

TROISIÈME CONGRÈS FRANÇAIS D'ENDOCRINOLOGIE

Organisé par la Société Française d'Endocrinologie

Lille, 21-23 septembre 1982

(Les textes contenus dans ce fascicule font suite à ceux du n° 5.
La fin du Congrès sera publiée dans le n° 1 de 1983).

SYMPOSIUM

La puberté

Modérateur : P.C. SIZONENKO (Genève)

La maturation hypothalamo-hypophysaire de la puberté. Données expérimentales *

J.-P. BOURGUIGNON (1, 2), P. FRANCHIMONT (2)

(1) Clinique Pédiatrique, Université de Liège, Hôpital de Bavière, B-4020 Liège (Belgique).

(2) Laboratoire de Radio-immunologie, Université de Liège, C.H.U., Sart-Tilman, B-4000 Liège (Belgique).

RÉSUMÉ

Les données expérimentales de la littérature concernant la fonction hypothalamo-hypophysaire en relation avec la maturation sexuelle soulignent le rôle de plusieurs facteurs pouvant moduler la libération de la LHRH et la réponse de la cellule gonadotrope. Pour ce dernier point, la périodicité de la stimulation hypophysaire par la LHRH paraît jouer un rôle déterminant.

Les mécanismes de la maturation hypothalamo-hypophysaire à la puberté semblent correspondre à la disparition d'un contrôle inhibiteur exercé par la gonade d'une part, et le système nerveux suprahypophysaire d'autre part. Nous avons étudié, en relation avec la maturation sexuelle du rat mâle, l'effet de l'œstradiol sur la réponse de la cellule hypophysaire à la LHRH *in vitro*, l'effet de la castration sur la LHRH hypothalamique et enfin, la libération de LHRH par l'hypothalamus *in vitro*. Nos observations suggèrent que les contrôles inhibiteurs s'exercent essentiellement au niveau hypothalamique.

* Travail réalisé grâce au crédit n° 34501/80 du Fonds National Belge de la Recherche Médicale.

Mots-clés : Puberté. Maturation hypothalamo-hypophysaire. LHRH.

Tirés à part : J.-P. Bourguignon, adresse ci-dessus.

SUMMARY

Hypothalamo-pituitary maturation and puberty. Experimental data.

Data from the literature on hypothalamo-pituitary function in relation with sexual maturation have emphasized the role of several factors possibly involved in the modulation of LHRH and gonadotropin release. Here, the periodicity of LHRH signals seems to be very important.

The mechanisms of hypothalamo-pituitary maturation at puberty seem to include the disappearance of an inhibitory control exerted by gonads on one hand and supra hypothalamic nervous system on the other hand. In relation with sexual maturation of male rats, we have studied the effects of estradiol upon the response of pituitary cells to LHRH *in vitro*, the effects of castration on hypothalamic LHRH and finally LHRH release from hypothalamus *in vitro*. Our observations suggest that the inhibitory controls are mainly effective through an hypothalamic action.

INTRODUCTION

Les investigations menées dans le but de préciser les mécanismes de la maturation sexuelle ont porté sur deux centres d'intérêts principaux : l'hypothalamus et l'hypophyse d'une part, et les gonades d'autre part. Dans ce deuxième domaine, un élément important a été la démonstration de l'inter-relation entre les deux gonadotrophines, FSH et LH, dans l'induction de la sécrétion androgénique testiculaire. Ce phénomène biologique de maturation a été mis en évidence chez le rat par Odell et Swerdloff (64) et son mécanisme, l'induction par la FSH des récepteurs à la LH a été précisée après (50). Par ailleurs, nos connaissances ont largement progressé ces dernières années quant aux phénomènes proprement intragonadiques intervenant dans la régulation de la gamétogenèse et l'hormonogénèse. C'est ainsi que des facteurs produits et agissant localement (cybernines) ont été mis en évidence en démontrant notamment l'action de l'inhibine au niveau gonadique et la présence à ce niveau de récepteurs à la LHRH (revue *in* 39). L'intrication possible de ces facteurs intragonadiques avec la maturation sexuelle reste inconnue actuellement.

Par contre, la relation est aujourd'hui bien établie entre l'axe hypothalamo-hypophysaire et les gonades. Si le rôle de l'hypothalamus et de l'hypophyse dans le déclenchement de la puberté apparaît clairement, les mécanismes de la maturation hypothalamo-hypophysaire restent discutés. L'objet de ce travail est une revue des éléments expérimentaux de la littérature, obtenus pour la plupart chez le primate et chez le rat, ainsi que de quelques données personnelles ayant trait à cette question.

Un dernier point préliminaire important est de situer la maturation sexuelle dans son cadre ontogénétique. En effet, l'axe hypothalamo-hypophysaire-gonadique connaît une première activation transitoire durant la vie intra-utérine (revue *in* 49), une seconde activation postnatale (86) puis une diminution de son niveau d'activité entre l'âge de 6 mois et la puberté chez l'homme. Le phénomène et les mécanismes envisagés relèvent donc d'une ré-activation.

L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE GONADOTROPE ET LES FACTEURS MODULANT SON ACTIVITE : MODIFICATIONS AU COURS DE LA MATURATION

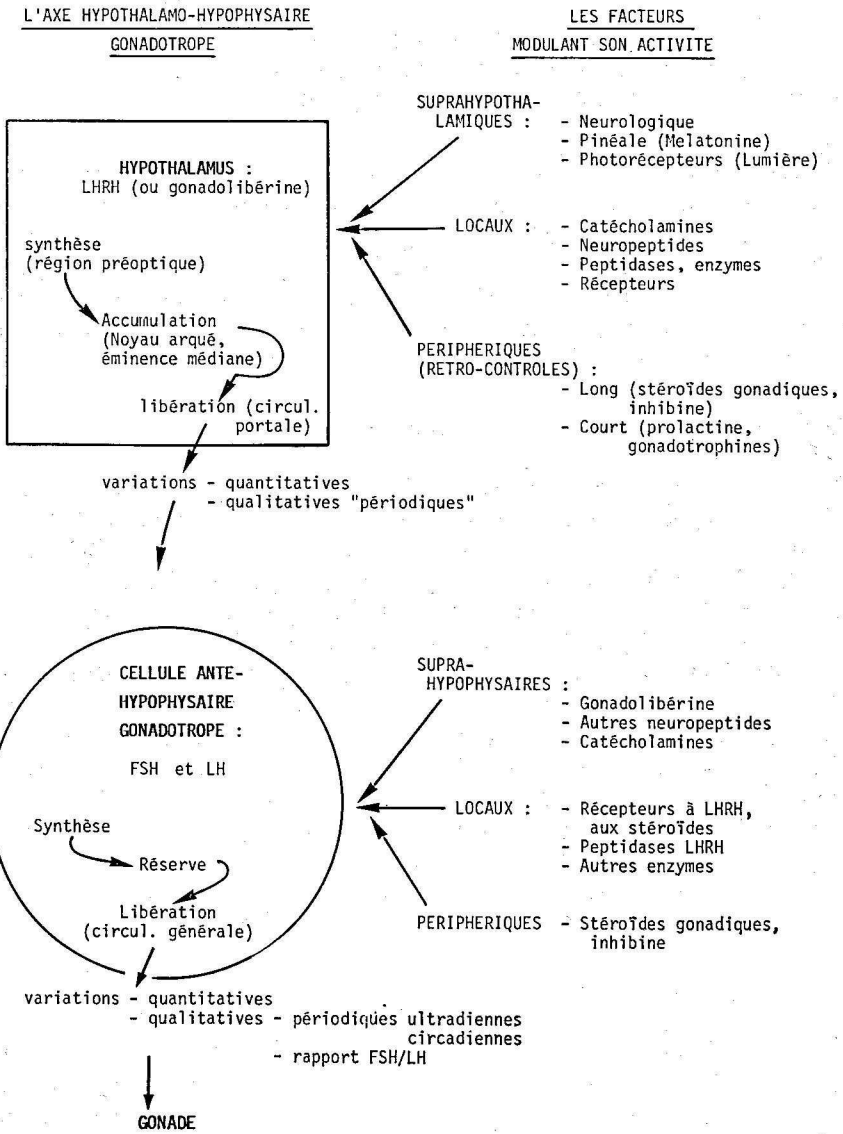
De nombreux travaux expérimentaux ont visé à une meilleure compréhension des mécanismes déterminant la maturation hypothalamo-hypophysaire, elle-même responsable de l'activation gonadique et, par là, des manifestations de la puberté. Les éléments constituant l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope et ses facteurs de régulation sont récapitulés dans le *tableau*. Sur la base des observations de la littérature et de nos propres résultats, nous avons envisagé, pour chacun de ces paramètres, l'influence possible des phénomènes de maturation.

