

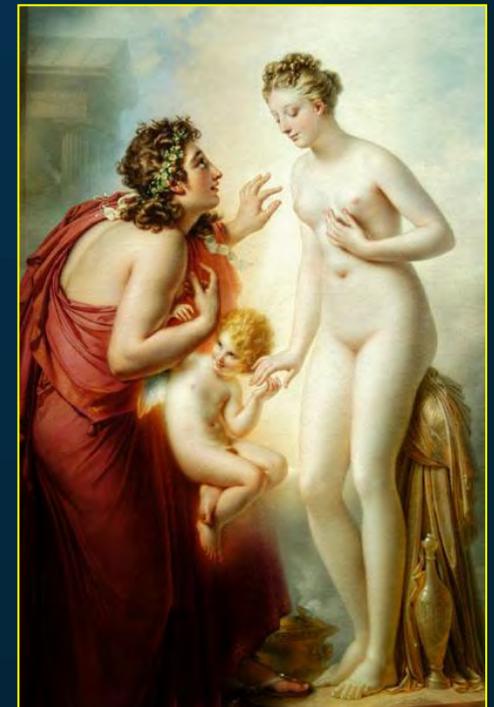
Mécanismes initiateurs de la puberté : nouvelles approches en 2016.

Leurs rôles dans certaines
pathologies pubertaires

Orléans 1^{er} avril 2016

F. Despert

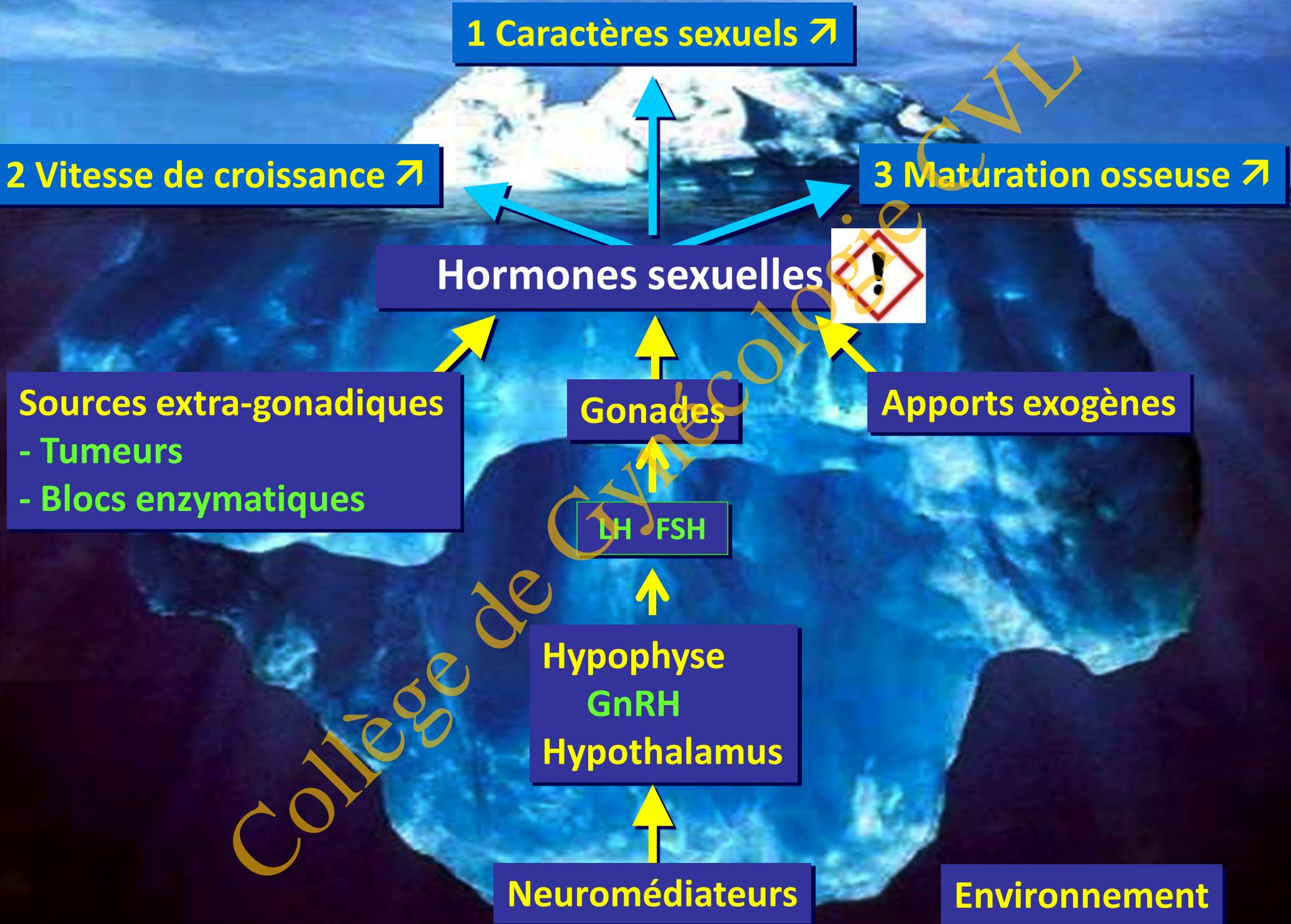
CHU Clocheville Tours



Puberté normale

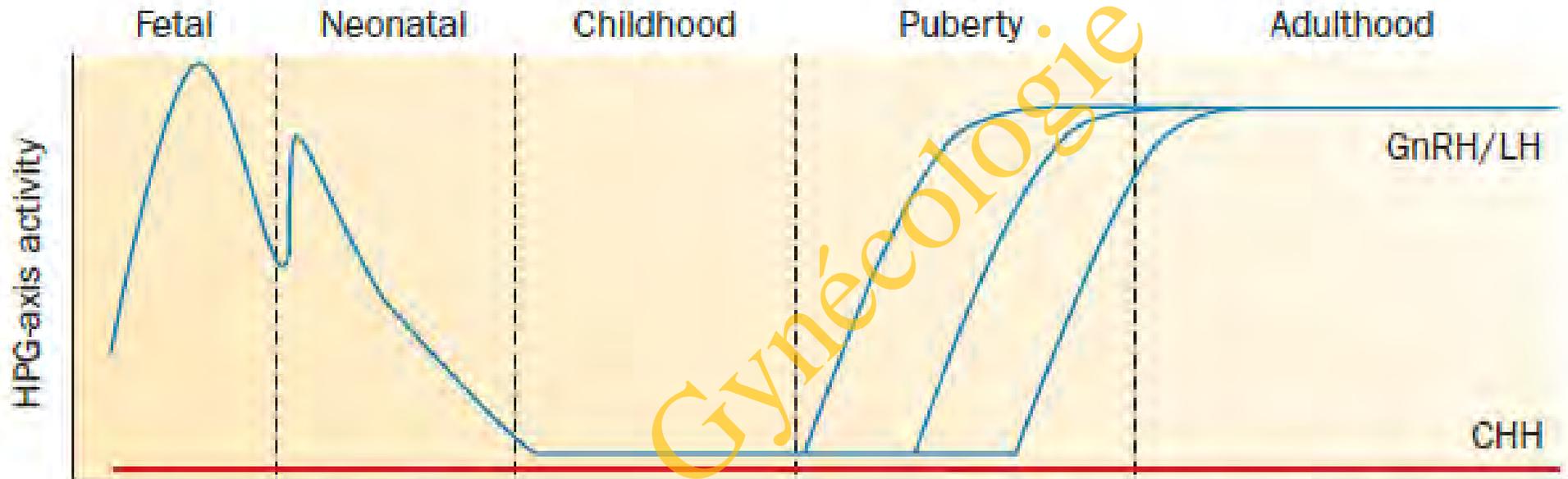
- Période de **TRANSITION** enfance → âge adulte
- Période de **MATURATION** du système reproducteur
- Période de **CHANGEMENTS** physiques et psychologiques

Collège de Gynécologie CVL



Collège de Gynécologie

Activité de l'axe gonadotrope au cours de la vie



- Cryptorchidism (M)
- Micropenis (M)

- Prepubertal testes (M)
- Undervirilization (M)
- Absent breast development (F)
- Primary amenorrhoea (F)

- Infertility (M and F)

