ménarche en fonction de différentes variables clinico-biologiques (moyennes±écarts types, (min-max), nombre total)

<i>Variables clinico-biologiques</i>	<i>Age de S2</i>		<i>Age à la ménarche</i>	
Age au diagnostic de l'IRC < 8 ans ≥ 8 ans	12.2 ± 0.4 (n=14) 13.1 ± 0.8 (n=5)	ns <i>p=0,2</i>	13.9±1.8 (n=11) 14.8±1.5 (n=4)	<i>ns</i> <i>p=0.18</i>
Durée de l'IRC < 3 ans ≥ 3 ans	13.0 ± 0.6 (n=9) 11.9 ± 0.4 (n=10)	ns <i>p=0.38</i>	14.8±1.7 (n=8) 13.7±1.7 (n=9)	<i>ns</i> <i>p= 0.2</i>
Durée de la dialyse ≤ 7 mois > 7 mois	12,5 ± 0.7 (n=8) 12.4 ± 0.4 (n=11)	ns <i>p=0.7</i>	13.9±2 (n=8) 14.4±1.5 (n=9)	<i>ns</i> <i>p=0.56</i>
Age à la transplantation < 8 ans ≥ 8 ans	12.0 ± 0.2 (n=4) 12.6 ± 0.5 (n=15)	ns <i>p=0.5</i>	14±1.4 (n=2) 14.2±1.8 (n=15)	<i>ns</i> <i>p=0.94</i>
Dose de corticoïdes < 0,20mg/kg/j ≥ 0,20mg/kg/j	12.1 ± 0.2 (n=5) 12.9 ± 0.8 (n=5)	ns <i>p=0,45</i>	13.3 ± 1.3 (n=3) 12.2 ± 0.3 (n=7)	<i>ns</i> <i>p=0.64</i>
Fonction rénale < 60mL/min/1,73m ² ≥ 60mL/min/1,73m ²	(n=0) 12.6 ± 1.9 (n=12)		14 ± 2.0 (n=2) 12.5 ± 0.5 (n=11)	<i>ns</i> <i>p=0.62</i>
IMC à S2 <18 ≥18 kg/m ²	12.2 ± 0.6 (n=8) 12.4 ± 0.7 (n=7)	ns <i>p=0.9</i>		
Donneur vivant mort	12.7 ± 1.4 (n=4) 12.4 ± 0.3 (n=15)	ns <i>p=0.68</i>	14.1±2.8 (n=4) 14.2±1.4 (n=13)	<i>ns</i> <i>p=0.86</i>

IRC : insuffisance rénale, IMC : indice de masse corporel, ns : non significatif

Description des cycles

Dans le groupe de patientes sans traitement hormonal (n=10), une patiente de 20 ans était en aménorrhée, elle était en cours de traitement depuis 6 mois pour rejet de greffe. Une patiente de 13 ans présentait des spanioménorrhées, et 3 jeunes filles de 14, 19 et 21 ans avaient des ménorragies.

Sous traitement hormonal (n=9), une patiente de 20 ans (qui avait eu du cyclophosphamide) et une de 26 ans étaient en aménorrhée. Elles étaient respectivement sous desogestrel et acétate de chlormadinone. Leurs fonctions rénales étaient normales. Une autre patiente présentait des spanioménorrhées sous desogestrel. Une patiente sous oestroprogestatifs souffrait de dysménorrhées. Aucune ne présentait de ménorragies.

Aucune patiente des 2 groupes ne présentait de signes de carence oestrogénique.

Une patiente a eu une grossesse spontanée à l'âge de 21 ans, sans délai d'attente.

C. Dosages hormonaux

Un bilan hormonal a pu être réalisé chez 17 patientes. (Tableaux 7 et 8)

Huit patientes d'âge moyen de 18.13 ± 2.95 (13-21) ans n'avaient pas de traitement hormonal au moment du prélèvement. Elles étaient toutes réglées. Les taux plasmatiques médians de FSH étaient de 5.2 ± 2.75 (2.8-96) UI/L, de LH de 7 ± 4.2 (2.6-38) UI/L, et de progestérone de 0.22 ± 0.38 (0.04-13.7) ng/ml.

Aucune des patientes sous traitement hormonal ne présentaient d'élévation pathologique de la FSH.

Une patiente âgée de 13 ans présentait une FSH à 96 UI. L'oestradiol en regard n'avait pas pu être techniqué du fait d'une quantité insuffisante de prélèvement. Son AMH était à 0.48 ng/ml.

Une patiente avait reçu du cyclophosphamide. Son AMH était à 1.3 ng/ml.

Trois patientes de 12, 13 et 22 ans avaient des AMH inférieures à 1 ng/ml. Deux avaient comme diagnostic une glomérulopathie, la troisième avait présenté une défaillance multi viscérale sur hémolyse J 15 de vie. Leurs taux de FSH étaient respectivement de 6.3 UI/l, 96 UI/l et 10 UI/l (sous oestroprogestatifs). Elles n'avaient pas de traitement gonadotoxique connu.

Les taux plasmatiques de TSH étaient en moyenne de 1.61 ± 0.93 (0.33-2.47) mUI/l n=17

Les taux de prolactine étaient en moyenne de 13.27 ± 7.18 (5-32) ng/ml n=16, et de 13.02 ± 7.5 (5-32) ng/ml n=15 après exclusion de la patiente sous traitement oestrogénique. Une patiente avait une hyperprolactinémie à 32 ng/ml.

Les androgènes des patientes sans traitement hormonal étaient : SDHEA 337.2 ± 358 (90-1144) ng/ml, delta4 1.03 ± 0.65 (0.28-1.65) ng/ml, testostérone 0.09 ± 0.03 (0.07-0.15) ng/ml, et ceux des patientes avec traitement : SDHEA 341.3 ± 434.6 (90-1307) ng/ml, delta4 0.7 ± 0.48 (0.18-1.58) ng/ml, testostérone 0.07 ± 0.01 (0.07-0.08) ng/ml.

