

## ASPECTS RÉCENTS DES MÉCANISMES NEUROENDOCRINIENS DE LA PUBERTÉ

M.C. Lebrethon, J.P. Bourguignon

*Laboratoire de neuroendocrinologie développementale, département de pédiatrie et centre de recherche en neurobiologie cellulaire et moléculaire, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique. Marie-christine.Lebrethon@chu.ulg.ac.be (M.C. Lebrethon).*

Le début pubertaire est un événement physiologique important caractérisé au niveau hypothalamique par une accélération de la sécrétion pulsatile de gonadolibérine ou GnRH, qui préside à la stimulation hypophyso-gonadique. Dans le sexe féminin, un deuxième événement distinct est l'installation d'une fonction cyclique marquée par l'ovulation. Le pic pré-ovulatoire de LH est déterminé par un accroissement de l'amplitude et du niveau basal de la sécrétion de GnRH qui est observé dans différentes espèces animales.

Le développement mammaire chez la fille et l'augmentation du volume testiculaire chez le garçon sont les premiers témoins cliniques du développement pubertaire. Deux caractéristiques majeures de ce développement pubertaire sont d'une part, l'extrême variabilité physiologique de l'âge auquel celui-ci survient, et d'autre part, l'existence d'un dimorphisme sexuel dans la maturation de l'axe hypothalamo- hypophyso-gonadique (tableau I).

**Tableau I.** Exemples cliniques en faveur du concept d'un dimorphisme sexuel dans la maturation de l'axe hypothalamo- hypophyso-gonadique.

Élévation postnatale des gonadotrophines plus marquée chez la fille que chez le garçon agonadique
Entrée en « pause juvénile » à 6 mois chez le garçon et 2-3 ans chez la fille
Entrée en puberté chez la fille (M2) à un âge moyen inférieur de 0,8 ans par rapport au garçon (G2)
Maturations des variations circadiennes de la sécrétion pulsatile de LH à la puberté, plus rapide chez la fille que chez le garçon
Incidence plus grande de la puberté précoce chez la fille que chez le garçon
Incidence plus grande de la puberté tardive chez le garçon
Puberté précoce freinée plus aisément chez le garçon avec des agonistes moyennement actifs
Puberté induite plus aisément chez la fille suite à l'administration pulsatile de GnRH
Pic de croissance pubertaire avancée (de type féminin) chez les sujets XY avec insensibilité aux androgènes

Un certain nombre de signaux périphériques et environnementaux peuvent participer à la régulation complexe des neurotransmetteurs et neuropeptides hypothalamiques qui gouvernent la fréquence et l'amplitude de la sécrétion de GnRH (tableau II). À ce niveau, il est important de

souligner les travaux récents s'intéressant à la recherche de gènes impliqués dans le déclenchement pubertaire. Parmi ceux-ci, les facteurs de transcription, Oct-2 et TTF-1 [1]. La plus grande connaissance de ces facteurs génétiques et des polymorphismes génétiques permettra de mieux comprendre les variations de l'âge du déclenchement pubertaire et probablement du dimorphisme sexuel.

**Tableau II.** Signaux périphériques, environnementaux et hypothalamiques qui interviennent dans la fréquence et l'amplitude de la sécrétion des neurones à GnRH.

<i>Signaux périphériques</i>	<i>Signaux environnementaux</i>	<i>Signaux hypothalamiques</i>
Leptine	Conditions hygiéno-diététiques	Neurotransmetteurs (GABA, glutamate, PGE2, mélatonine...)
Ghrelin	Rythmes jour/nuit	Neuropeptides (NPY, a-MSH, CART, CRH)
IGF1, insuline	Stress (maladies chroniques, aiguës, conditions physiques et psychologiques défavorables)	
Stéroïdes sexuels	Disrupteurs endocriniens	

