

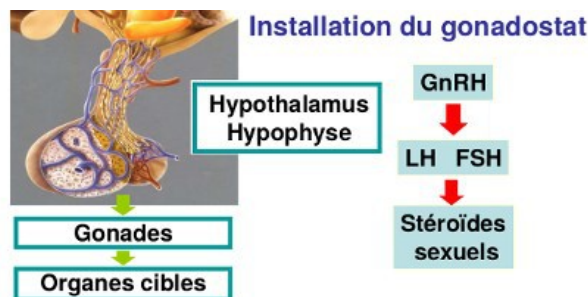
La puberté

La puberté correspond à la période **d'acquisition** des **caractères sexuels secondaires** puis acquisition de la capacité de reproduction, comprenant 5 paliers : cerveau, hypothalamus, hypophyse, gonades, organes cibles.

La GnRH au niveau de l'hypothalamus est responsable de la sécrétion au niveau de l'hypophyse de FSH/LH

1. Gonadostat

Le **gonadostat** est le **centre de contrôle des hormones sexuelles**. Il est situé dans le complexe hypothalamo-hypophysaire.



Les neurones à GnRH migrent depuis la **placode olfactive** et le **bulbe olfactif** (là où ils sont mis en place sous forme de progéniteur) jusqu'à l'**hypothalamus** où ils se développent et résident. Ce sont eux qui vont **stimuler l'étage hypophysaire**.

Les gènes impliqués sont nombreux : KAL, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2, CHD7, NELF. (pas savoir les noms spécifiquement)

Un défaut de cette migration (et du gène KAL 1) entraîne le **Syndrome de Kallman-Morsier**, a transmission génétique variable qui associe un **hypogonadisme** et une **anosmie** (dû à un défaut génétique au niveau du bulbe olfactif = hypoplasie). Tous les ans de nouveau gènes sont décrit dans les phénomènes d'hypogonadisme.

La GnRH est un **décapeptide (chr 8)**, qui possède plusieurs formes circulantes, dont la sécrétion est **pulsatile** (lié à la pulsativité des hormones de l'hypophyse) qui déclenche la sécrétion des gonadotrophines **LH** et **FSH**. Il permet de tester le gonadostat en clinique.

Il est aussi utilisé en cas de **puberté précoce** (=puberté centrale vraie) car il provoque une **down regulation** (internalisation des récepteurs) si on le donne en continu.

En cas d'**hypogonadisme**, on donne du GnRH de **façon pulsatile** pour ré-enclencher le système de façon à produire LH et FSH.

Chaque **pic de GnRH** est suivi d'un **pic de LH**.

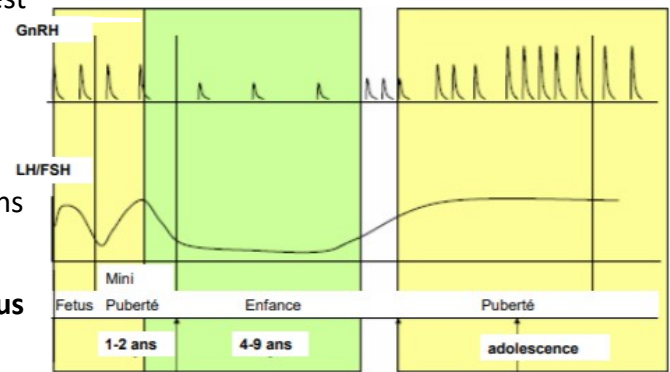
8 LA PUBERTÉ

Le Gonadostat se met en place **durant la vie fœtale** et est **inhibé à la naissance** mais **reprend quasi immédiatement**.

Mini-puberté : phénomène pas trop compris.

Puis **l'expression diminue**, période de quasi silence dans laquelle on ne peut rien observer.

Et enfin les **pics de GnRH vont réapparaître de plus en plus fréquent et fort** = **puberté vraie**.



Les phases de la sécrétion de GnRH au cours du développement

Médecine :

Il est utilisé pour le **test au GnRH**, pour faire un diagnostic d'étage et savoir si la **puberté a réellement démarré ou pas**, et pour faire le diagnostic **d'hypogonadisme centraux**.