Tableau 7. Bilan hormonal gonadique

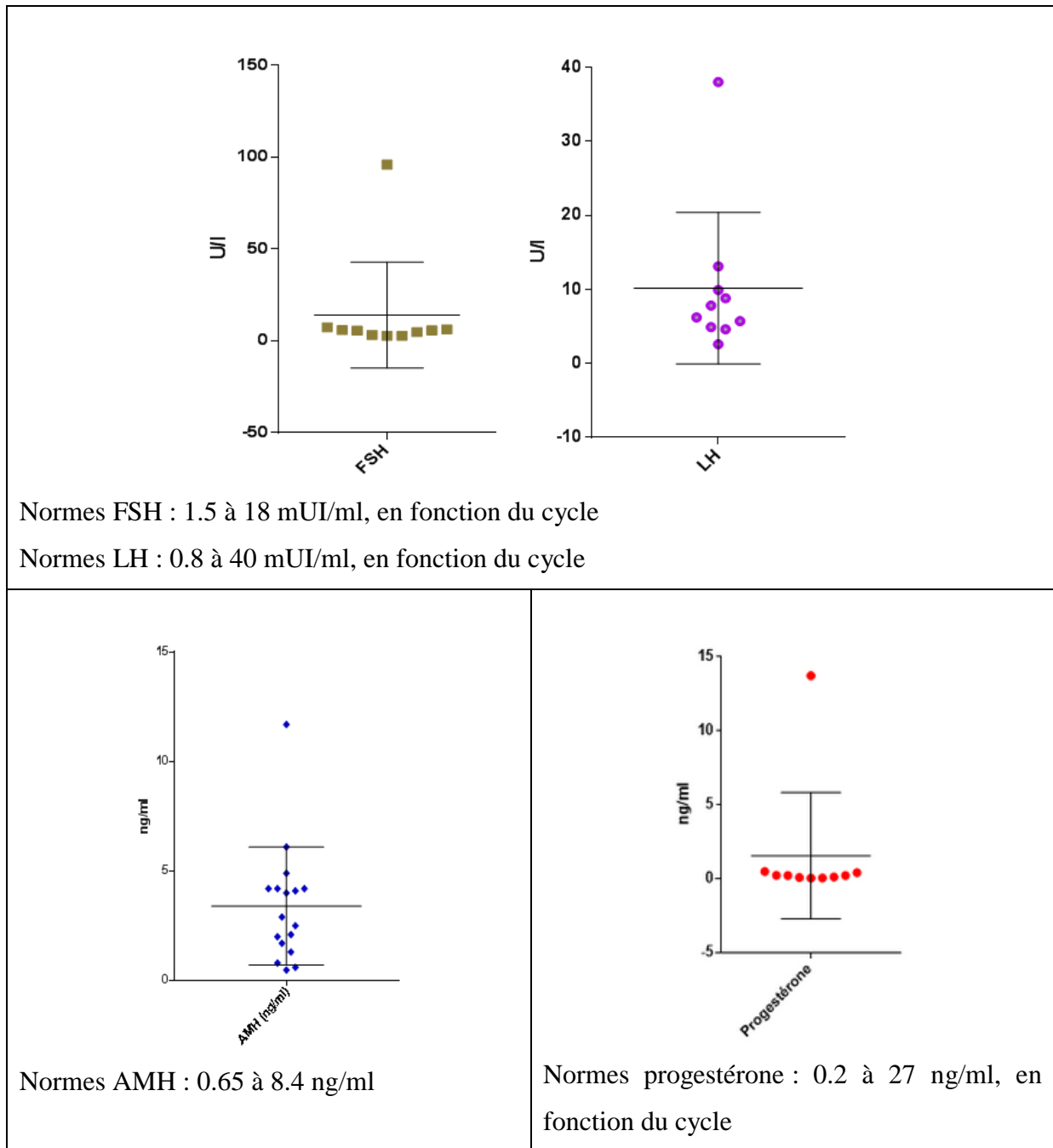
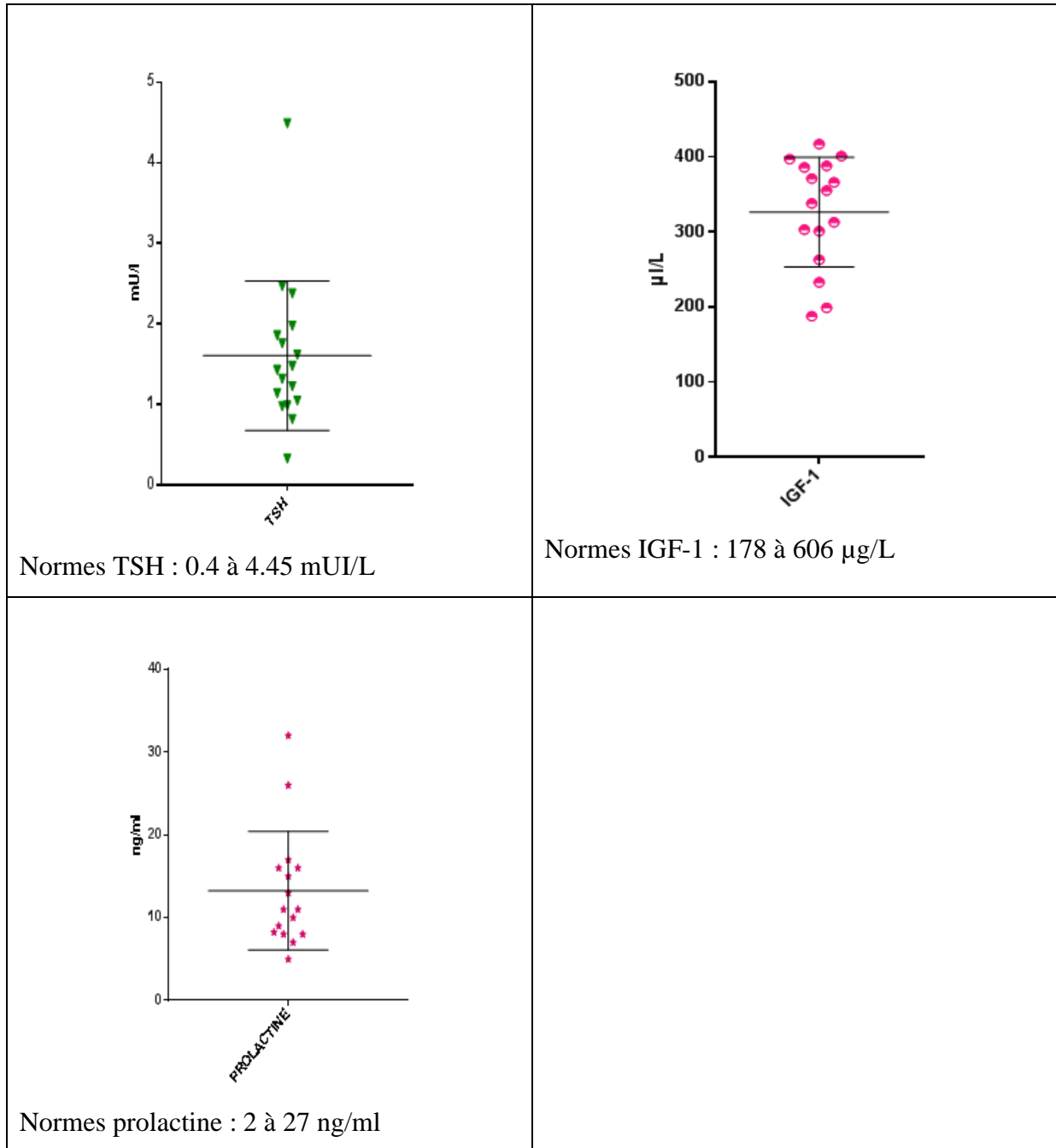