1. L'« AXE » HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE GONADOTROPE

Le concept le plus généralement admis actuellement est l'existence d'une seule hormone hypothalamique responsable de l'activation d'une cellule antéhypophysaire capable de sécréter les deux gonadotrophines, FSH et LH. Avant la découverte et la synthèse de la LHRH (ou GnRH ou gonadolibérine) par l'équipe de Schally en 1971 (73), l'existence d'un facteur hypothalamique spécifiquement capable de libérer la FSH a été longuement envisagée et reste encore parfois discutée. Toutefois, il est apparu que l'administration de LHRH synthétique libérait la FSH et la LH dans un rapport variable selon les conditions étudiées et notamment en fonction de l'âge et de la maturation sexuelle. Cette observation, faite chez le rat *in vivo* (27) et *in vitro* (32) ainsi que chez l'homme (37), suggérait que des facteurs notamment d'origine gonadique pouvaient moduler différemment la réponse des deux gonadotrophines à un seul facteur hypothalamique. De plus, la libération préférentielle de FSH par l'hypophyse de rate immature *in vitro* est induite aussi bien par l'extrait hypothalamique de ces mêmes animaux que par la LHRH synthétique (55).

2. L'HYPOTHALAMUS

L'hypothalamus est le siège de processus de maturation qui peuvent déterminer des modifications de la quantité et de la localisation de la LHRH à son niveau. La LHRH y est synthétisée, essentiellement dans la région antérieure ou préoptique, où se localisent très probablement les péricaryons des neurones peptidergiques sécrétant la LHRH (6, 81). Chez le rat, il apparaît alors que la LHRH est transportée par le flux axonal jusqu'au niveau du noyau arqué et surtout de l'éminence médiane (65). Cette dernière région, en connexion directe avec la circulation porte-hypophysaire et la tige pituitaire, contient la majorité de la LHRH identifiable dans l'hypothalamus, et ce dans la plupart des espèces. La maturation sexuelle s'accompagne, dans son décours, d'une augmentation de la



quantité de LHRH contenue dans l'hypothalamus médio-basal du rat (18), alors que chez l'animal beaucoup plus jeune la quantité de LHRH s'accroît dans la région préoptique et y atteint des concentrations adultes avant le début de la maturation sexuelle (4).

3. LA LIBÉRATION DE LHRH

La quantité de LHRH libérée dans la circulation porte-hypophysaire est susceptible de s'accroître avant ou pendant la maturation sexuelle. Ce point est suggéré par les études de l'excrétion urinaire de la LHRH immunoréactive (9, 71). C'est surtout l'aspect qualitatif de la libération de LHRH, dont la demi-vie est voisine de 5 minutes (70), qui a soulevé un énorme intérêt durant ces dernières années ; chez le singe mature, la collection de sang portal a permis la mise en évidence d'une libération pulsatile de LHRH (17).

Toutefois, en raison de problèmes méthodologiques extrêmes posés par l'évaluation de la libération de LHRH par l'hypothalamus, celle-ci est généralement indirectement évaluée au travers de la sécrétion des gonadotrophines et particulièrement de la LH. La libération de celle-ci s'est avérée être pulsatile chez le sujet mature, la périodicité variant selon les espèces. Elle est voisine de 30 minutes chez le rat (revue *in* 40), 60 minutes chez le singe (28) et 90 minutes chez l'homme (72). La relation de cause à effet entre la périodicité de la libération de LHRH et celle de la LH est soutenue par diverses observations : l'activité électrique enregistrée au niveau de l'hypothalamus médiobasal, chez le singe, s'accroît périodiquement, simultanément à l'ascension des concentrations circulantes de LH (31) ; de plus, l'immunisation passive contre la LHRH abolit la sécrétion gonadotrope chez le singe ovariectomisé (58). Un argument *a contrario* est apporté par la désensibilisation de la cellule gonadotrope exposée de manière non plus intermittente mais continue à la LHRH, *in vivo* (7) et *in vitro* (76). Des observations soulignent également l'importance fonctionnelle de la libération intermittente de LHRH qui peut conditionner l'efficacité du rétro-contrôle par les stéroïdes. Ainsi, chez le rat castré dont la fonction hypothalamique a été bloquée par l'administration de barbituriques, le traitement par testostérone freine l'élévation des gonadotrophines uniquement en réponse à l'administration pulsatile, et non continue, de LHRH (61). Enfin, les expériences de déafférentation *in vivo* au cours desquelles l'hypothalamus a été isolé du reste du cerveau ont démontré la persistance de la libération périodique de LH, suggérant ainsi que le générateur de l'activité sécrétoire pulsatile était localisé dans le noyau arqué chez le singe (51) et le rat (78). L'observation d'une libération intermittente de LHRH par l'hypothalamus du rat *in vitro* soutient ce même concept (11).

L'influence possible de la maturation sur la périodicité de la libération de LHRH ressort des observations suivantes : la puberté peut être induite expérimentalement chez la guenon immature par l'administration horaire invariable d'un « à-coup » de LHRH, un cycle menstruel ovulatoire pouvant ainsi être induit ; la situation infantile réapparaît à l'arrêt du traitement (82). Si l'administration de LHRH synthétique (substituée à celle du noyau arqué préalablement détruit) est effectuée par à-coups, mais à une fréquence diminuée, la sécrétion gonadotrope se modifie qualitativement comme celle observée chez le singe immature : les concen-

trations circulantes de FSH s'élèvent préférentiellement à celles de LH (46). Enfin, il a été récemment rapporté que le sujet prépubère présentait des à-coups de libération de la LH, ceux-ci survenant à une fréquence moins importante que chez le sujet mature (48). De même, l'apparition de la sécrétion périodique de LH semble bien caractériser la maturation sexuelle chez le rat (3).

4. LA RÉPONSE HYPOPHYSIAIRE : SÉCRÉTION DES GONADOTROPHINES

Suite à la stimulation par la LHRH hypothalamique modulée par d'autres facteurs, la cellule antéhypophysaire gonadotrope est le siège de processus de synthèse et de libération des deux gonadotrophines, FSH et LH. Leur demi-vie plus longue que la LHRH, leur libération vers la circulation périphérique et la généralisation de leur dosage radio-immunologique font des gonadotrophines une approche commode de la maturation hypothalamo-hypophysaire. De plus, la culture de cellules antéhypophysaires a permis l'étude plus précise de la sécrétion gonadotrope.

La maturation sexuelle s'accompagne d'une élévation de la synthèse des gonadotrophines, leurs concentrations hypophysaires augmentant durant cette période chez le rat (18). Si une augmentation quantitative de la libération spontanée de LH et de FSH a été observée chez la plupart des mammifères comme chez l'homme (revue *in* 67), cette augmentation varie très fort dans sa chronologie et dans le rapport entre FSH et LH, selon l'espèce et le sexe considérés. L'aspect qualitatif et notamment la périodicité quasi horaire de la sécrétion gonadotrope a déjà été mentionné. Par ailleurs, des variations à plus long terme et notamment circadiennes apparaissent. Chez l'homme, l'accroissement pulsatile de la libération de LH au cours de la nuit est un phénomène caractérisant la maturation sexuelle et exacerbé à mi-puberté (15). On peut le saisir au travers de l'excrétion urinaire des gonadotrophines (10).