## SIGNAUX ENVIRONNEMENTAUX

Un avancement séculaire de l'âge de la ménarche s'est manifesté avec l'industrialisation de l'Europe et l'amélioration des conditions hygiéno-diététiques entre la moitié du XIXe siècle et la moitié du XXe siècle. Les premières règles sont apparues progressivement plus tôt, passant de 17 à 13 ans. L'existence d'un gradient Nord-Sud dans l'âge de la ménarche a fait suggérer l'influence possible des conditions climatiques. De même, on ne peut exclure l'influence des rythmes jour/nuit dans les variations de l'âge du déclenchement pubertaire à travers l'action de la mélatonine. Il est également classiquement reconnu que des conditions particulières de stress (maladies aiguës ou chroniques, conditions physiques ou psychologiques défavorables) inhibent le système hypothalamo-hypophyso-gonadique. Plus récemment, de nombreux polluants environnementaux doués d'activités œstrogénique et/ou anti-androgénique se sont révélés avoir une influence possible sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. En Belgique, il a été observé que 25 % des patients vus pour puberté précoce sont des fillettes étrangères arrivées en Belgique, le plus souvent dans le cadre d'une adoption ou, parfois, avec leur famille d'origine. Ces patientes se caractérisent par la présence d'un taux sérique élevé de p,p'-DDE [1,1-dichloro- 2,2-bis(4-chlorophenyl)éthylène], dérivé de l'insecticide DDT [1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl) éthane] [2]. Cette observation particulière pose la question du rôle éventuel d'une exposition préalable de ces enfants dans leur pays d'origine aux xœstrogènes dans le déclenchement précoce de la puberté sans que le mécanisme exact soit encore élucidé.

## SIGNAUX PÉRIPHÉRIQUES

Le concept n'est pas neuf qu'un messager périphérique puisse informer un « somatostat » hypothalamique qu'un développement somatique suffisant est atteint pour permettre le déclenchement pubertaire. Le rôle possible de l'insuline et de l'IGF-1 dans ce processus de maturation sexuelle a été proposé. La leptine, identifiée en 1994, est apparue très rapidement comme un signal d'information sur le statut énergétique entre la périphérie et le système nerveux central. Cette protéine synthétisée et sécrétée par les cellules adipeuses, exerce principalement ses effets au niveau hypothalamique en inhibant les signaux orexigènes, parmi lesquels le neuropeptide Y (NPY) et l'*agouti-related protein* (AGRP), et en stimulant les signaux anorexigènes, dont deux semblent particulièrement importants, l'*alpha-melanocyte stimulating hormone* (a-MSH) et le *cocaine-amphetamine-regulated transcript* (CART). Les observations d'infertilité chez les rongeurs et d'un hypogonadisme hypogonadotrope chez l'humain, en cas de mutation du gène de la leptine [3], soulignent l'importance de cette hormone comme facteur permissif dans le déclenchement pubertaire et le maintien de la fonction de reproduction. Nos travaux ont montré que la leptine accélère la sécrétion pulsatile de GnRH chez le rat prépubère de 15 jours [4] et que cette action serait partiellement transmise par les signaux anorexigènes dont le CART, l'a-MSH et la corticolibérine (CRH). Une autre hormone périphérique, plus récemment découverte, la Ghrelin, pourrait également être impliquée dans cette régulation (communication personnelle).

Les stéroïdes sexuels ont été parmi les premiers messagers périphériques impliqués dans le rétrocontrôle inhibiteur de la sécrétion de GnRH au niveau hypothalamique. Une des facettes possibles de l'effet des stéroïdes sexuels est le dimorphisme sexuel dans le déclenchement de la puberté. Un faisceau d'arguments cliniques indique une promptitude à entrer en puberté relativement plus grande chez la fille et une inertie plus grande chez le garçon. L'étude du dimorphisme sexuel de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique au cours du développement chez le singe donne lieu à des observations comparables à celles obtenues chez l'homme [5]. Chez le mouton, un dimorphisme sexuel existe également, mais il est inverse à celui observé chez le primate. Le rétrocontrôle gonadique inhibiteur se lève à un âge beaucoup plus jeune chez le mâle que chez la femelle. Chez la femelle, l'administration prénatale de testostérone entraîne, une « masculinisation » des délais dans lesquels la puberté se déclenche et suggère l'importance de la vie intra-utérine à cet égard [6]. Le métabolisme des stéroïdes sexuels, en particulier l'aromatation des androgènes en œstrogènes, peut également jouer un rôle important dans les effets neuroendocriniens de ces stéroïdes. Récemment, nous avons montré une potentialisation par les œstrogènes de la réponse GnRH induite par le glutamate et cet effet serait de type non génomique. Ceci laisse entrevoir de nouvelles possibilités dans les mécanismes des effets des œstrogènes sur la sécrétion de GnRH.