Une spécificité humaine: l'adrénarchie

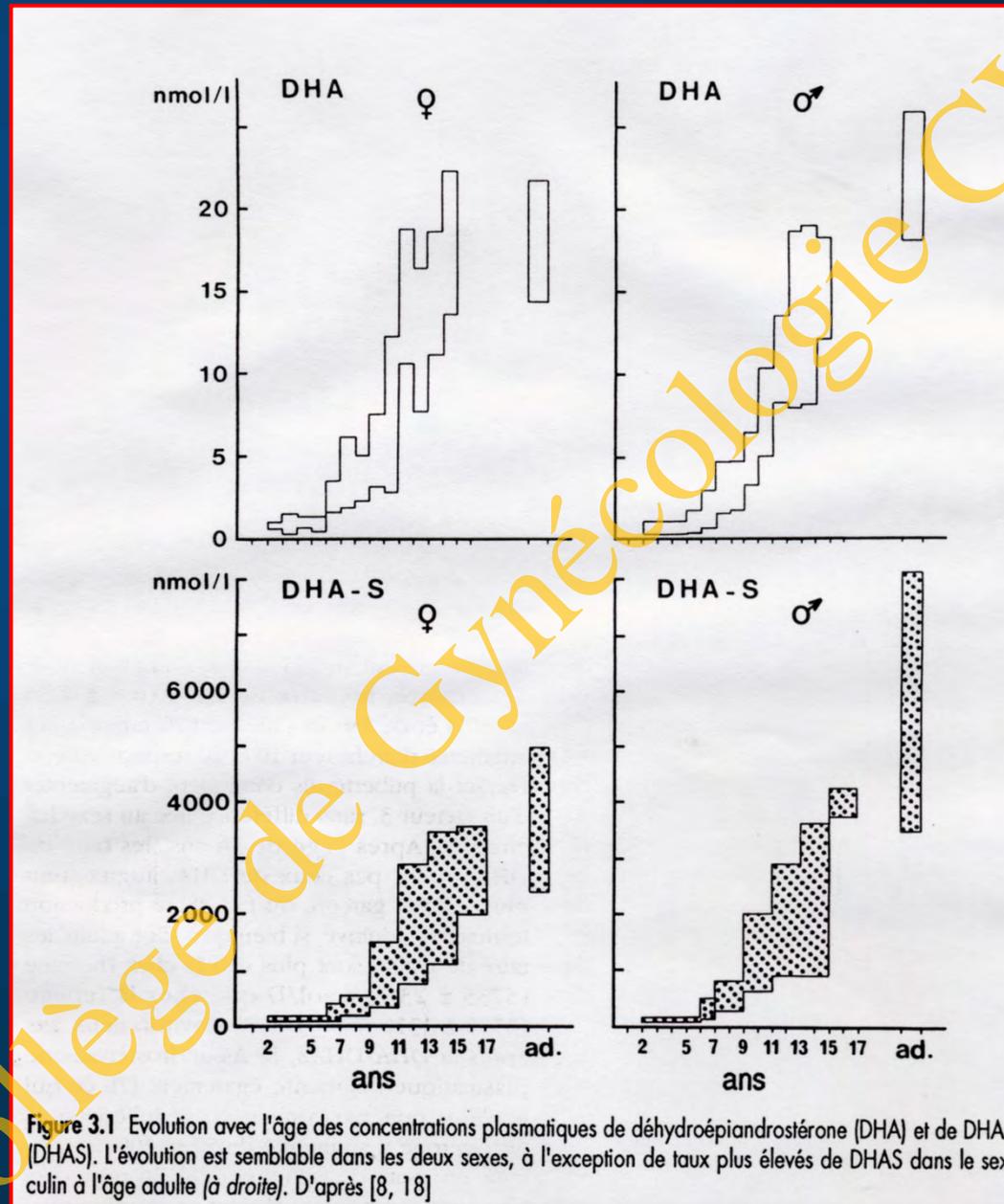


Figure 3.1 Evolution avec l'âge des concentrations plasmatiques de déhydroépiandrostérone (DHA) et de DHA sulfate (DHAS). L'évolution est semblable dans les deux sexes, à l'exception de taux plus élevés de DHAS dans le sexe masculin à l'âge adulte (à droite). D'après [8, 18]