Enfin, la réponse des gonadotrophines à la stimulation par LHRH témoigne des modifications de la relation hypothalamo-hypophysaire à la puberté. Comme chez l'homme, la libération de LH en réponse à la stimulation par LHRH, *in vivo* et *in vitro*, s'accroît avec la maturation sexuelle chez le rat (27, 32). De plus, plusieurs stimulations consécutives par la LHRH entraînent un accroissement progressif de la libération de LH par l'hypophyse mature, *in vivo* comme *in vitro* (2, 62), cet effet de potentiation ou de « priming » n'existant pas au niveau de l'hypophyse immature.

5. LES FACTEURS MODULANT LA LHRH HYPOTHALAMIQUE

Comme le montre le *tableau*, on peut schématiquement considérer trois origines aux facteurs participant à la régulation de la fonction hypothalamique gonadotrope : suprahypothalamique, locale et périphérique.

Les afférences nerveuses d'origine suprahypothalamique sont sans doute nombreuses et encore mal connues. Elles pourraient jouer un rôle essentiel dans les phénomènes de maturation sexuelle. En effet, que ce soit chez le rat (22, 29, 68), chez le chien (45) ou chez le singe (63), la déconnection entre l'hypothalamus médiobasal et ses afférences antérieures (soit lésées, soit sectionnées) provoque une puberté précoce ou avance, chez le singe, l'âge de la première ovulation. Ces observations expérimentales suggèrent que la disparition d'afférences inhibitrices à l'hypothalamus détermine la maturation de celui-ci. Il faut ici souligner les différences pouvant exister entre les espèces étudiées, concernant le déterminisme du cycle œstral et de l'ovulation. Chez la rate, la déafférentation hypothalamique antérieure supprime toute fonction cyclique et induit un état d'œstrus permanent (44) tandis qu'elle n'empêche que temporairement l'ovulation cyclique chez le singe (21). De même, alors que le pic pré-ovulatoire des gonadotrophines semble bien dépendant d'une augmentation de la libération de LHRH par l'hypothalamus chez le rat (8, 35, 41), le rôle de la LHRH paraît plutôt permissif qu'inducteur de ce pic chez le primate et chez la femme (52, 54). Parmi les facteurs suprahypothalamiques susceptibles de participer au contrôle inhibiteur de la maturation sexuelle, la *glande pinéale*, avec la mélatonine pour médiateur, reste un candidat potentiel dont la signification physiologique est cependant à préciser (revue *in* 75). Parallèlement, des facteurs liés aux périodes d'*illumination* d'une part et de *sommeil* d'autre part, peuvent déterminer des variations cycliques et notamment circadiennes de la sécrétion gonadotrope. Le noyau suprachiasmatique est sans doute un relai important de ces afférences, mais ne semble pas déterminer le déclenchement de la maturation sexuelle chez le rat (60).

Des facteurs locaux ou intrahypothalamiques participent à la régulation de la fonction gonadotrope. Les *catécholamines* et les autres *neurotransmetteurs* jouent un rôle sans doute déterminant à ce niveau. Les expériences réalisées *in vivo* chez le rat suggèrent le rôle stimulant des voies α adrénergiques et dopaminergiques (revue *in* 40, 57). Cette régulation semble en fait très complexe et différente suivant l'espèce considérée, le phénomène étudié (sécrétion tonique ou périodique), la région hypothalamique envisagée et les conditions expérimentales choisies (*in vivo* ou *in vitro*). Il est possible qu'en plus de leur rôle dans la modulation de la libération de LHRH, les amines biogènes participent au phénomène déterminant la maturation hypothalamique à la puberté (1).

De nombreux *neuropeptides* sont peut-être impliqués dans le contrôle de la sécrétion gonadotrope via l'hypothalamus. La substance P et le VIP pourraient participer au contrôle stimulant tandis que l'inhibine et la cholécystokinine exercent une action freinatrice à ce niveau (revue *in* 38, 57). Les opiopeptides (endorphines, enképhalines) sont peut-être impliqués dans les phénomènes de freination au niveau hypothalamique comme le suggèrent les observations faites *in vitro* (30) et chez le rat prépubère *in vivo* (47, 74). Très récemment, une diminution de l'effet inhibiteur des opiopeptides sur la LH a été rapportée en relation avec la maturation sexuelle (85).

L'hypothalamus contient des *peptidases* qui, par la dégradation de la LHRH, sont susceptibles de moduler la réserve libérale de LHRH contenue dans l'éminence médiane et dont l'activité change avec l'âge (43). L'ontogenèse de ces *peptidases* a également été étudiée chez la souris (34).

Les *enzymes*, tels que l'aromatase assurant la transformation des androgènes en œstrogènes ainsi que des *récepteurs* aux hormones gonadiques et dont la concentration varie selon les régions hypothalamiques considérées, peuvent être des éléments importants de la maturation. Chez le rat, la concentration des récepteurs hypothalamiques à l'œstradiol augmente durant la maturation sexuelle tandis qu'au niveau hypophysaire ils atteignent leur concentration maximale chez l'animal immature (33, 56). Les récepteurs aux stéroïdes et la fraction libre (biologiquement disponible) de la quantité circulante de ces mêmes stéroïdes sont des substrats essentiels dans la maturation et particulièrement dans les modifications de la sensibilité hypothalamo-hypophysaire au rétro-contrôle d'origine périphérique (69). A la suite de Ramirez et McCann (69), de très nombreuses observations ont, en effet, confirmé que de plus faibles quantités de stéroïdes étaient à même de freiner l'élévation des gonadotrophines après castration chez l'animal immature que chez l'animal mature. A côté de ce rétro-contrôle long, il est possible que les gonadotrophines elles-mêmes et peut-être la prolactine puissent, notamment via le flux portal rétrograde hypophyso-hypothalamique, exercer un contrôle sur l'hypothalamus.

6. LES FACTEURS MODULANT LA SÉCRÉTION HYPOPHYSAIRE GONADOTROPE

Parmi les facteurs supraphypophysaires dont le site d'action principal est la cellule gonadotrope hypophysaire, le plus important est la LHRH. En effet, si divers facteurs sont capables de moduler la sécrétion gonadotrope par une action directement hypophysaire, la suppression de la sécrétion gonadotrope après immunisation contre la LHRH ou après section de la tige pituitaire (77, 83) traduit le rôle de la LHRH en tant que condition nécessaire à la sécrétion hypophysaire gonadotrope. De même, la maturation hypophysaire semble dépendre directement de la maturation hypothalamique et s'exercer par le biais de la LHRH. Ainsi, l'accroissement probable de la sécrétion de la LHRH conditionne l'augmentation des *récepteurs hypophysaires* à la LHRH dans diverses situations telles que la castration ou la maturation sexuelle (19, 23, 26, 36).

Une interaction au niveau directement hypophysaire reste controversée pour les divers neuropeptides et neuromédiateurs cités plus haut. On ignore l'influence de la maturation à ce sujet ainsi que sur les *peptidases* inactivant la LHRH et présentes au niveau hypophysaire.

Outre la LHRH, les principaux facteurs exerçant une action directe sur la sécrétion gonadotrope hypophysaire sont les *hormones gonadiques* : les stéroïdes sexuels et l'inhibine. Le rôle de celle-ci dans la régulation spécifique de la FSH est bien établi (revue *in* 38). Son implication dans les phénomènes de maturation

est mal connue ; selon Steinberger (80), la sensibilité de l'hypophyse de rat mature à l'inhibine *in vitro* est supérieure à celle de l'hypophyse immature. Nous n'avons pas observé de telle différence (13). En ce qui concerne l'effet des stéroïdes, les expériences réalisées *in vivo* permettent difficilement de conclure ; la majorité des études rapportées concerne le rétro-contrôle positif ou stimulant des gonadotrophines par l'œstradiol. Cet effet caractérise l'animal mature *in vivo* et peut s'exercer aux niveaux hypothalamique et hypophysaire mais préférentiellement au niveau du premier chez le rat et du second chez le singe (42).