## SIGNAUX HYPOTHALAMIQUES

La neurosécrétion de la GnRH est modulable par des dizaines de neurotransmetteurs ou neuropeptides différents qui agissent en cascade. Parmi ceux-ci, deux acides aminés semblent particulièrement dominants dans différentes espèces. Le glutamate est un acide aminé excitateur majeur capable de stimuler la sécrétion de GnRH, notamment via les récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA). L'acide  $\gamma$ -amino-butyrique (GABA) exerce un rôle inhibiteur fondamental [7]. La puberté est précédée par une augmentation de l'action du glutamate et une réduction conjointe de l'action du GABA. Chez l'homme, le rôle de ces deux acides aminés a été illustré par la description d'une puberté précoce chez une fillette d'un an avec hyperglycémie non cétosique. La glycine qui stimulait excessivement certains des récepteurs NMDA où elle exerce une activité co-agoniste du glutamate a sans doute entraîné, via ce mécanisme, une puberté précoce qui a régressé suite à l'administration de divers anti-épileptiques agonistes des récepteurs GABA [8].

À côté des neurones sécrétant les acides aminés excitateurs ou inhibiteurs, les cellules astrogliales, en contact étroit avec les neurones à GnRH, produisent de nombreux facteurs de croissance capable de stimuler la sécrétion de GnRH, dont le *Transforming Growth Factor*  $\alpha$  (TG $\alpha$ ). Certains hamartomes, tumeurs impliquées dans la survenue de puberté précoce, expriment non pas la GnRH mais le TG $\alpha$  de manière importante [9].

## CONCLUSION

Le déclenchement de la puberté survient à un âge très variable physiologiquement et implique plusieurs facteurs régulateurs d'origine hypothalamique, périphérique et environnementale probablement soumis à des facteurs génétiques. L'émergence, par défaut ou par excès d'un de ces facteurs facilitateurs ou inhibiteurs est susceptible d'entraîner une puberté anormalement précoce ou tardive.

## REFERENCES

1. Ojeda R, Hill J, Hill DF, Costa ME, Tapia V, Cornea A, et al. The Oct-2 POU-domain gene in the neuroendocrine brain: a transcriptional regulator of mammalian puberty. *Endocrinology* 1999; 140: 3774-89.
2. Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod* 2001, 16: 1020-6.
3. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998; 18 : 213-5.

4. Lebrethon MC, Vandersmissen E, Gerard A, Parent AS, Bourguignon JP. Cocaine and amphetamine-regulated-transcript peptide mediation of leptin stimulatory effect on the rat gonadotropin releasing hormone pulse generator in vitro. *J Neuroendocrinol* 2000 ; 12 : 383-5.
5. Plant TM. Puberty in primates. In : Knobil E, Neill JD, Eds. *The physiology of reproduction*. 2<sup>nd</sup> Ed. New York : Raven Press Ltd ; 1994. p. 453-85.
6. Kosut SS, Wood RI, Herbosa-Encarnacion C, Foster DL. Prenatal androgens time neuroendocrine puberty in sheep : effect of testosterone dose. *Endocrinology* 1997 ; 138 : 1072-7.
7. Bourguignon JP, Gérard A, Purnelle G, Czajkowski V, Yamana C, Lemaitre M, et al. Duality of glutamatergic and gabaergic control control of pulsatile GnRH secretion by rat hypothalamic explants : II . Developmental changes at initiation of sexual maturation. *J Neuroendocrinol* 1997;9: 193-9.
8. Bourguignon JP, Jaeken J, Gérard A, de Zegher F. Amino acid neurotransmission and initiation of puberty: evidence from non- ketotic hyperglycinemia in a female infant and gonadotropin- releasing hormone secretion by rat hypothalamic explants. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 1899-903.
9. Jung H, Carmel P, Schwartz MS, Witkin JW, Bentele KHP, Westphal M, et al. Some hypothalamic hamartomas contain transforming growth factor alpha, a puberty-inducing growth factor, but not luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 4699-701.