Bloquer la puberté précoce : en donnant des analogues de GnRH, qui imprègne les cellules hypophysaires et donc bloque leur activation.

2. Chronologie

a) Mini puberté

Durant les premières semaines (**4 à 10 semaines**) de vie l'inhibition du gonadostat est levée transitoirement, ce qui entraîne la « **mini-puberté** ». La sécrétion pulsatile de GnRH reprend, accompagnée d'une sécrétion de LH et FSH.

- Chez le garçon, on observe une sécrétion de **testostérone + FSH/LH**
- Chez la fille, on observe inconstamment une sécrétion **d'œstradiol + LH/FSH**

Moins intense mais + long

Dans cette période, on peut faire des **diagnostics d'hypogonadisme hypogonadotrophique** en déterminant si la sécrétion de LH et FSH est effective.

Ça permet de distinguer une **cause centrale** ou **périphérique** d'hypogonadisme.

A quoi elle sert ?

On sait pas trop, semble faire un priming sur les cellules qui est nécessaire pour la mise en place ultérieure de la vraie puberté.



Mini puberté

Levée transitoire de l'inhibition du gonadostat dans les premiers mois de vie

Opportunité de faire le diagnostic d'hypogonadisme hypogonadotrophique
Maximum à 4-10 semaines postnatales

Augmentation de FSH, LH et testostérone chez le garçon

Augmentation de FSH, LH et inconstamment d'œstradiol chez la fille

Plus prolongé chez la fille

b) Enfance

Le gonadostat est réprimé durant toute l'enfance par un mécanisme peu connu.

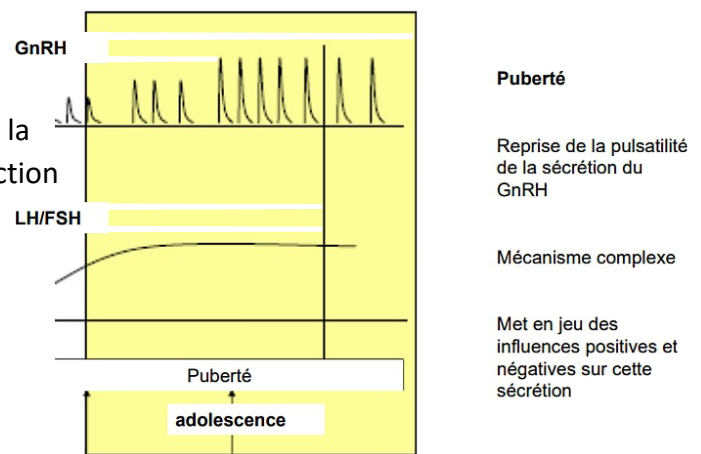
Parfois, vers 7-8ans, il y a **sécrétion de stéroïdes surrénaliens** (en particulier DHA) qui ne correspond **PAS** à la puberté réelle, c'est l'**adrénarche**.

Ce phénomène périphérique et non obligatoire peut entraîner l'**apparition de caractères sexuels secondaire** (pilosité pubienne).

c) Puberté

Levée de l'inhibition du gonadostat, reprise de la sécrétion pulsatile de GnRH ce qui entraîne la production des **gonadotrophines** et des **stéroïdes sexuels**.

RQ : elle est d'abord reprise dans le nycthémère.



3. Mécanisme moléculaire

a) Répression du gonadostat

Pendant toute l'enfance, les neurones à **GABA inhibent** les neurones à **GnRH** + neurones à **Glutamate** (qui sont stimulatrices de sécrétion de GnRH).

Le **Neuropeptide Y (NPY)** possède aussi une action **inhibitrice** sur les neurones à **GnRH**. (mais leur rôle est plus mineur)

b) Activation du gonadostat

Le début de la puberté correspond à la levée de l'inhibition GABAergique.