LES MECANISMES DE LA MATURATION SEXUELLE ET LEUR SIEGE HYPOTHALAMIQUE/HYPOPHYSAIRE

1. LA SENSIBILITÉ AU RÉTRO-CONTROLE INHIBITEUR PAR LA GONADE

Deux grandes hypothèses se dégagent des modifications hypothalamo-hypophysaires observées en relation avec la maturation sexuelle. La première, émise par Ramirez et McCann (69), repose sur le rétro-contrôle, par la gonade, de l'activité hypothalamo-hypophysaire : l'hypothalamus et l'hypophyse immatures étant très sensibles à de faibles concentrations de stéroïdes gonadiques, la maturation est caractérisée par une diminution de sensibilité à cette freination et subséquemment par l'apparition d'effet stimulant. Cette hypothèse a également été posée chez l'homme, sur la base de l'effet du clomifène (53).

L'expérience illustrée par la *figure 1* (12) permet d'aborder la question du site hypothalamique ou hypophysaire de l'effet de rétro-contrôle inhibiteur des stéroïdes, et notamment de l'œstradiol, observé chez l'animal immature *in vivo* (16, 66). La *figure 1* représente la libération de FSH et de LH *in vitro* par des cellules antéhypophysaires de rat mâle en fonction de la concentration de LHRH mise en présence de ces cellules pendant cinq heures. Ces résultats sont exprimés en pourcentage de la réponse maximale induite par LHRH. En comparant la sécrétion des cellules hypophysaires immatures et matures témoins, c'est-à-dire incubées dans un milieu dépourvu de tout stéroïde, il ressort que la réponse gonadotrope maximale et demi-maximale (D.E. 50) des cellules matures apparaît pour des concentrations de LHRH significativement inférieures ($p < 0,05$) par rapport aux cultures de cellules immatures. Cette observation est sans doute en relation avec une différence dans la concentration des récepteurs hypophysaires à la LHRH en fonction de l'âge. Par ailleurs, si les cellules sont incubées pendant 40 heures avec de l'œstradiol (10 nM), il apparaît que la réponse gonadotrope de cellules immatures n'est pas freinée (hormis la FSH en présence de 0,3 nM LHRH) mais est, au contraire, significativement stimulée. Une observation semblable a été récemment rapportée pour l'hypophyse de rate immature (59). Ceci suggère que l'effet inhibiteur de l'œstradiol sur l'hypophyse chez le rat immature *in vivo* s'exerce via l'hypothalamus. De plus, l'effet stimulant de l'œstradiol sur l'hypophyse immature *in vitro* requiert des concentrations de 3 à 30 nM LHRH, des concentrations

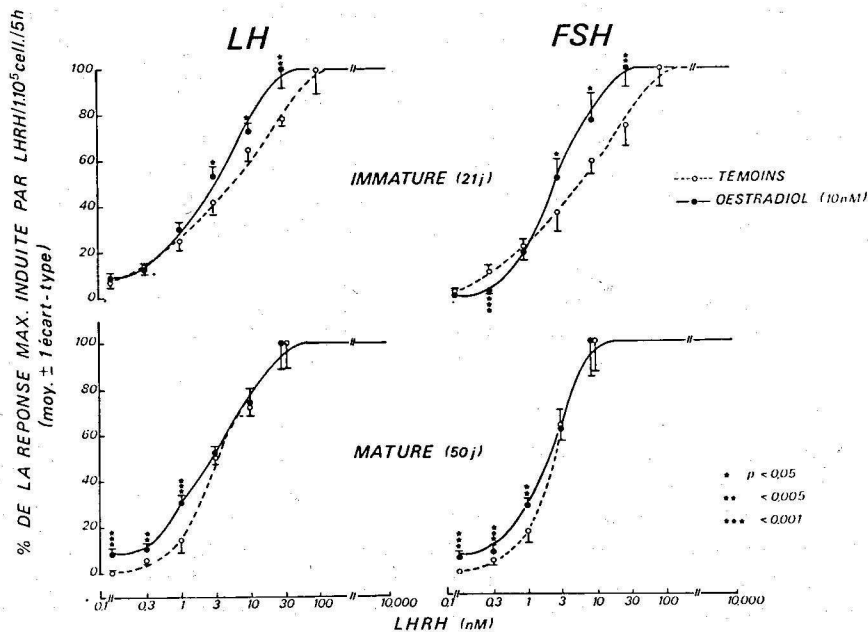


Fig. 1. — Libération moyenne de FSH et LH *in vitro* par des cellules antéhypophysaires de rats mâles immature et mature en réponse à la stimulation pendant 5 heures par des quantités croissantes de LHRH. Les cellules ont été préalablement incubées pendant 40 heures en milieu dépourvu de stéroïdes (témoins) ou enrichi d'œstradiol (10 nM). Les valeurs moyennes représentées sont celles calculées à partir de 4 ou 5 boîtes de petri.

30 fois plus faibles (0,1 à 1 nM LHRH) permettant l'effet stimulant de l'œstradiol sur l'hypophyse mature. Dès lors, l'effet de rétro-contrôle positif exercé par l'œstradiol sur l'hypophyse *in vitro* pourrait ne pas apparaître *in vivo* chez le rat immature, des concentrations élevées de LHRH conditionnant cet effet à cet âge.

2. LA MATURATION HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE INDÉPENDANTE DU CONTRÔLE GONADIQUE

Un autre mécanisme envisagé pour déterminer le développement de la fonction gonadotrope à la puberté est un processus de maturation hypothalamo-hypophysaire indépendant du contrôle par la gonade. En effet, chez les patients présentant un agonadisme ou une dysgénésie gonadique, les concentrations circulantes de gonadotrophines sont relativement basses pendant la période prépubertaire et s'élèvent aux âges contemporains de l'apparition de la puberté (24). La disparition d'afférences inhibitrices à l'hypothalamus ainsi suggérée a trouvé peu d'arguments dans les données expérimentales. En effet, à la suite de Swerdloff *et al.* (82), de nombreux auteurs ont confirmé que l'élévation des gonadotrophines après castra-

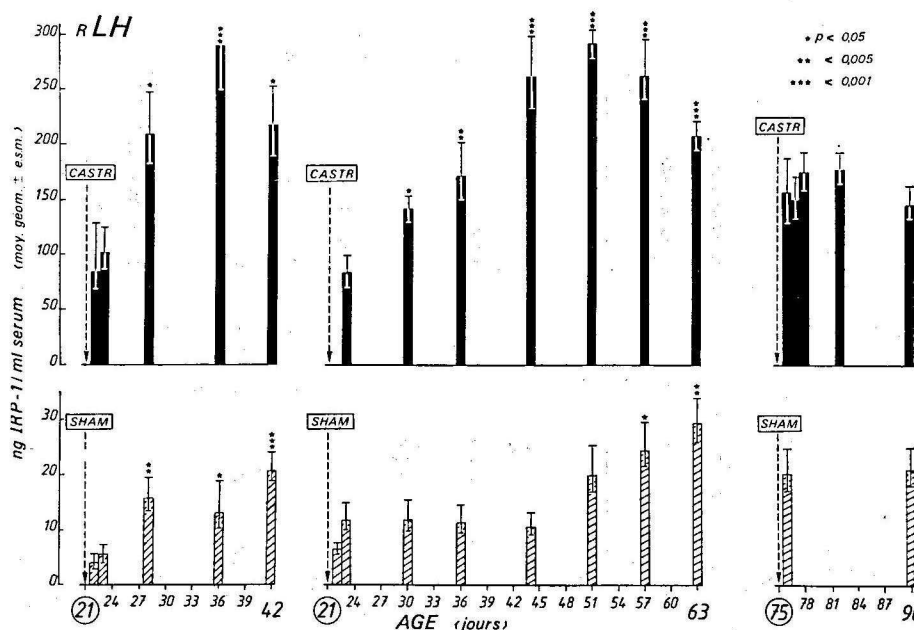


FIG. 2. — Evolution des concentrations sériques moyennes de LH mesurées à des intervalles divers après castration de rats mâles immatures âgés de 21 jours ou matures âgés de 75 jours. Des rats témoins (sham, anesthésiés mais non castrés) sont étudiés aux mêmes âges. Chaque groupe d'âge comprend 8 rats.