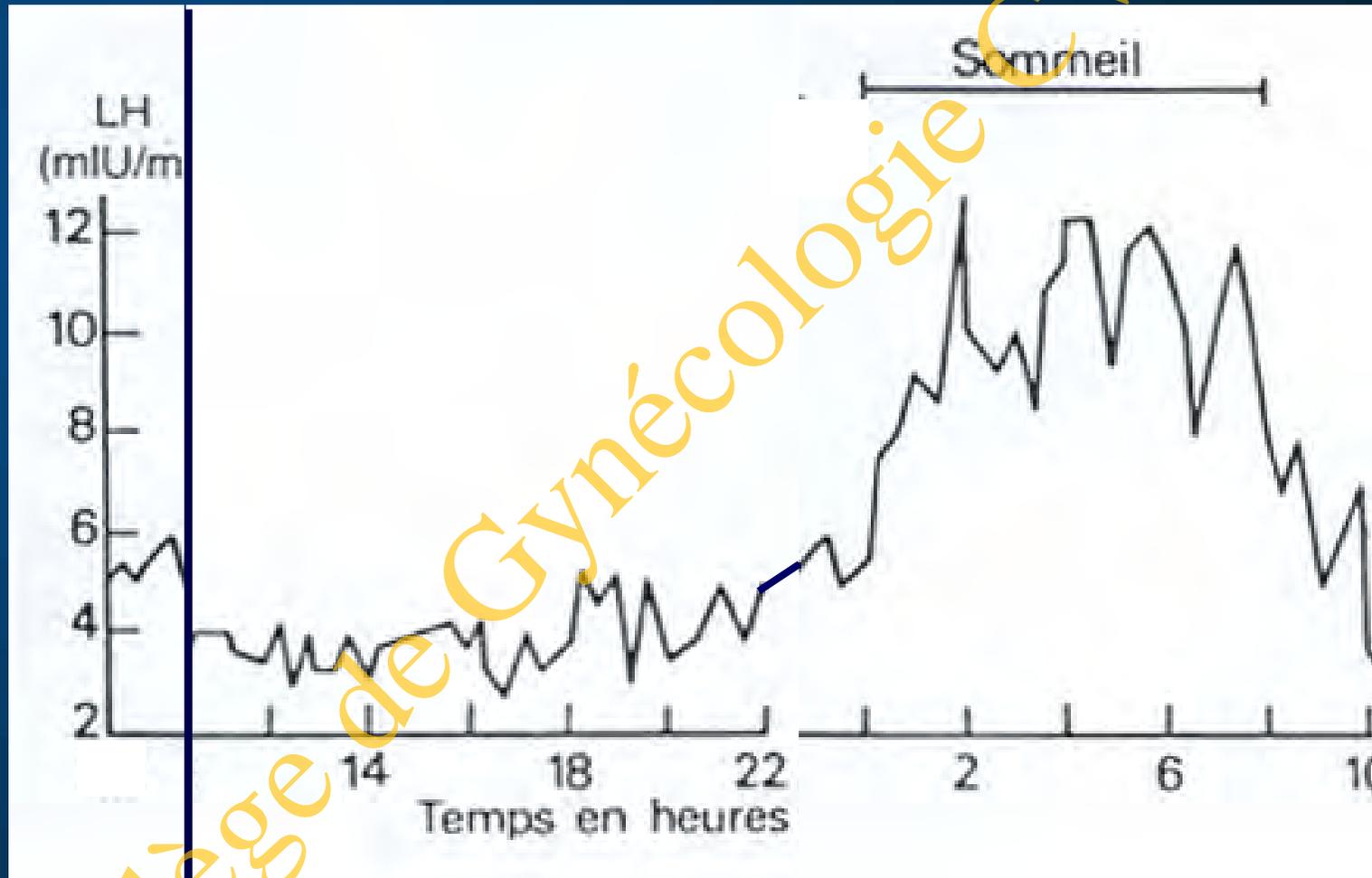
Le mécanisme de lancement de la puberté

1. Le début de la puberté est en relation avec l'activation de l'axe gonadotrope.
2. Cette activation est conditionnée par l'obtention d'un niveau énergétique suffisant de l'organisme.
3. Cette activation la résultante de mécanismes moléculaires multiples et complexes.

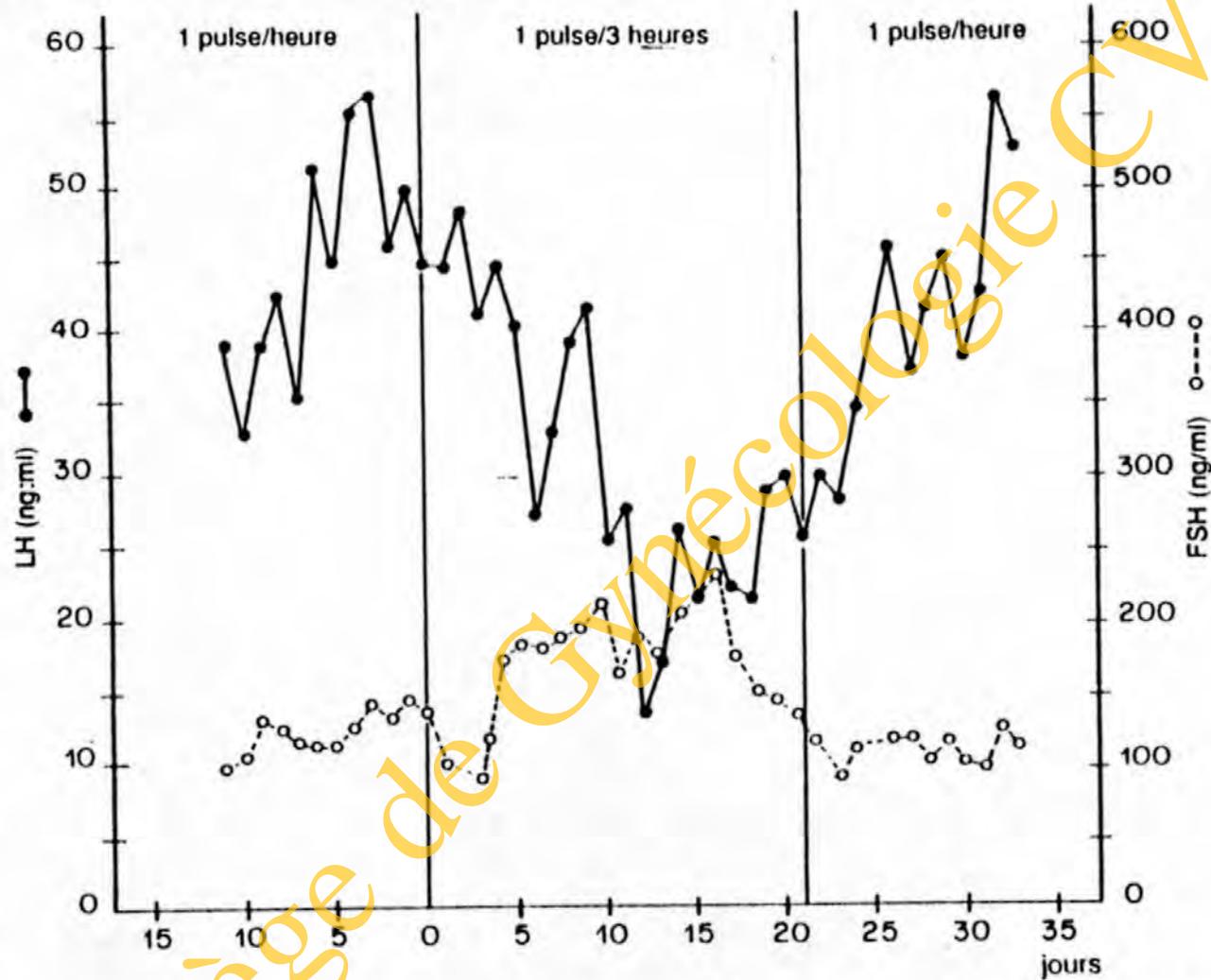
1. Le début de la puberté est en relation avec l'activation de l'axe gonadotrope.