Tableau 8. Bilan hormonal : TSH, IGF1, PRL



Echographie pelvienne :

Quatre patientes avaient réalisé l'échographie pelvienne, et pour une jeune fille, une IRM pelvienne a été réalisée pour bilan de fibrome. Celle-ci décrivait la présence d'une dizaine de follicules inférieurs à 9 mm sur chaque ovaire.

La moyenne du compte des follicules antraux (CFA) était de 8.4 ± 7.37 (0-20) n=5.

La jeune fille qui présentait un CFA à 0 avait une AMH en regard à 1.3 ng/ml, et présentait des cycles irréguliers. Elle avait été transplantée à l'âge de 2 ans pour syndrome néphrotique corticorésistant et ne présentait pas d'autres antécédents particuliers. Le CFA n'était pas renseigné pour la patiente qui présentait une FSH à 96UI/l.

Autres résultats :

Vingt-six pour cent (5/26) des patientes présentaient des antécédents gynécologiques de type : 2 adénofibromes, un kyste ovarien organique, une infection HPV avec condylomes vulvaires, et un fibrome utérin.

La moitié de nos patientes ont été vaccinées contre le Human Papilloma Virus.

V. DISCUSSION

La maturation sexuelle des adolescentes transplantées a fréquemment été décrite comme retardée. (62)(63)(26)(64) Cependant peu de données concernant le début de la puberté et sa progression ont été rapportées dans la littérature.

Dans notre cohorte l'âge du début de la maturation pubertaire était évalué à 12.6 ± 1.9 ans pour les patientes greffées avant les premiers signes pubertaires. L'âge de la ménarche était de 14.5 ± 1.6 ans pour celles transplantées avant et en cours de puberté. La taille finale était significativement inférieure à la taille cible (154.2 ± 12.2 cm vs 163.7 ± 4.8 cm). La fonction ovarienne semblait globalement conservée. Cependant, une de nos patientes présentait une insuffisance ovarienne avec une FSH très élevée et 2 autres des AMH basses.

Comparaison avec la population générale

Dans la littérature l'âge de la thélarche est décrit à 10.7 ans en Europe (29) et celui de la ménarche, à 12.8 ans pour la population Française (60). Cependant il existe une grande variabilité individuelle et l'on considère classiquement le retard pubertaire s'il n'y a pas de thélarche avant 13 ans ou de ménarche avant 16 ans. Nos patientes ont donc un développement pubertaire dans la norme avec semble-t-il un léger décalage.

Les données concernant le S2 doivent être considérées avec prudence, car le recueil a été rétrospectif et déclaratif. Ceci peut expliquer la courte durée de la puberté 1.7 ± 0.7 (1-3.5) ans, la norme en France étant 2 ans. En revanche l'âge de la ménarche est plus fiable. C'est d'ailleurs un des marqueurs le plus utilisé dans la littérature pour évaluer la puberté. (65)

Comparaison avec les autres cohortes de patientes greffées rénales

Ces données sont concordantes avec les données des autres séries de patientes greffées rénales. Une publication de 1986 décrivait déjà l'âge de début de la puberté comme retardé avec une thélarche à 13.3 ± 1.9 ans chez 18 filles transplantées rénales à un âge moyen de 10.2 ± 3.2 ans après une durée moyenne de dialyse de 2 ± 1.1 ans. Le développement pubertaire était complet même si retardé. Deux tiers de ces enfants avaient atteint une taille finale inférieure à -2DS (63)

En 1988, une autre étude avec 34 patientes transplantées à un âge moyen de 9.6 (1.7-14.7) ans confirmait ce retard de maturation pubertaire avec une altération du gain de taille pubertaire. (62)

En 2010, une équipe a étudié la puberté de 18 filles greffées rénale avant l'âge de 16 ans comme significativement retardée par rapport à un groupe contrôle. L'âge à la ménarche des transplantées était de 14.7 ± 1.7 ans versus 13.3 ± 1.5 dans le groupe témoin. $p=0.01$ (66) Ces patientes avaient reçu un traitement immunosuppresseur semblable à celui de nos patientes, à savoir de la cyclosporine, de l'azathioprine et des corticoïdes à 0.15mg/kg/jr .

Enfin en 2011, une étude Finlandaise (67) a décrit un déroulement pubertaire normal chez 29 filles après transplantation rénale dans l'enfance. L'âge de début de puberté était de 10.7 (8.9-12.7) ans, et celui de la ménarche de 12.5 ans (10.5-14.5). Elles recevaient le même traitement immunosuppresseur que nos patientes. Cependant, la majorité de ces patientes présentait une pathologie spécifique (le syndrome néphrotique Finlandais), et ont ainsi bénéficié d'une greffe rénale précoce (à l'âge moyen de 4 *versus* 10 ans dans notre cohorte) après une courte durée d'hyperuricémie (7 *versus* 13 mois de dialyse en moyenne dans notre étude).