tion était supérieure chez l'animal immature. Toutefois, cette observation et surtout sa signification restent discutées et l'ont notamment été par Odell et Swerdloff (64). Un autre élément soutenant l'hypothèse d'une maturation centrale est l'induction de puberté précoce après lésion hypothalamique (29). Ce phénomène pourrait cependant traduire la suppression d'afférences inhibitrices aussi bien d'origine périphérique que d'origine suprahypothalamique.

Nous avons étudié l'effet de la castration, en fonction de l'âge du rat, sur les gonadotrophines circulantes et la LHRH hypothalamique (14). Des rats mâles immatures, âgés de 21 jours ou matures âgés de 75 jours, ont été castrés ou simplement anesthésiés légèrement à l'éther (témoins ou « sham »). La figure 2 représente l'évolution des concentrations sériques de LH durant les 2 à 6 semaines suivant la castration. Chaque groupe, castré ou témoin, comprend 8 rats. Dès 24 heures après la castration, quel que soit l'âge, une augmentation très importante (8 à 20 fois) de LH est observée. Par la suite, aucune différence significative n'apparaît durant 15 jours chez les rats adultes, castrés ou témoins ; par contre, chez les rats immatures castrés à 21 jours, on voit s'élever 2 à 3 fois les concentrations de LH durant les semaines qui suivent. Dans le même temps, les rats

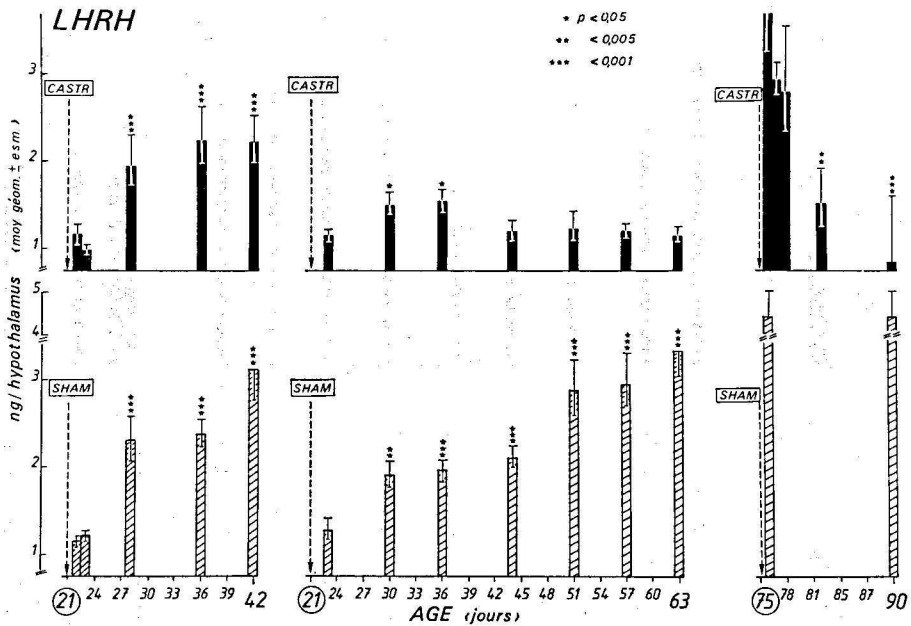


FIG. 3. — Evolution des quantités moyennes de LHRH contenues dans l'hypothalamus et mesurées à des intervalles divers après castration de rats mâles immatures âgés de 21 jours ou matures âgés de 75 jours. Des rats témoins (sham, anesthésiés mais non castrés) sont étudiés aux mêmes âges. Chaque groupe d'âge comprend 8 rats.

témoins du même âge sont en cours de maturation sexuelle et présentent une élévation variable mais en moyenne significative de la LH.

La figure 3 illustre l'évolution de la LHRH hypothalamique extraite en acide acétique 2 N et mesurée par dosage radio-immunologique spécifique du décapeptide à l'aide de l'antisérum RR-5 aimablement donné par le Dr A. Root (25). A l'inverse des gonadotrophines, la quantité de LHRH contenue dans l'hypothalamus 24 heures après la castration est similaire à celle des témoins du même âge, immatures ou adultes.

La castration entraîne, après 1 et 2 semaines, une diminution très importante de la LHRH hypothalamique chez le rat adulte, confirmant ainsi de nombreuses observations parmi lesquelles celle de Clemens *et al.* (20). Par contre, on voit dans les mêmes délais après la castration opérée chez le rat immature que la LHRH hypothalamique augmente significativement. Les rats témoins présentent également une augmentation de la LHRH hypothalamique aux mêmes âges, durant leur maturation sexuelle. Ce n'est que 3 semaines et plus après la castration effectuée à 21 jours que la LHRH hypothalamique est abaissée alors que celle mesurée chez les

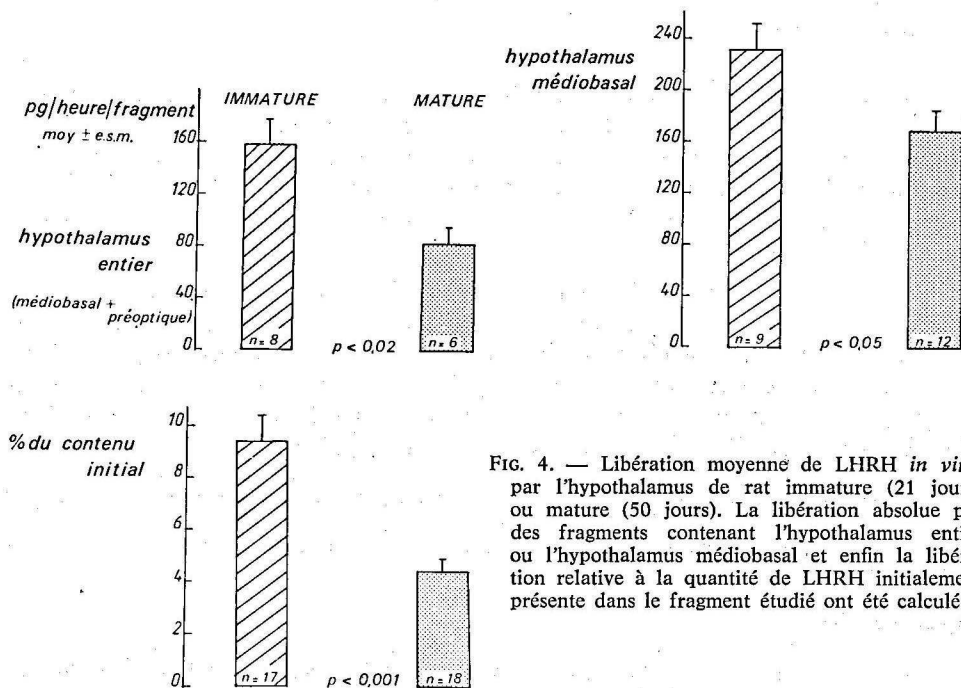


FIG. 4. — Libération moyenne de LHRH *in vitro* par l'hypothalamus de rat immature (21 jours) ou mature (50 jours). La libération absolue par des fragments contenant l'hypothalamus entier ou l'hypothalamus médiobasal et enfin la libération relative à la quantité de LHRH initialement présente dans le fragment étudié ont été calculées.

témoins continue à s'accroître dans le même temps. A ce moment, cette observation rejoint celle rapportée chez la rate femelle castrée à 28 jours et étudiée 3 semaines plus tard (5). L'élévation des quantités de LHRH hypothalamique observée en début de maturation sexuelle en dépit de la castration suggère l'importance de facteurs extragonadiques déterminant les modifications hypothalamiques à cette époque. L'existence d'un processus de maturation hypothalamo-hypophysaire indépendant des gonades a également été suggérée chez la rate immature castrée : l'effet inhibiteur de l'œstradiol sur la LH perd son efficacité à l'âge de la puberté (79).