Collège de Gynécologie CVL

La nuit, augmentation des pulses de LH (// pulse de LH-RH)
en fréquence et amplitude.



EFFET DU RALENTISSEMENT DES PULSES DE GnRH SUR LA SÉCRÉTION DE FSH et LH

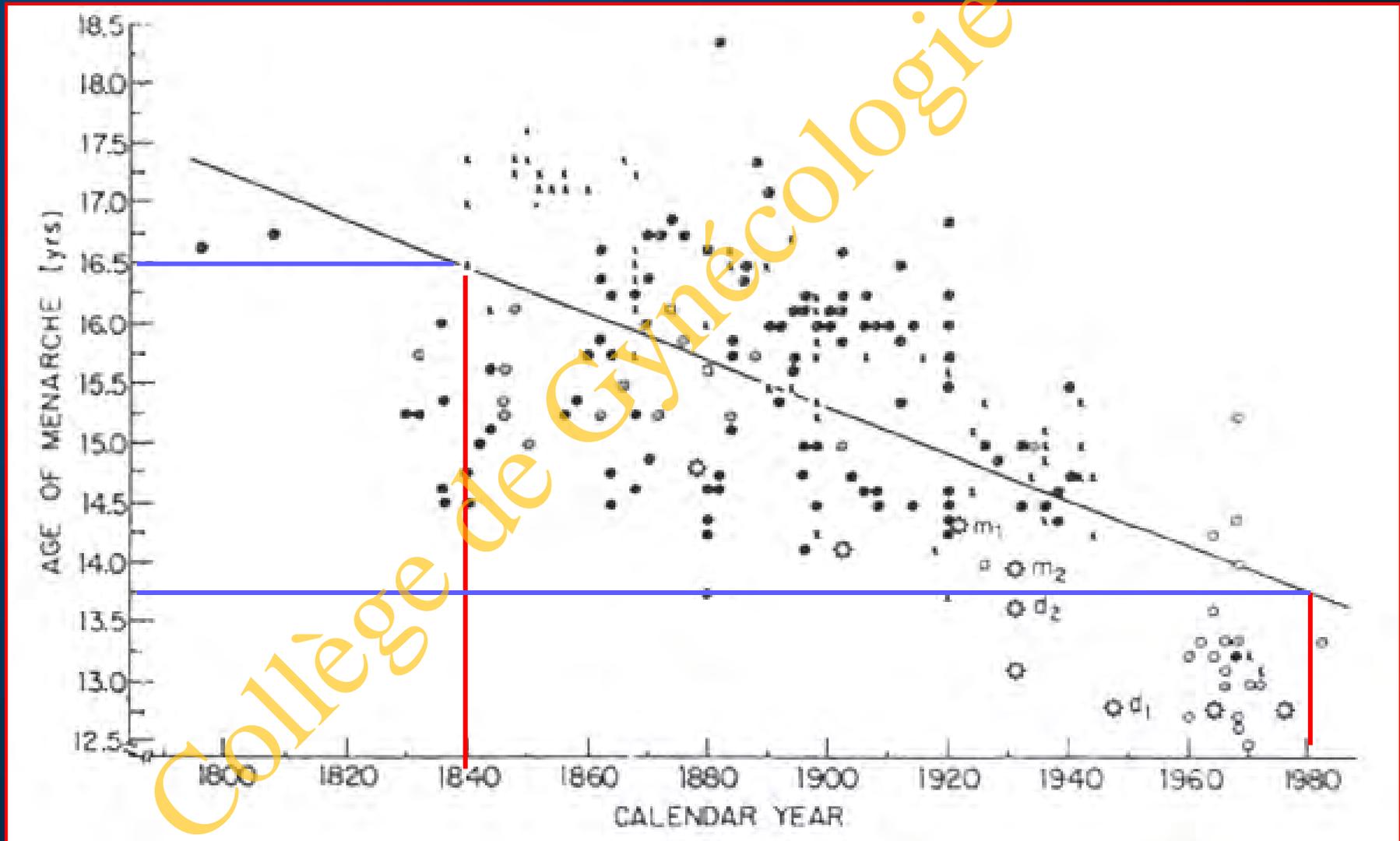


Chez la macaque dont le noyau arqué a été détruit, la perfusion pulsatile de GnRH rétablit la sécrétion hypophysaire de FSH et de LH. Le ralentissement de la fréquence d'injection des pulses de 1 par heure (fréquence optimale) à 1 toutes les trois heures s'accompagne d'une diminution de la sécrétion de LH. Par contre la sécrétion de FSH augmente, (d'après Wildt et al., *Endocrinology*, 1981, 109, 376-385).