Au fil des années, l'âge du début de la puberté après greffe du rein semble s'améliorer, probablement du fait de l'optimisation des traitements de l'insuffisance rénale, diminuant la phase urémique et de l'amélioration des traitements immunosuppresseurs.

Chez les patientes greffées d'un autre organe solide avec des protocoles d'immunosuppression équivalents, les données sont disponibles essentiellement pour les patientes greffées hépatiques. Le déroulement pubertaire a été décrit chez 18 filles greffées hépatiques à un âge moyen de 10.6 ans. L'âge de début de la puberté était retardé avec un âge moyen à la ménarche de 14.4 (12.1-17.5) ans, soit un an de plus que la population de référence. (68) L'accélération de la croissance pubertaire était normale dans 37 à 47% des cas. (69)

Ce léger décalage de déroulement pubertaire pourrait alors être expliqué plus par les traitements, que par la pathologie elle-même.

Facteurs impliqués dans la perturbation de la puberté et des cycles ovariens

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en valeur de facteur pouvant significativement influencer le début de la puberté.

Dans l'étude Finlandaise sus cité, (67) un seul facteur pouvant influencer le début de la puberté avait été mis en évidence. Les patientes en surpoids commençaient la puberté plus tard ($p=0.04$). Il existait aussi une tendance moins nette, mais présente (chez les filles par rapport aux garçons) à développer une puberté de manière plus précoce en cas de greffe avant l'âge de 5 ans. Cependant, ni la dose de corticoïdes à 0.10mg/kg/jr ni la fonction rénale inférieure à 40 ml/min/1.73m^2 n'était corrélée à l'apparition de la thélarche.

Les auteurs expliquaient cette absence de mise en évidence de facteur prédictif sur la maturation pubertaire de leurs patientes par le fait qu'elles étaient greffées très jeunes après une courte période d'insuffisance rénale. Nos patientes présentaient des diagnostics différents, avec une période plus longue d'insuffisance rénale chronique, pouvant expliquer le léger décalage de maturation pubertaire.

La plupart de nos patientes ont reçu à une période de leur vie de la ciclosporine ou du tacrolimus et de l'azathioprine ou du mycophénolate. Ces molécules ne semblent pas avoir d'impact majeur sur l'axe gonadotrope. En revanche, toutes recevaient des corticoïdes. Ces derniers sont connus pour altérer la sécrétion de GnRH, et donc de LH et FSH. (54)

La corticothérapie continue aurait un impact sur le déroulement pubertaire.(70)(62) En effet, une étude trouvait un retard pubertaire chez des patientes greffées. Elles avaient des doses de stéroïdes à 0.15mg/kg/jr (66). Nos patientes avaient des doses supérieures ($0.23\pm 0.12\text{ mg/kg/jr}$ de moyenne au moment de l'apparition de S2 et de $0.22\pm 0.07\text{ mg/kg/jr}$ à la ménarche), mais nous ne retrouvons pas de corrélation entre la dose reçue et l'âge du début de la puberté. De même, l'étude Finlandaise (avec des doses à 0.10 mg/kg/jr) et l'étude de 1988 suscitée(67)(62) ne trouvaient pas non plus cette corrélation.

La corticothérapie aurait un impact sur le déroulement pubertaire par altération de l'axe hypothalamo hypophysaire, cependant les doses seuils ne sont pas claires.

Concernant les troubles du cycle, une patiente était en aménorrhée dans un contexte de rejet de greffe. Cette période d'altération de la fonction rénale associée à une intensification du traitement immunosuppresseur pouvait être à l'origine d'une altération de l'axe gonadotrope.

Une jeune fille de 13 ans présentait des spanioménorrhées.

Au-delà du fait que l'axe hypothalamo hypophysaire reste immature de manière physiologique dans les premières années post puberté, pouvant expliquer des spanioménorrhées ou ménorragies par anovulation fonctionnelle, les troubles du cycle post greffe sont bien décrits dans la littérature. Une étude a décrit le suivi gynécologique de 129 femmes greffées.(71) Vingt-trois pour cent d'entre elles présentaient une aménorrhée post greffe, et seulement 57% avaient des cycles réguliers. Les métrorragies affectaient 30% de leur patientes transplantées. Dans notre cohorte, 30% des jeunes filles étaient également concernées par ces troubles hémorragiques.

Fonction ovarienne

Dans notre étude, une insuffisance ovarienne prématurée (IOP) est suspectée chez une patiente du fait de son taux de FSH très élevé. De même 2 patientes avaient une valeur d'AMH à la limite basse. Il a été rapporté qu'il existe une augmentation du taux d'IOP chez les greffées (4 à 20%). Cette atteinte pourrait être expliquée par l'utilisation des immunosuppresseurs et par un terrain auto-immun avec augmentation des taux de cytokines. Il est supposé que l'hyperurémie favorise l'augmentation des cytokines, et que le contact du plastique des tubulures de dialyse, associé à l'altération du système immunitaire en post transplantation pourrait promouvoir des désordres autoimmuns. (72) Cependant à l'heure actuelle, l'origine autoimmune de cette IOP n'est pas démontrée.

L'interprétation des bilans hormonaux doit être faite avec prudence. Neuf bilans ont été réalisés sous traitement hormonal et 8 hors traitement. Ils n'ont pas été réalisés à J3.