Une dernière observation vient à l'appui de l'existence d'un contrôle inhibiteur exercé sur l'hypothalamus par des afférences d'origine suprahypothalamique ou périphérique. La figure 4 représente la libération de LHRH *in vitro* par l'hypothalamus de rats immatures âgés de 21 jours et de rats matures âgés de 50 jours. Qu'elle soit considérée en valeur absolue ou relative à la quantité de LHRH contenue dans les fragments isolés, la libération de LHRH par l'hypothalamus immature apparaît significativement plus importante que celle de l'hypothalamus mature. Cette différence pourrait refléter l'effet de la suppression d'afférences inhibitrices suite à la déafférentation de l'hypothalamus immature.

CONCLUSIONS

La LHRH hypothalamique conditionne la sécrétion gonadotrope et les modifications de celle-ci en cours de maturation. De très nombreux éléments (neurotransmetteurs, neuropeptides, enzymes, récepteurs) participent au mécanisme assurant la libération de LHRH et peuvent se modifier avec la maturation. La périodicité de la libération de LHRH joue sans doute un rôle essentiel au point de vue fonctionnel.

Les facteurs de régulation sont multiples. Parmi eux, le contrôle inhibiteur exercé par les hormones gonadiques, d'une part, et les centres suprahypothalamiques, d'autre part, déterminent la maturation hypothalamo-hypophysaire à la puberté. Nos données expérimentales suggèrent le rôle important de l'hypothalamus dans la médiation de ces effets inhibiteurs et, par voie de conséquence, dans la réactivation de l'axe hypophysio-gonadique à la puberté.

REMERCIEMENTS. — Nous exprimons notre gratitude au Dr A. Root qui nous a aimablement donné l'anti-LHRH RR-5.

Nous sommes reconnaissants à M^{me} M. Beyer d'avoir assuré la réalisation des illustrations de ce manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Advis (J.P.), Simpkins (J.W.), Chen (H.T.), Meites (J.). — Relation of biogenic amines to onset of puberty in the female rat. *Endocrinology*, 1978, 103, 11-16.
- (2) Aiyer (M.S.), Sood (M.C.), Brown-Grant (K.). — The pituitary response to exogenous luteinizing hormone releasing factor in steroid-treated gonadectomized rats. *J. Endocrinol.*, 1976, 69, 255-262.
- (3) Andrews (W.W.), Ojeda (S.R.). — A detailed analysis of the serum luteinizing hormone secretory profile in conscious, free-moving female rats during the time of puberty. *Endocrinology*, 1981, 109, 2032.
- (4) Araki (S.), Toran-Allerand (C.D.), Ferin (M.), Van de Wiele (R.L.). — Immunoreactive gonadotropin-releasing hormone (GnRH) during maturation in the rat: ontogeny of regional hypothalamic differences. *Endocrinology*, 1975, 97, 693-697.
- (5) Barnea (A.), Cho (G.), Porter (J.C.). — A role for the ovaries in maturational processes of hypothalamic neurons containing luteinizing hormone-releasing hormone. *Endocrinology*, 1979, 105, 1303-1307.
- (6) Barry (J.), Dubois (M.P.). — Etude en immunofluorescence des structures hypothalamiques à compétence gonadotrope. *Ann. Endocrinol.*, 1973, 34, 735-742.
- (7) Belchetz (P.E.), Plant (T.M.), Nakai (V.), Keogh (E.J.), Knobil (E.). — Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone. *Science*, 1978, 202, 631-633.
- (8) Blake (C.A.). — Simulation of the proestrus luteinizing hormone surge after infusion of LH-releasing hormone in phenobarbital blocked rats. *Endocrinology*, 1976, 98, 451-460.
- (9) Bourguignon (J.P.), Hoyoux (C.), Reuter (A.), Franchimont (P.). — Urinary excretion of immunoreactive luteinizing hormone releasing hormone like material and gonadotropins at different stages of life. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 1979, 48, 78-84.
- (10) Bourguignon (J.P.), Vanderschueren-Lodeweyckx (M.), Reuter (A.M.), Vrindts-Gevaert (Y.), Gerard (A.), Franchimont (P.). — Radioimmunoassays of unextracted gonadotrophins in timed fractions on 24-hour urine: morning increase of gonadotrophin excretion, a circadian pattern in relation to puberty. *Horm. Res.*, 1980, 13, 367-384.
- (11) Bourguignon (J.P.), Franchimont (P.). — Libération intermittente de gonadolibérine (GnRH) par l'hypothalamus du rat *in vitro*. *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 1981, 175, 389-396.