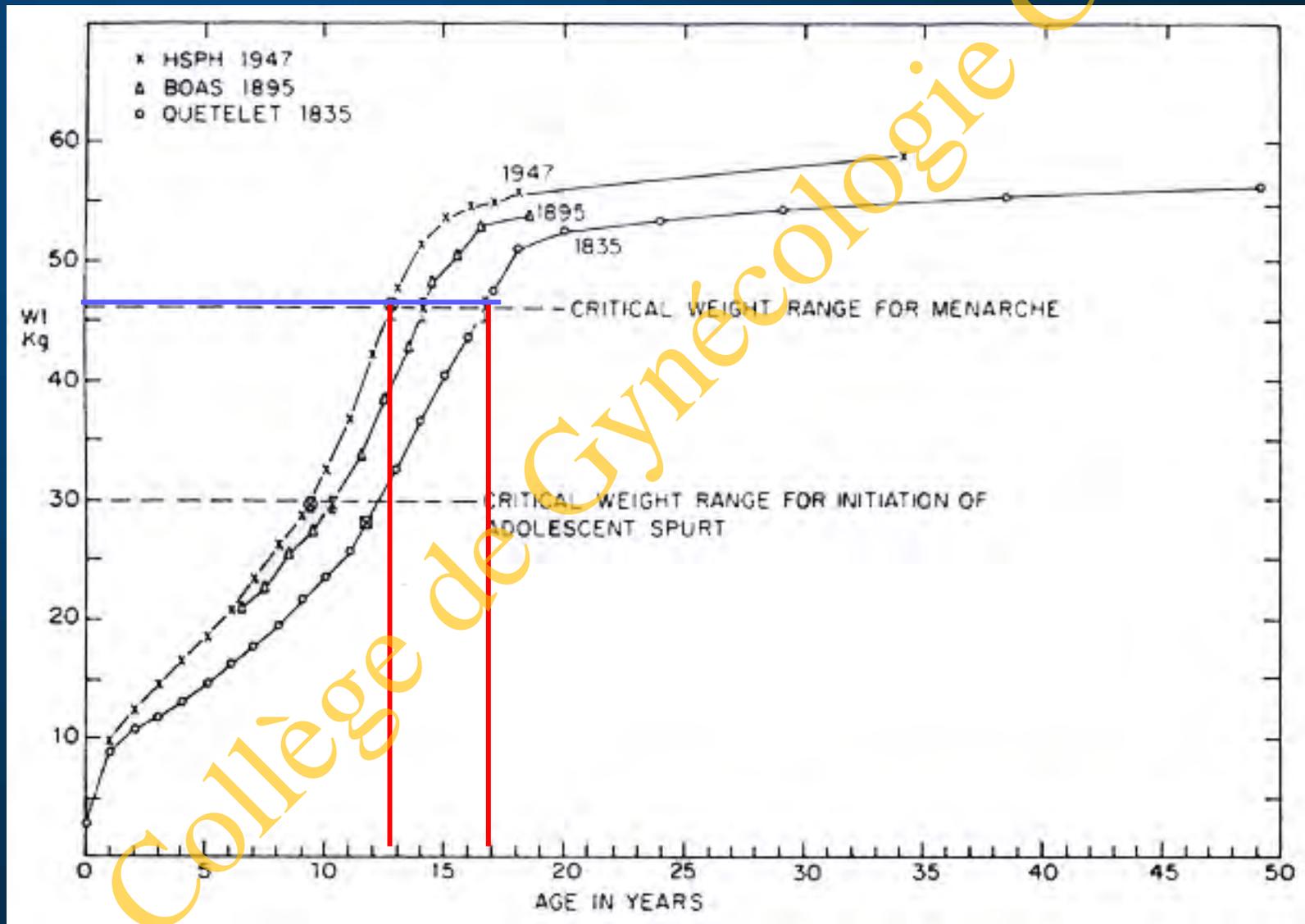
2 - Cette activation est conditionnée par l'obtention par l'organisme d'un niveau énergétique suffisant.

Collège de Gynécologie CVL

2 - Cette activation est conditionnée par l'obtention par l'organisme d'un niveau énergétique suffisant.



Poids et âge des ménarches



Cette activation est conditionnée par l'obtention d'un niveau énergétique suffisant.

Le médiateur renseignant sur les réserves adipeuses et donc énergétiques, de l'organisme est la **Leptine** :

- Protéine de 167 AA, codée par le gène **Lep**
- Sécrétée principalement par le tissu adipeux blanc, mais aussi par le placenta, l'estomac, les muscles ...
- Inhibe l'appétit en stimulant des peptides anorexigènes dont la POMC et la mélanocortine, et en inhibant l'expression des récepteurs orexigènes : **NPY**, et **AgRP** (*Agouti-Related-Protein*).

Rôle de la **leptine** dans l'activation de l'axe gonadotrope

- Chez la souris lors du jeûne : disparition de la pulsativité de la LH, qui est rétablie par l'administration de leptine.
- La restriction calorique au moment de la puberté retarde son apparition.
- Au cours de l'anorexie mentale la leptine est très basse, la pulsativité de LH stoppée avec aménorrhée.
- Avant la puberté augmentation de 50% des taux de leptine.
- La leptine semble avoir un **rôle permissif** sur l'initiation de la puberté.