- Les **cellules gliales** sécrètent **TGF α** et **IGF1** qui sensibilisent les neurones à GnRH aux influences positives
- Les neurones à **glutamate** exercent une **influence positive directe**
- Les pics de LH **augmentent** progressivement **d'amplitude**
- Le **neuropeptide Y** devient **activateur** des neurones à glutamate

8 LA PUBERTÉ

La **leptine** est sécrétée par le **tissu adipeux** et est **indispensable à la puberté**. Elle agit sur les neurones POMC qui activent les neurones à GnRH (même si à eux seuls ils ne provoquent pas une puberté totale).

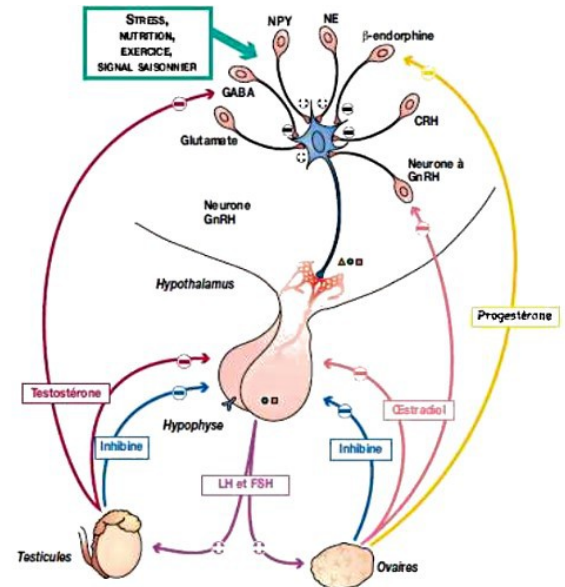
- Lorsque le taux de leptine est bas (sous-alimentation ou effort physique intense), les **neurones à NPY sont activées** et **inhibent** les neurones à **GnRH**

⇒ **troubles de la puberté**

Les **stéroïdes sexuels** possèdent une action de rétrocontrôle **positif** sur la sécrétion de GnRH lors de la puberté, ce qui explique l'amplification du phénomène.

Intérêt clinique lors des pseudo puberté = production de stéroïde de manière primitive des stéroïdes sexuelles, et donc ça peut faire déclencher une puberté précoce à cause du rétrocontrôle positif.

À l'âge **adulte**, le rétrocontrôle devient **négatif** chez l'homme et complexe chez la femme.



c) Autres facteurs

L'**hypogonadisme hypogonotrope** isolé a pu être rattaché à des **mutations** d'un récepteur couplé aux protéines G : **GPR54**.

Les ligands du GPR54, les **Kisspeptines**, sont des neuropeptides essentiels au **déclenchement** de la puberté. C'est lui qui va **libérer** les neurones à GnRH.

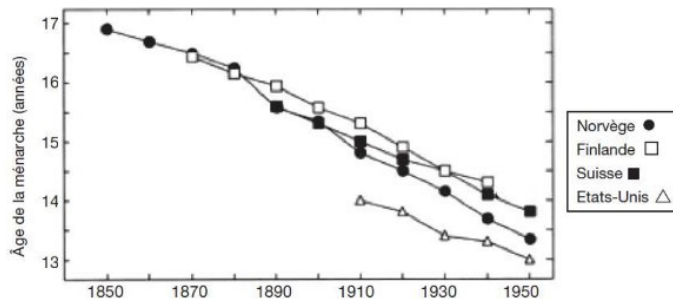
Les **KISS1** neurones, situé dans différentes parties du cerveau, sécrètent les kisspeptines et sont influencés par beaucoup de **facteurs environnementaux (sport, nutrition...)**, stéroïdes sexuels, glucocorticoïdes, leptine..., ce qui pourrait expliquer la **complexité** du déclenchement de la puberté.