- (12) Bourguignon (J.P.), Gerard (A.), Franchimont (P.). — Priming effect of estradiol upon LHRH induced gonadotropin release by cultured pituitocytes of prepubertal and pubertal rats. *Ped. Res.*, 1981, 15, 1548 (abstract).
- (13) Bourguignon (J.P.), Demoulin (A.), Hoyoux (C.), Franchimont (P.). — Modulation of hypothalamo-pituitary gonadal axis by inhibin. In: *The gonadotropins: basic science and clinical aspects in females*. Flamigni C. and Givens R.J. Ed., Academic Press, New York, 1982, 143-152.
- (14) Bourguignon (J.P.), Gerard (A.), Franchimont (P.). — Castration of prepubertal male rats does not affect hypothalamic maturation at puberty. *Ped. Res.*, 1982, in press (abstract).
- (15) Boyar (R.M.), Finkelstein (J.), Roffwarg (H.), Kapen (J.), Weitzman (E.), Hellman (L.). — Synchronization of augmented luteinizing hormone secretion with sleep during puberty. *N. Engl. J. Med.*, 1972, 287, 582-586.
- (16) Caligaris (L.), Astrada (J.J.), Taleisnik (S.). — Development of the mechanisms involved in the facilitatory and inhibitory effects of ovarian steroids on the release of follicle-stimulating hormone in the immature rat. *J. Endocrinol.*, 1973, 58, 547-554.
- (17) Carmel (P.W.), Araki (S.), Ferin (M.). — Pituitary stalk portal blood collection in rhesus monkeys: evidence for pulsatile release of gonadotropin-releasing hormone (GnRH). *Endocrinology*, 1976, 99, 243-248.
- (18) Chiappa (S.A.), Fink (G.). — Releasing factor and hormonal changes in the hypothalamic pituitary gonadotrophin and adrenocorticotrophin systems before and after birth and puberty in male, female and androgenized female rats. *J. Endocrinol.*, 1977, 72, 211-224.
- (19) Clayton (R.N.), Catt (K.J.). — Regulation of pituitary gonadotropin-releasing hormone receptors by gonadal hormones. *Endocrinology*, 1981, 108, 887-895.
- (20) Clemens (L.E.), Kelch (R.P.), Markovs (M.), Westhoff (M.H.), Dermody (W.C.). — Analysis of the radioimmunoassay for gonadotropin-releasing hormone (GnRH): studies on the effect of radioiodinated GnRH. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 1975, 41, 1058-1064.
- (21) Cogen (P.H.), Antunes (J.L.), Louis (K.M.), Dyrenfurth (I.), Ferin (M.). — The effects of anterior hypothalamic disconnection on gonadotropin secretion in the female rhesus monkey. *Endocrinology*, 1980, 107, 677-683.
- (22) Collu (R.), Motta (M.), Massa (R.), Martini (L.). — Effect of hypothalamic deafferentation on puberty in the male rat. *Endocrinology*, 1974, 94, 1496-1501.
- (23) Conne (B.S.), Scaglioni (S.), Lang (U.), Sizonenko (P.C.), Aubert (M.L.). — Pituitary receptor sites for gonadotropin-releasing hormone: effect of castration and substitutive therapy with sex steroids in the male rat. *Endocrinology*, 1982, 110, 70.
- (24) Conte (F.), Grumbach (M.M.), Kaplan (S.L.). — Variations in plasma LH and FSH with age in 35 patients with XO gonadal dysgenesis. *Ped. Res.*, 1972, 6, 353-361.
- (25) Copeland (K.C.), Aubert (M.L.), Rivier (J.), Sizonenko (P.C.). — Luteinizing hormone-releasing hormone - sequential versus conformational specificity of antiluteinizing hormone-releasing hormone sera. *Endocrinology*, 1979, 104, 1504-1512.
- (26) Dalkin (A.C.), Bourne (G.A.), Pieper (D.R.), Regiani (S.), Marshall (J.C.). — Pituitary and gonadal gonadotropin-releasing hormone receptors during sexual maturation in the rat. *Endocrinology*, 1981, 108, 1657-1664.
- (27) Debeljuk (L.), Arimura (A.), Schally (A.V.). — Studies on the pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) in the intact male rat of different ages. *Endocrinology*, 1972, 90, 585-588.
- (28) Dierschke (D.J.), Bhattacharya (A.N.), Atkinson (L.E.), Knobil (E.). — Circoral oscillation of plasma LH levels in the ovariectomized rhesus monkey. *Endocrinology*, 1970, 87, 850-853.
- (29) Donovan (B.T.), Van Der Werff Ten Bosch (J.J.). — Precocious puberty in rats with hypothalamic lesions. *Nature*, 1956, 178, 745.
- (30) Drouva (S.V.), Epelbaum (J.), Tapia-Arancibia (L.), Laplante (E.), Kordon (C.). — Opiate receptors modulate LHRH and SRIF release from mediobasal hypothalamic neurons. *Neuroendocrinology*, 1981, 32, 163-167.
- (31) Dufy (B.), Dufy-Barbe (L.), Vincent (J.D.), Knobil (E.). — Etude électrophysiologique des neurones hypothalamiques et régulation gonadotrope chez le singe rhésus. *J. Physiol. (Paris)*, 1979, 75, 105-108.
- (32) Dullaart (J.). — Gonadotrophin release *in vitro*, in the presence and absence of luteinizing hormone releasing hormone, by pituitary glands from ovariectomized and sham-operated immature female rats of various age. *J. Endocrinol.*, 1981, 88, 375-379.

- (33) Eisenfeld (A.J.). — Ontogeny of estrogen and androgen receptors. In: *The control of the onset of puberty*. Grumbach M.M., Grave G.D. et Mayer F.E. Eds, Wiley, New York, 1974, 271-306.
- (34) Faivre-Bauman (A.), Knisatschek (H.), Tixier-Vidal (A.), Bauer (K.). — Ontogenesis of neuro-peptide degrading enzymes in the mouse brain. *J. Neurol. Sci. Res.*, 1981, 6, 63-74.
- (35) Fink (G.), Sarkar (D.K.), Chiappa (S.A.). — Gonadotrophin releasing hormone surge during pro-oestrus: role of steroid hormones. *J. Endocrinol.*, 1977, 75, 46-47.
- (36) Frager (M.S.), Piepers (D.R.), Tonetta (S.A.), Duncan (J.A.), Marshall (J.C.). — Pituitary gonadotropin-releasing hormone receptors. Effects of castration, steroid replacement, and the role of gonadotropin-releasing hormone in modulating receptors in the rat. *J. Clin. Invest.*, 1981, 67, 615-623.
- (37) Franchimont (P.), Becker (H.), Ernould (C.), Thys (C.), Demoulin (A.), Bourguignon (J.P.), Legros (J.J.), Valcke (J.C.). — Action de l'hormone hypothalamique libérant l'hormone lutéinisante (LHRH) sur les gonadotrophines chez le sujet normal: *Ann. Endocrinol.*, 1973, 34, 477-490.
- (38) Franchimont (P.), Verstraelen-Proyard (J.), Hazee-Hagelstein (M.T.), Renard (Ch.), Demoulin (A.), Bourguignon (J.P.), Hustin (J.). — Inhibin: from concept to reality. *Vitam. Horm.*, 1979, 37, 244-302.
- (39) Franchimont (P.), Channing (C.). — *Intragonadal regulation of reproduction*. Academic Press, New York, 1981.
- (40) Gallo (R.V.). — Neuroendocrine regulation of pulsatile luteinizing hormone release in the rat. *Neuroendocrinology*, 1980, 30, 122-131.
- (41) Goodman (R.L.). — A quantitative analysis of the physiological role of estradiol and progesterone in the control of tonic and surge secretion of luteinizing hormone in the rat. *Endocrinology*, 1978, 102, 142-150.
- (42) Goodman (R.L.), Knobil (E.). — The sites of action of ovarian steroids in the regulation of LH secretion. *Neuroendocrinology*, 1981, 32, 57-63.
- (43) Griffiths (E.C.), Forbes (R.), Kelly (J.A.), White (N.), Jeffcoate (S.L.). — Agedependent changes in brain inactivation of luteinizing hormone-releasing hormone. *S. Afr. J. Sci.*, 1980, 76, 185.
- (44) Halasz (B.), Gorski (R.A.). — Gonadotrophic hormone secretion in female rats after partial or total interruption of neural afferents to the medial basal hypothalamus. *Endocrinology*, 1967, 80, 608-622.
- (45) Hart (B.L.), Ladewig (J.). — Accelerated and enhanced testosterone secretion in juvenile male dogs following medial preoptic-anterior hypothalamic lesions. *Neuroendocrinology*, 1980, 30, 20-24.
- (46) Hausler (P.), Wildt (L.), Marschall (G.), Plant (T.M.), Belchetz (P.E.), Knobil (E.). — Modulation of pituitary gonadotropin secretion by frequency of GnRH input. *Fed. Proc.*, 1979, 38, 1107.
- (47) Ieiri (T.), Chen (H.T.), Meites (J.). — Naloxone stimulation of luteinizing hormone release in prepubertal female rats; role of serotonergic system. *Life Sci.*, 1980, 26, 1269.
- (48) Jakacki (R.I.), Kelch (R.P.), Sauder (S.E.), Lloyd (J.S.), Hopwood (N.J.), Marshall (J.C.). — Prepubertal children secrete LH in a pulsatile manner. *Ped. Res.*, 1981, 15, 1539 (abstract).
- (49) Kaplan (S.L.), Grumbach (M.M.). — Pituitary and placental gonadotrophin and sex steroids in the human and sub-human primate fetus. *Clin. Endocrinol. Metabol.*, 1978, 7, 487-511.
- (50) Ketelslegers (J.M.), Hetzel (W.D.), Sherins (R.J.), Catt (K.J.). — Developmental changes in testicular gonadotropin receptors: plasma gonadotropins and plasma testosterone in the rat. *Endocrinology*, 1978, 103, 212.
- (51) Knobil (E.). — On the control of gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Recent Progr. Horm. Res.*, 1974, 30, 1-36.
- (52) Knobil (E.). — The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Rec. Progr. Horm. Res.*, 1980, 36, 53-88.
- (53) Kulin (H.E.), Grumbach (M.M.), Kaplan (S.L.). — Changing sensitivity of the pubertal gonadal hypothalamic feedback mechanism in man. *Science*, 1969, 166, 1012-1013.
- (54) Leyendecker (G.), Wildt (L.), Hansmann (M.). — Pregnancies following chronic intermittent (pulsatile) administration of GnRH by mean of a portable pump (Zyklomat). A new approach to the treatment of infertility in hypothalamic amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 1980, 51, 1214-1216.