Le tissu adipeux : la glande jaune...

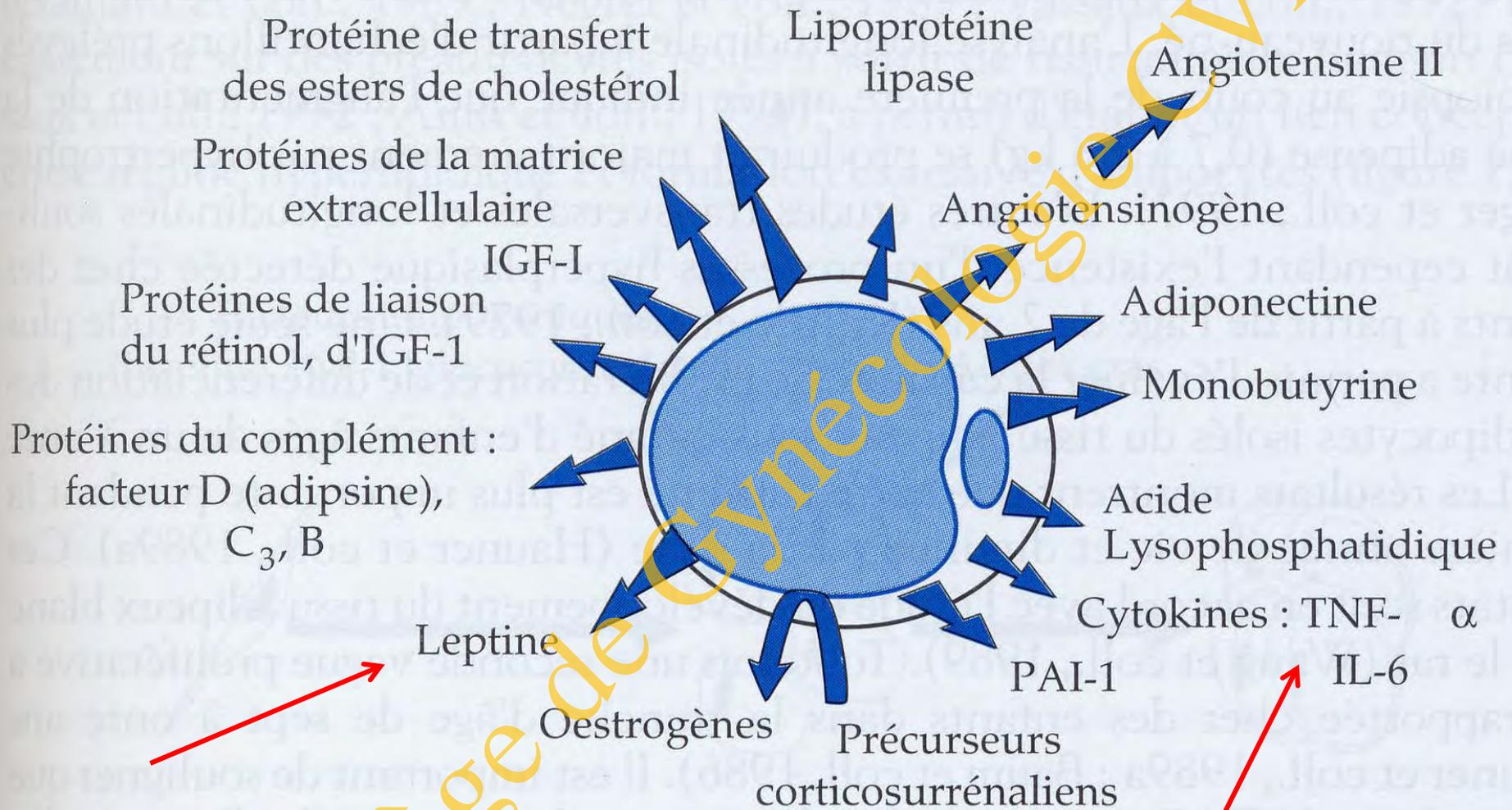


Figure 11.1 : L'adipocyte est une cellule sécrétrice à activités endocrine (leptine) et paracrine (angiotensinogène)

3 - Cette activation la résultante de mécanismes moléculaires multiples et complexes.

Les acteurs?

- Les neurones à LH-RH
- Le système Kisspeptine/GPR54
- Le système GABA-Glutamate
- Le système NMDA
- Le tissu glial
- ???