Dans ce cas, l'AMH est considérée comme un des meilleurs marqueurs de la réserve ovarienne même si dans la littérature, les normes et les variations physiologiques sont discutées. La méta-analyse publiée en 2011 a décrit une augmentation de l'AMH durant les premiers mois de la vie, suivie d'une brève chute puis d'une réaugmentation après l'âge de 2 ans. (73) Entre l'âge de 8 et 24 ans les concentrations plasmatiques d'AMH restent relativement stables. (74) La plupart des études s'accordent à dire qu'après un pic entre 16 et 25 ans, l'AMH ne cesse de décliner jusqu'à la ménopause. Cela reflète la perte progressive du pool de follicules primordiaux. Certains auteurs trouvent une diminution qui semble réversible de l'AMH sous pilule et chez les tabagiques. (75)(76)

La plupart des études montrent une stabilité de l'AMH au cours du cycle, même si certaines identifient des valeurs plus basses en phase lutéale qu'en phase folliculaire. (77) Les variations de l'AMH sont encore débattues, mais actuellement sa mesure à n'importe quel moment du cycle reste le moyen le plus fiable pour prédire la réponse à la stimulation ovarienne, mais elle n'est pas un facteur prédictif de grossesse spontanée. (78)

Les bilans hormonaux, le CFA sont des marqueurs de la réserve ovarienne utilisés en assistance médicale à la procréation (AMP). Nous avons appliqué dans notre étude un bilan de réserve ovarienne hors cadre AMP, et chez des jeunes patientes. Ces valeurs ne sont pas prédictives d'un taux de grossesse naturelle, mais par extrapolation, cela peut donner une idée du fonctionnement ovarien de ces patientes. (79) De plus ces bilans doivent être recontrôlés.

Croissance de l'enfant et impact de la ménarche sur l'os

Dans notre étude, il existait une différence significative de 9.6 ± 7.4 cm entre la taille cible et la taille finale, comme rapporté (27)(28). Dans la littérature, la taille adulte est réduite chez environ 1/3 des patientes. La différence entre taille cible et taille finale est d'environ 15 cm. (26)

Les jeunes filles greffées en cours de développement pubertaire, ont eu un gain de taille pubertaire réduit (à 4 cm), comme publié dans la littérature.(26)(27)

Cinq de nos patientes ont reçu un traitement par GH avant la transplantation, et une d'entre elle en a reçu également en post transplantation. En effet, l'indication est discutée. Ces enfants ne sont pas réellement déficitaires en hormone de croissance, mais présentent plus une résistance à la GH. Plusieurs études ont montré un intérêt à traiter par GH, la réponse thérapeutique étant corrélée à la durée du traitement, à la sévérité du retard de croissance initial, et inversement corrélée au temps de dialyse. (46)(80) Certains auteurs proposent de traiter après la transplantation, en montrant une augmentation significative du gain de taille et de la vitesse de croissance, (10)(81) et ceci chez les enfants pré pubères et pubères.

En tous les cas, il a été démontré que la GH améliorait la densité minérale osseuse dans une population d'enfants insuffisants rénaux traités pendant 12 mois avec une augmentation de 39% de la densité minérale du radius. (82) De même il a été décrit que la GH induirait une maturation osseuse, et une puberté plus précoce. (83)

Il y a un intérêt à s'assurer que ces jeunes filles fassent leur développement pubertaire dans les temps physiologiques, puisque au-delà de l'impact psychologique, l'âge du début pubertaire a son importance sur le plan osseux.

Le début de la puberté et le début de l'acquisition osseuse ont probablement des régulateurs communs, d'où des hypothèses concernant l'épigénétique, l'environnement, la nutrition. (84)

Le pic de masse osseuse se faisant en fin de puberté, la densité de masse osseuse est dépendante du stade pubertaire, surtout sur les derniers stades pubertaires. (85)(86) Une courte durée d'exposition aux œstrogènes réduit donc cette phase.

Chez des jeunes femmes adultes en bonne santé, un retard de ménarche de 2 ans (se déroulant dans les âges physiologiques) était associé à une densité minérale osseuse radiale plus basse, un T score du col fémoral inférieur (87) et à une épaisseur corticale de la partie distale du radius diminuée. (88)

Un retard de ménarche (supérieur à 13 ans) est considéré comme risque fracturaire ostéoporotique. (89)(90)(91)

Seulement la moitié de nos patientes ont été vaccinées contre le Human Papilloma Virus. Il existe actuellement un grand débat sur cette vaccination et les potentiels effets secondaires. Cependant chez les patientes greffées il a été démontré une augmentation significative du nombre de lésions cervicales inflammatoires (33% *versus* 0.8% avant la greffe), du taux de lésions condylomateuses (13.6% *versus* 3.1%), ainsi que des CIN (cervical intraepithelial neoplasia) (12.6% *versus* 2.3%).(71)

Dans la population de jeunes greffées, la vaccination est vraiment bénéfique.

CONCLUSION

Dans notre cohorte de jeunes filles greffées rénales avant l'âge de 16 ans, le déroulement pubertaire s'est effectué de manière normale avec un âge à la ménarche légèrement supérieur à celui rapporté dans la population générale. Même si elle semble globalement conservée, la fonction ovarienne peut être détériorée chez la patiente greffée, sans que les mécanismes soient élucidés. De plus, la taille cible n'est pas atteinte en fin de croissance pubertaire.

L'évaluation de la fonction ovarienne, la vaccination HPV ainsi que l'évaluation de la composition osseuse en fin de croissance sont à promouvoir dans le suivi gynécologique de ces jeunes filles.

ANNEXE

Classification de Tanner des stades de développement pubertaire (59)

Pilosité pubienne

- P1 Absence de pilosité
- P2 Quelques poils longs sur le pubis
- P3 Pilosité pubienne au-dessus de la symphyse
- P4 Pilosité pubienne fournie
- P5 La pilosité s'étend à la racine des cuisses

Développement mammaire

- S1 Absence de développement mammaire
- S2 Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole
- S3 La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole
- S4 Développement maximum du sein (apparition d'un sillon sous-mammaire), saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande
- S5 Aspect adulte, disparition de la saillie de l'aréole