- (55) Lumpkin (M.D.), Vijayan (E.), Ojeda (S.R.). — Does the hypothalamus of infantile female rats contain a separate follicle-stimulating hormone releasing factor? *Neuroendocrinology*, 1980, 30, 25-32.
- (56) Mac Lusk (N.J.), Chaptal (C.), Mc Ewen (B.S.). — The development of estrogen receptor systems in the rat brain and pituitary: postnatal development. *Brain Res.*, 1979, 178, 143-160.
- (57) Mc Cann (S.M.), Lumpkin (M.D.), Mizunuma (H.), Samson (W.K.), Steele (M.K.), Ojeda (S.R.), Negro-Vilar (A.). — Control of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) release by neurotransmitters. In: *The gonadotropins: basic science and clinical aspects in females*, Flamigni C. and Givens R.J. Ed., Academic Press, New York, 1982, 107-115.
- (58) Mac Cormack (J.T.), Plant (T.M.), Hess (D.L.), Knobil (E.). — The effect of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) antiserum administration on gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Endocrinology*, 1977, 100, 663-667.
- (59) Meidan (R.), Fink (G.), Koch (Y.). — Ontogeny of sensitizing effect of oestradiol and luteinizing hormone releasing hormone on the anterior pituitary gland of the female rat. *J. Endocrinol.*, 1981, 91, 347-351.
- (60) Mosko (S.S.), Moore (R.Y.). — Neonatal ablation of the suprachiasmatic nucleus. Effects on the development of pituitary-gonadal axis in the female rat. *Neuroendocrinology*, 1979, 29, 350-361.
- (61) Nansel (D.D.), Trent (D.F.). — Frequency modulation of pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone stimulation can alter the effectiveness of direct androgen feedback on luteinizing hormone-releasing hormone induced luteinizing hormone release. *Endocrinology*, 1979, 104, 532-535.
- (62) Nazian (S.J.), Mahesch (V.B.). — Sexual maturation of the male rat. Influence of androgens on the pituitary response to single or multiple injections of LHRH. *Neuroendocrinology*, 1979, 313-322.
- (63) Norman (D.L.), Spies (H.G.). — Brain lesions in infant female rhesus monkey: effects on menarche and first ovulation and on diurnal rhythms of prolactin and cortisol. *Endocrinology*, 1981, 108, 1723-1729.
- (64) Odell (W.D.), Swerdloff (R.S.). — Etiologies of sexual maturation: a model system based on the sexually maturing rat. *Recent Progr. Horm. Pres.*, 1976, 32, 245-288.
- (65) Palkovits (M.), Arimura (A.), Brownstein (M.), Schally (A.V.), Saavedra (J.M.). — Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) content of the hypothalamic nuclei in rat. *Endocrinology*, 1974, 95, 554-558.
- (66) Puig-Duran (E.), Mc Kinnon (P.C.B.). — A critical period for positive feedback in immature (21 day old) rats. *J. Endocrinol.*, 1978, 76, 311-320.
- (67) Ramaley (J.-A.). — Development of gonodotrophin regulation in the prepubertal mammal. *Biol. Reprod.*, 1979, 20, 1-31.
- (68) Ramaley (J.A.), Gorsky (R.A.). — The effect of hypothalamic deafferentation upon puberty in the female rat. *Acta Endocrinol.*, 1967, 56, 661-674.
- (69) Ramirez (V.D.), Mc Cann (S.M.). — Inhibition effect of testosterone on luteinizing hormone secretion in immature and adult rats. *Endocrinology*, 1965, 76, 412-417.
- (70) Redding (T.W.), Kastin (A.J.), Gonzalez-Barcena (D.), Coy (D.H.), Coy (E.J.), Schalch (D.S.), Schally (A.V.). — The half-life, metabolism and excretion of tritiated luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) in man. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 1973, 37, 626-631.
- (71) Rettig (K.), Duckett (G.S.), Sweetland (M.), Reiter (E.O.), Root (A.W.). — Urinary excretion of immunoreactive luteinizing hormone-releasing hormone like material in children: correlation with pubertal development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 52, 1150-1155.
- (72) Santen (R.J.), Bardin (C.W.). — Episodic luteinizing hormone secretion in man. Pulse analysis, clinical interpretation, physiologic mechanisms. *J. Clin. Invest.*, 1973, 52, 2617-2628.
- (73) Schally (A.V.), Arimura (A.), Kastin (A.J.), Matsuo (H.), Baba (Y.), Redding (T.W.), Nair (R.M.G.), Debeljuk (L.). — Gonadotropin-releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle stimulating hormone. *Science*, 1971, 173, 1036-1037.
- (74) Schulz (R.), Wilhelm (A.), Pirke (K.M.), Gramsch (C.), Herz (A.). — Bêta-Endorphin and dynorphin control serum luteinizing hormone level in immature female rats. *Nature*, 1981, 294, 757.
- (75) Sizonenko (P.C.). — In: *The control of the onset of puberty (II)*. Grumbach M.M., Sizonenko P.C. and Aubert M.L. Ed., Academic Press, New York (in press).

- (76) Smith (M.A.), Vale (W.W.). — Desensitization to gonadotropin-releasing hormone observed in superfused pituitary cells on cytodex beads. *Endocrinology*, 1981, 108, 752-759.
- (77) Snabes (M.C.), Kelch (R.P.). — Acute inhibitory effects of antiserum to gonadotropin-releasing hormone in ovariectomized rats. Evidence for pulsatile secretion of gonadotropin-releasing hormone. *Neuroendocrinology*, 1979, 29, 34-41.
- (78) Soper (B.D.), Weick (R.F.). — Hypothalamic and extrahypothalamic mediation of pulsatile discharges of luteinizing hormone in the ovariectomized rat. *Endocrinology*, 1980, 106, 348-355.
- (79) Steele (R.E.). — Role of the ovaries in maturation of estradiol-luteinizing hormone negative feedback system of the pubertal rat. *Endocrinology*, 1977, 101, 587-597.
- (80) Steinberger (A.). — Inhibin production by sertoli cells in culture. *J. Reprod. Fertil.*, 1979, 26, 31-45.
- (81) Sternberger (L.A.), Hoffman (G.E.). — Immunocytology of luteinizing hormone-releasing hormone. *Neuroendocrinology*, 1978, 25, 111-128.
- (82) Swerdloff (R.S.), Jacobs (H.S.), Odell (W.D.). — *Hypothalamic-pituitary-gonadal interrelationships in the rat sexual maturation*. In: Gonatropins, Saxena B.E., Beling C.G. et Gandy H.M. ed., Wiley, New York, 1972, 546-561.
- (83) Vaughan (L.), Carmel (P.W.), Dyrenfurth (I.), Frantz (A.G.), Antunes (J.L.), Ferin (M.). — Section of the pituitary stalk in rhesus monkeys. I. Endocrine Studies. *Neuroendocrinology*, 1981, 32, 164.
- (84) Wildt (L.), Marshall (G.), Knobil (E.). — Experimental induction of puberty in the infantile female rhesus monkey. *Science*, 1980, 207, 1373-1375.
- (85) Wilkinson (M.), Bhanot (R.). — A puberty-related attenuation of opiate peptide-induced inhibition of LH secretion. *Endocrinology*, 1982, 110, 1046.
- (86) Winter (J.S.D.), Faiman (C.), Hobson (W.C.), Prasad (A.V.), Reyes (F.I.). — Pituitary gonadal relations in infancy: 1. Patterns of serum gonadotropin concentrations from birth to four years of age in man and chimpanzee. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 1975, 40, 545-551.
-