4. Données générales

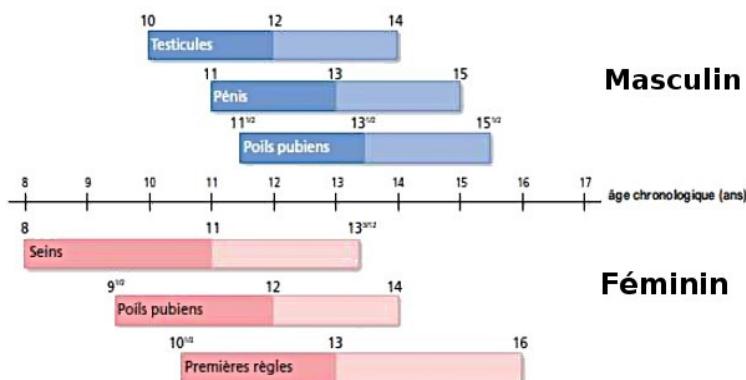
Le déclenchement de la puberté dépend de facteurs génétiques/familiale, de beaucoup de **facteurs hormonaux** (leptine, ghreline, stéroïdes, IGF1/insuline) et **environnementaux** (phytoestrogène, phtalates, nutrition, lumière, stress).

a) L'âge de la puberté diminue

Il existe une **avance séculaire de la puberté**, avec une baisse qui s'est maintenant stabilisé, dans tous les pays.



b) Âge d'apparition des signes de la puberté



Stade	Organes génitaux externes de l'homme	Pilosité faciale de l'homme	Pilosité pubienne de l'homme	Pilosité axillaire	Pilosité pubienne chez la femme	Développement mammaire	
1		0					Enfance
2		+					
3		++					Puberté
4		+++					
5		++++					Âge adulte

Les stades de Tanner de P1 (prépubère) à P5 (adulte)

L'apparition des caractères sexuels secondaires est décrit par les **5 stades de Tanner** (de P1 enfant à P5 adulte), mais ça ne nous indique pas si on a réellement une puberté centrale qui se déclenche (test au GnRH, ou échographie pelvienne pour la fille)

- Début de la vraie puberté chez les mecs : augmentation volume testiculaire (car imprégnation en LH et FSH)
- Début de la vraie puberté chez les filles : apparitions des seins (car imprégnation en œstrogènes)

a) La puberté précoce

Elle entraînera une taille adulte réduite, on parle de **pronostic statural**, et correspond au **développement des caractères sexuels secondaires** (échelle de Tanner)

- **Fille** : avant **8 ans**
- **Garçon** : avant **9 ans** (plus rare donc on fait pas mal d'examen complémentaire car souvent dû à des tumeurs)

La **puberté précoce vraie** = activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

- Elle peut avoir une cause **neurologique** (garçon souvent) ou **idiopathique** (fille souvent).

➔ Freinée avec des analogues du GnRH

La **pseudo puberté précoce** est la production de stéroïdes sexuels périphériques (gonades, surrénales).

b) Retard pubertaire

Il correspond à une **absence de développement des caractères sexuels secondaires** (Tanner)

- Fille : après 15 ans
- Garçon : après 17 ans

Il est dû à un **hypogonadisme** :

- L'**hypogonadisme hypergonadotrope** s'accompagne de **taux de LH et FSH élevés**, mais d'un **faible taux de stéroïdes**.

- Les gonades sont malformées (dysgénésie gonadique) et ne les synthétisent pas.

Ex : Sd de Turner

➔ traité en donnant des stéroïdes si ce sont des cas idiopathiques

- L'**hypogonadisme hypogonadotrope** est dû à un **manque de sécrétion de LH et FSH** de la part de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

- Il y a beaucoup de causes différents possibles :

- génétique (Kallman-Morsier, GPR54...)
- malformative (dysplasie septo-optique)
- atteinte cérébrale (tumeurs)
- pathologie générale (anorexie...)

➔ traité avec de la LH et de la FSH

Résumé

Le déclenchement de la puberté dépend de la pulsatilité des neurones à GnRH

Ceux-ci sont soumis à des influences complexes

Ils sont actifs durant la vie foetale et la minipuberté, puis quiescents et réactivés progressivement lors de la puberté

La levée de leur inhibition dépend, en partie de l'activation du système Kisspeptines/GPR54

Le mécanisme de cette maturation (programmation à la fois oligogénique et environnementale) est encore mal compris