BIBLIOGRAPHIE

1. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/organes/09-pediatrie/synthese.htm>.
2. Niaudet P. Spécificités pédiatriques de la transplantation rénale. EMC - Néphrologie. 2012 Oct;9(4):1–12.
3. Allain-Launay E, Roussey-Kesler G. Insuffisance rénale chronique de l'enfant. Presse Médicale. 2011 Nov;40(11):1028–36.
4. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=FR&diseaseGroup=Polykystose+renale+autosomique+recessive.
5. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=655.
6. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=213.
7. Loirat C. Syndrome hémolytique et urémique chez l'enfant. EMC - Pédiatrie - Mal Infect. 2012 Oct;7(4):1–14.
8. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=112.
9. Niaudet P. Transplantation rénale chez l'enfant. EMC - Pédiatrie - Mal Infect. 2012 Jul;7(3):1–10.
10. Fuqua JS. Growth after organ transplantation. Semin Pediatr Surg. 2006 Aug;15(3):162–9.
11. Cimaz R, Guez S. Diagnostic et traitement de l'ostéoporose juvénile. Arch Pédiatrie. 2005 May;12(5):585–93.
12. Nikkel LE, Mohan S, Zhang A, McMahon DJ, Boutroy S, Dube G, et al. Reduced Fracture Risk With Early Corticosteroid Withdrawal After Kidney Transplant. Am J Transplant. 2012;12(3):649–59.
13. Sarwal MM, Ettenger RB, Dharnidharka V, Benfield M, Mathias R, Portale A, et al. Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a multicenter randomized trial with three-year follow-up. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2012 Oct;12(10):2719–29.
14. Thébaut A, Amouyal M, Besançon A, Collet M, Selbonne E, Valentin C, et al. Puberté, fertilité et maladies chroniques. Arch Pédiatrie. 2013 Jun;20(6):673–84.
15. Fine RN, Martz K, Stablein D. What have 20 years of data from the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study taught us about growth following renal transplantation in infants, children, and adolescents with end-stage renal disease? Pediatr Nephrol. 2010 Apr 1;25(4):739–46.

16. Grenda R, Watson A, Trompeter R, Tönshoff B, Jaray J, Fitzpatrick M, et al. A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2010 Apr;10(4):828–36.
17. Tejani AH, Sullivan EK, Alexander SR, Fine RN, Harmon WE, Kohaut EC. Predictive factors for delayed graft function (DGF) and its impact on renal graft survival in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Pediatr Transplant*. 1999 Nov;3(4):293–300.
18. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):209.
19. Roubenoff R, Hoyt J, Petri M, Hochberg MC, Hellmann DB. Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. *Semin Arthritis Rheum*. 1988 Nov;18(2):88–110.
20. Uygur-Bayramiçli O, Aydın D, Ak O, Karadayi N. Hyperprolactinemia caused by azathioprine. *J Clin Gastroenterol*. 2003 Jan;36(1):79–80.
21. Framarino Dei Malatesta M, Rossi M, Rocca B, Iappelli M, Poli L, Piccioni MG, et al. Fertility following solid organ transplantation. *Transplant Proc*. 2007 Aug;39(6):2001–4.
22. Groth K, Brännström M, Mölne J, Wranning CA. Cyclosporine A exposure during pregnancy in mice: effects on reproductive performance in mothers and offspring. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010 Mar;25(3):697–704.
23. Hofbauer LC, Shui C, Riggs BL, Dunstan CR, Spelsberg TC, O'Brien T, et al. Effects of Immunosuppressants on Receptor Activator of NF- κ B Ligand and Osteoprotegerin Production by Human Osteoblastic and Coronary Artery Smooth Muscle Cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Jan 12;280(1):334–9.
24. Ugur A, Guvener N, Işıklar I, Turan M, Erdal R, Haberal M. Osteoporosis after renal transplantation: single center experience. *Transplantation*. 2001 Mar 15;71(5):645–9.
25. Schaefer F, Stanhope R, Scheil H, Schönberg D, Preece MA, Schärer K. Pulsatile gonadotropin secretion in pubertal children with chronic renal failure. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1989 Jan;120(1):14–9.
26. Nissel R, Brázda I, Feneberg R, Wigger M, Greiner C, Querfeld U, et al. Effect of renal transplantation in childhood on longitudinal growth and adult height. *Kidney Int*. 2004 Aug;66(2):792–800.
27. Cabrol S, Karray M, Deschênes G, Bensman A. Troubles de la croissance chez l'enfant atteint de néphropathie. [Httpwwwem-Premiumcomdocelec-u-bordeauxfrdatatraitenesp18-16753](http://www.em-premium.com/docelec-u-bordeaux-fr/22642/resultatrecherche/9) [Internet]. [cited 2015 Feb 21]; Available from: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/22642/resultatrecherche/9>
28. Maxwell H, Haffner D, Rees L. Catch-up growth occurs after renal transplantation in children of pubertal age. *J Pediatr*. 1998 Sep;133(3):435–40.

29. Bouvattier C, Toublanc J-E. Puberté féminine normale. EMC - Gynécologie. 2006 Jan;1(3):1–9.
30. Christin-Maitre S. Actualités en endocrinologie de la reproduction. EMC - Endocrinol. 2005 Dec;2(4):198–208.
31. Brioude F, Bouvattier C-E, Lombès M. Hypogonadisme hypogonadotrope : notions récentes sur la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyséogonadique. Ann Endocrinol. 2010 Sep;71:S33–41.
32. Chakhtoura Z, Simon A, Duflos C, Thibaud E. Gynécologie de l'enfant et de l'adolescente. J Pédiatrie Puériculture. 2013 Feb;26(1):38–56.
33. Alos N, Rauch F. Acquisition de la masse osseuse chez l'enfant: physiopathologie et évaluation. Arch Pédiatrie. 2009;16(6):591–3.
34. Mehls O, Blum WF, Schaefer F, Tönshoff B, Schärer K. Growth failure in renal disease. Baillières Clin Endocrinol Metab. 1992 Jul;6(3):665–85.
35. Schaefer F, Wingen AM, Hennicke M, Rigden S, Mehls O. Growth charts for prepubertal children with chronic renal failure due to congenital renal disorders. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. Pediatr Nephrol Berl Ger. 1996 Jun;10(3):288–93.
36. Holley JL. The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2004 Oct;11(4):337–41.
37. Douglas NC, Shah M, Sauer MV. Fertility and Reproductive Disorders in Female Solid Organ Transplant Recipients. Semin Perinatol. 2007 Dec;31(6):332–8.
38. Lim VS, Henriquez C, Sievertsen G, Frohman LA. Ovarian function in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. Ann Intern Med. 1980 Jul;93(1):21–7.
39. Zingraff J, Jungers P, Pélissier C, Nahoul K, Feinstein MC, Scholler R. Pituitary and ovarian dysfunctions in women on haemodialysis. Nephron. 1982;30(2):149–53.
40. Ghazizadeh S, Lessan-Pezeshki M. Reproduction in women with end-stage renal disease and effect of kidney transplantation. Iran J Kidney Dis. 2007 Jul;1(1):12–5.
41. Zhang J, Wang N. Leptin in chronic kidney disease: a link between hematopoiesis, bone metabolism, and nutrition. Int Urol Nephrol. 2014 Jun;46(6):1169–74.
42. Sievertsen GD, Lim VS, Nakawatase C, Frohman LA. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. J Clin Endocrinol Metab. 1980 May;50(5):846–52.
43. Ferraris JR, Domene HM, Escobar ME, Caletti MG, Ramirez JA, Rivarola MA. Hormonal profile in pubertal females with chronic renal failure: before and under haemodialysis and after renal transplantation. Acta Endocrinol (Copenh). 1987 Jul;115(3):289–96.

44. Yildirim Y, Tinar S, Yildirim YK, Inal M. Comparison of pituitary–ovarian function in patients who have undergone successful renal transplantation and healthy women. *Fertil Steril*. 2005 May;83(5):1553–6.
45. Kim J-H, Chun C-J, Kang C-M, Kwak J-Y. Kidney transplantation and menstrual changes. *Transplant Proc*. 1998 Nov;30(7):3057–9.
46. Kim JM, Song RK, Kim M-J, Lee DY, Jang HR, Kwon CHD, et al. Hormonal Differences Between Female Kidney Transplant Recipients and Healthy Women With the Same Gynecologic Conditions. *Transplant Proc*. 2012 Apr;44(3):740–3.
47. Ghazizadeh S, Lessan-Pezeshki M, Mahdavi M, Razeghi E, Seifi S. Menstrual problems among kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2003 Nov;35(7):2720–1.
48. Matuszkiewicz-Rowińska J, Skórzewska K, Radowicki S, Niemczyk S, Sokalski A, Przedlacki J, et al. Endometrial morphology and pituitary-gonadal axis dysfunction in women of reproductive age undergoing chronic haemodialysis—a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Aug 1;19(8):2074–7.
49. Giusti M, Perfumo F, Verrina E, Cavallero D, Piaggio G, Valenti S, et al. Delayed puberty in uremia: pituitary-gonadal function during short-term pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone administration. *J Endocrinol Invest*. 1992 Nov;15(10):709–17.
50. Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002 Mar;16(1):73–90.
51. Pietrzak B, Wielgos M, Kaminski P, Jabiry-Zieniewicz Z, Bobrowska K. Menstrual cycle and sex hormone profile in kidney-transplanted women. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006 Apr;27(1-2):198–202.
52. Peces R, Horcajada C, L&ocute;pez-Novoa JM, Frutos MA, Casado S, Hernando L. Hyperprolactinemia in Chronic Renal Failure: Impaired Responsiveness to Stimulation and Suppression. *Nephron*. 1981;28(1):11–6.
53. Phocas I, Sarandakou A, Kassanos D, Rizos D, Tserkezis G, Koutsikos D. Hormonal and ultrasound characteristics of menstrual function during chronic hemodialysis and after successful renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 1992 Jan;37(1):19–28.
54. Delesalle A-S, Robin G, Provôt F, Dewailly D, Leroy-Billiard M, Peigné M. Impact de l'insuffisance rénale chronique et de la greffe rénale sur la fonction reproductive. *Gynécologie Obstétrique Fertil* [Internet]. [cited 2014 Dec 29]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S129795891400366X>
55. Sucato GS, Murray PJ. Developmental and reproductive health issues in adolescent solid organ transplant recipients. *Semin Pediatr Surg*. 2006 Aug;15(3):170–8.
56. Chapal M, Fakhouri F. Transplantation rénale et grossesse. *EMC - Obstétrique*. 2012 Oct;7(4):1–10.

57. Basille C, Torre A, Grynberg M, Gallot V, Frydman R, Fanchin R. [Statement: cancer treatments and ovarian reserve]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2010 Oct;39(6):433–43.
58. Ferté-Delbende C, Catteau-Jonard S, Barrière P, Dewailly D. L'évaluation de la réserve ovarienne. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2010 Dec;39(8, Supplement 2):S27–33.
59. Marshall WA, Tanner JM. Growth and physiological development during adolescence. *Annu Rev Med.* 1968;19:283–300.
60. Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssière C, Jouret B, Arnaud C, Godeau E. Âge à la ménarche : résultats français de l'étude Health Behaviour in School-aged Children. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2010 Jun;38(6):385–7.
61. Hugon-Rodin J, Christin-Maitre S. Chapitre 7 - Insuffisance ovarienne prématurée. In: Lettombe B, Catteau-Jonard S, Robin G, editors. *Endocrinologie en Gynécologie et Obstétrique* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2012 [cited 2015 Mar 11]. p. 81–94. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294701542000078>
62. Rees L, Greene SA, Adlard P, Jones J, Haycock GB, Rigden SP, et al. Growth and endocrine function after renal transplantation. *Arch Dis Child.* 1988 Nov;63(11):1326–32.
63. Van Diemen-Steenvoorde R, Donckerwolcke RA. Growth and sexual maturation in paediatric patients treated by dialysis and following kidney transplantation. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1988;343:109–17.
64. Chantler C, Donckerwolcke RA, Brunner FP, Gurland HJ, Hathway RA, Jacobs C, et al. Combined report on regular dialysis and transplantation of children in Europe, 1976. *Proc Eur Dial Transpl Assoc Eur Dial Transpl Assoc.* 1977;14:70–112.
65. De Broux E, Huot CH, Chartrand S, Vobecky S, Chartrand C. [Growth and pubertal development following pediatric heart transplantation]. *Ann Chir.* 2001 Nov;126(9):881–7.
66. Ghanem ME, Emam MEA, Albaghdady LA, Bakr NIM, Helal AS, Sadek EE, et al. Effect of childhood kidney transplantation on puberty. *Fertil Steril.* 2010 Nov;94(6):2248–52.
67. Tainio J, Qvist E, Vehmas R, Jahnukainen K, Hölttä T, Valta H, et al. Pubertal development is normal in adolescents after renal transplantation in childhood. *Transplantation.* 2011 Aug 27;92(4):404–9.
68. Viner RM, Forton JT, Cole TJ, Clark IH, Noble-Jamieson G, Barnes ND. Growth of long-term survivors of liver transplantation. *Arch Dis Child.* 1999 Mar;80(3):235–40.
69. Bartosh SM, Thomas SE, Sutton MM, Brady LM, Whittington PF. Linear growth after pediatric liver transplantation. *J Pediatr.* 1999 Nov;135(5):624–31.
70. Van Diemen-Steenvoorde R, Donckerwolcke RA, Brackel H, Wolff ED, de Jong MC. Growth and sexual maturation in children after kidney transplantation. *J Pediatr.* 1987 Mar;110(3):351–6.

71. Chakhtoura Z, Meunier M, Caby J, Mercadal L, Arzouk N, Barrou B, et al. Gynecologic follow up of 129 women on dialysis and after kidney transplantation: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Jan 17;187C:1–5.
72. Tauchmanová L, Carrano R, Sabbatini M, Rosa MD, Orio F, Palomba S, et al. Hypothalamic–pituitary–gonadal axis function after successful kidney transplantation in men and women. *Hum Reprod.* 2004 Apr 1;19(4):867–73.
73. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. A Validated Model of Serum Anti-Müllerian Hormone from Conception to Menopause. Vitzthum VJ, editor. *PLoS ONE.* 2011 Jul 15;6(7):e22024.
74. Lindhardt Johansen M, Hagen CP, Johannsen TH, Main KM, Picard J-Y, Jørgensen T, et al. Anti-Müllerian Hormone and Its Clinical Use in Pediatrics with Special Emphasis on Disorders of Sex Development. *Int J Endocrinol.* 2013 Dec 3;2013:e198698.
75. Dölleman M, Faddy MJ, van Disseldorp J, van der Schouw YT, Messow CM, Leader B, et al. The Relationship Between Anti-Müllerian Hormone in Women Receiving Fertility Assessments and Age at Menopause in Subfertile Women: Evidence From Large Population Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar 18;98(5):1946–53.
76. Dechanet C, Anahory T, Daude JCM, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update.* 2011 Jan 1;17(1):76–95.
77. Hadlow N, Longhurst K, McClements A, Natalwala J, Brown SJ, Matson PL. Variation in antimüllerian hormone concentration during the menstrual cycle may change the clinical classification of the ovarian response. *Fertil Steril.* 2013 May 1;99(6):1791–7.
78. La Marca A, Grisendi V, Griesinger G. How Much Does AMH Really Vary in Normal Women? *Int J Endocrinol.* 2013 Nov 19;2013:e959487.
79. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006 Dec;12(6):685–718.
80. Haffner D, Schaefer F, Nissel R, Wühl E, Tönshoff B, Mehls O. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German Study Group for Growth Hormone Treatment in Chronic Renal Failure. *N Engl J Med.* 2000 Sep 28;343(13):923–30.
81. Guest G, Bérard E, Crosnier H, Chevallier T, Rappaport R, Broyer M. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. *French Society of Pediatric Nephrology. Pediatr Nephrol Berl Ger.* 1998 Aug;12(6):437–46.
82. Santos F, Moreno ML, Neto A, Ariceta G, Vara J, Alonso A, et al. Improvement in Growth After 1 Year of Growth Hormone Therapy in Well-Nourished Infants with Growth Retardation Secondary to Chronic Renal Failure: Results of a Multicenter, Controlled, Randomized, Open Clinical Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Jul 1;5(7):1190–7.

83. Kamp GA, Waelkens JJJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Delemarre-Van de Waal HA, Verhoeven-Wind L, Zwinderman AH, et al. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature. *Arch Dis Child*. 2002 Sep;87(3):215–20.
84. Bonjour J-P, Chevalley T. Pubertal timing, bone acquisition, and risk of fracture throughout life. *Endocr Rev*. 2014 Oct;35(5):820–47.
85. Rubin K, Schirduan V, Gendreau P, Sarfarazi M, Mendola R, Dalsky G. Predictors of axial and peripheral bone mineral density in healthy children and adolescents, with special attention to the role of puberty. *J Pediatr*. 1993 Dec;123(6):863–70.
86. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest*. 1994 Feb;93(2):799–808.
87. Chevalley T, Bonjour J-P, Ferrari S, Rizzoli R. Deleterious Effect of Late Menarche on Distal Tibia Microstructure in Healthy 20-Year-Old and Premenopausal Middle-Aged Women. *J Bone Miner Res*. 2009 Jan;24(1):144–52.
88. Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Rizzoli R. The Influence of Pubertal Timing on Bone Mass Acquisition: A Predetermined Trajectory Detectable Five Years before Menarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep;94(9):3424–31.
89. Chevalley T, Bonjour J-P, Ferrari S, Rizzoli R. Influence of Age at Menarche on Forearm Bone Microstructure in Healthy Young Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2594–601.
90. Chevalley T, Bonjour JP, van Rietbergen B, Rizzoli R, Ferrari S. Fractures in Healthy Females Followed from Childhood to Early Adulthood Are Associated with Later Menarcheal Age and with Impaired Bone Microstructure at Peak Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):4174–81.
91. Mendoza-Romo MA, Ramírez-Arriola MC, Velasco-Chávez JF, Rivera-Martínez JG, de Jesús RNN, Valdez-Jiménez LA. [Parity and menarche as risk factors for osteoporosis in postmenopausal women]. *Ginecol Obstet México*. 2014 Feb;82(2):75–82.

LE SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels 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 leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des 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 les consciences.

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

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

Je n'entreprendrai rien qui 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.