1 - Les cellules sécrétant le LH-RH

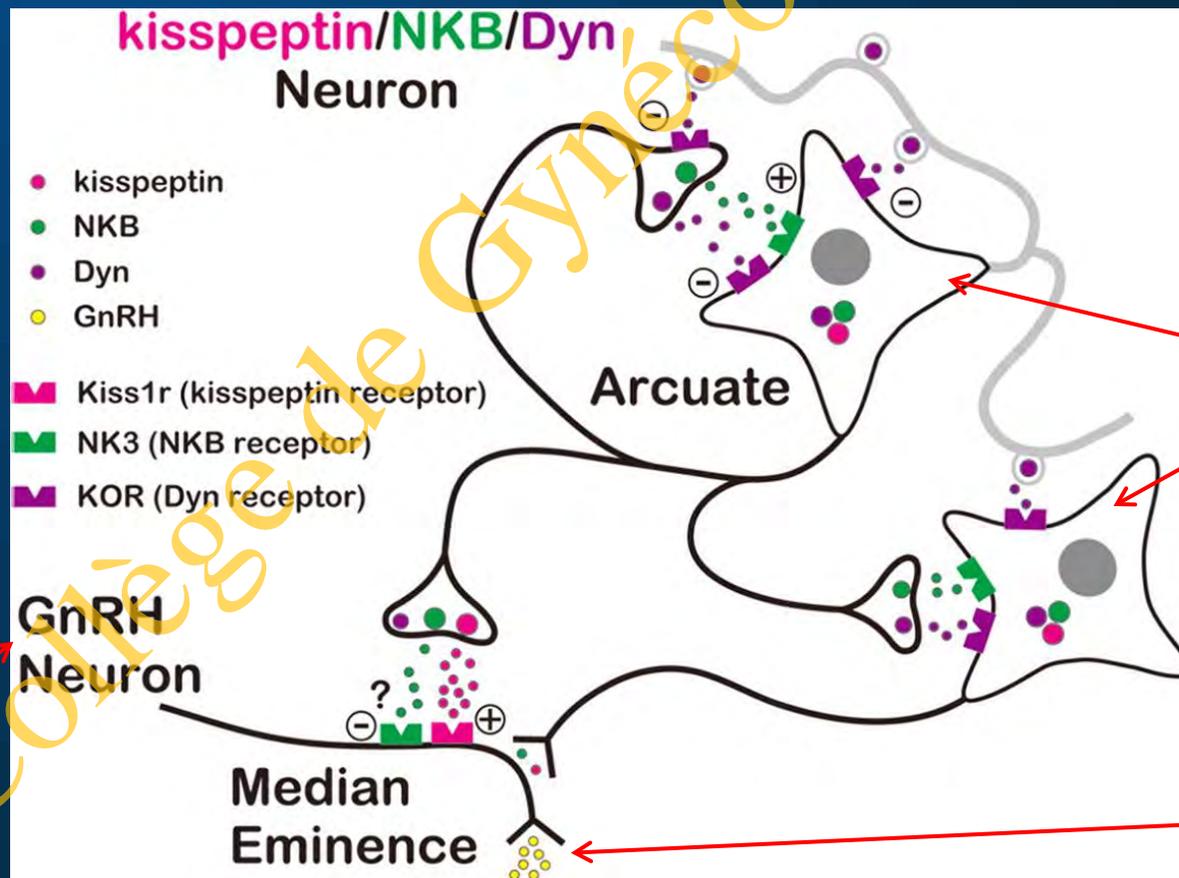
- Situées dans le noyau arqué de l'hypothalamus
- Relarguent le LH-RH dans les vaisseaux portes hypothamo-hypophysaires irrigant l'antehypophyse.
- Sont en nombre modeste, quelques milliers.
- La sécrétion de ces cellules est spontanément pulsatile.
- Pour que la sécrétion soit efficace il faut trois conditions :
 - 1 - Une production globale suffisante : **augmentation de la production de LH-RH.**
 - 2 - Une sécrétion coordonnée globale : **un générateur de pulse**
 - 3 - Un mécanisme assurant la **coordination** de ces éléments.

Le 2^{ème} acteur : le système *Kisspeptin/GPR 54*

Les neurones à LH-RH sont sous la commande du système des neurones à *Kisspeptin* ligand de *GPR54 (= KISS-R)*

- La *Kisspeptin* = peptide de 145 AA dont le ligand est un récepteur protéine G, resté longtemps orphelin : *GPR 54* qui est situé sur le neurone LH-RH.
- En cas de mutation des gènes codant pour ces molécules : hypogonadisme hypogonadotrope. (Nicolas de Roux, 2005)
- Rôle démontré de l'action de ce système dans le déclenchement de la puberté. Au début de la puberté ↑↑ de ARNm dans cellules à *Kisspeptin* et cellules à *LH-RH*.
 - L'injection de *Kisspeptin* dans les ventricules du rat prépubère → puberté.
 - Le rétrocontrôle des stéroïdes sexuels sur l'hypothalamus passe par la *Kisspeptin*.

- Dans les cellules à KSP, deux autres peptides : la **Neurokinine B** et la **Dynorphine A** qui antagonisent l'action de la **Kisspeptin** sur les cellules à LH-RH.
- De l'inter-relation du fonctionnement de ce réseau naît une boucle de rétroaction oscillatoire intermittente à l'origine de l'évènement "pace maker" qui fait sécréter le LH-RH de façon pulsatile.



Neurones à Kisspeptin

Neurones à LH-RH

LH-RH

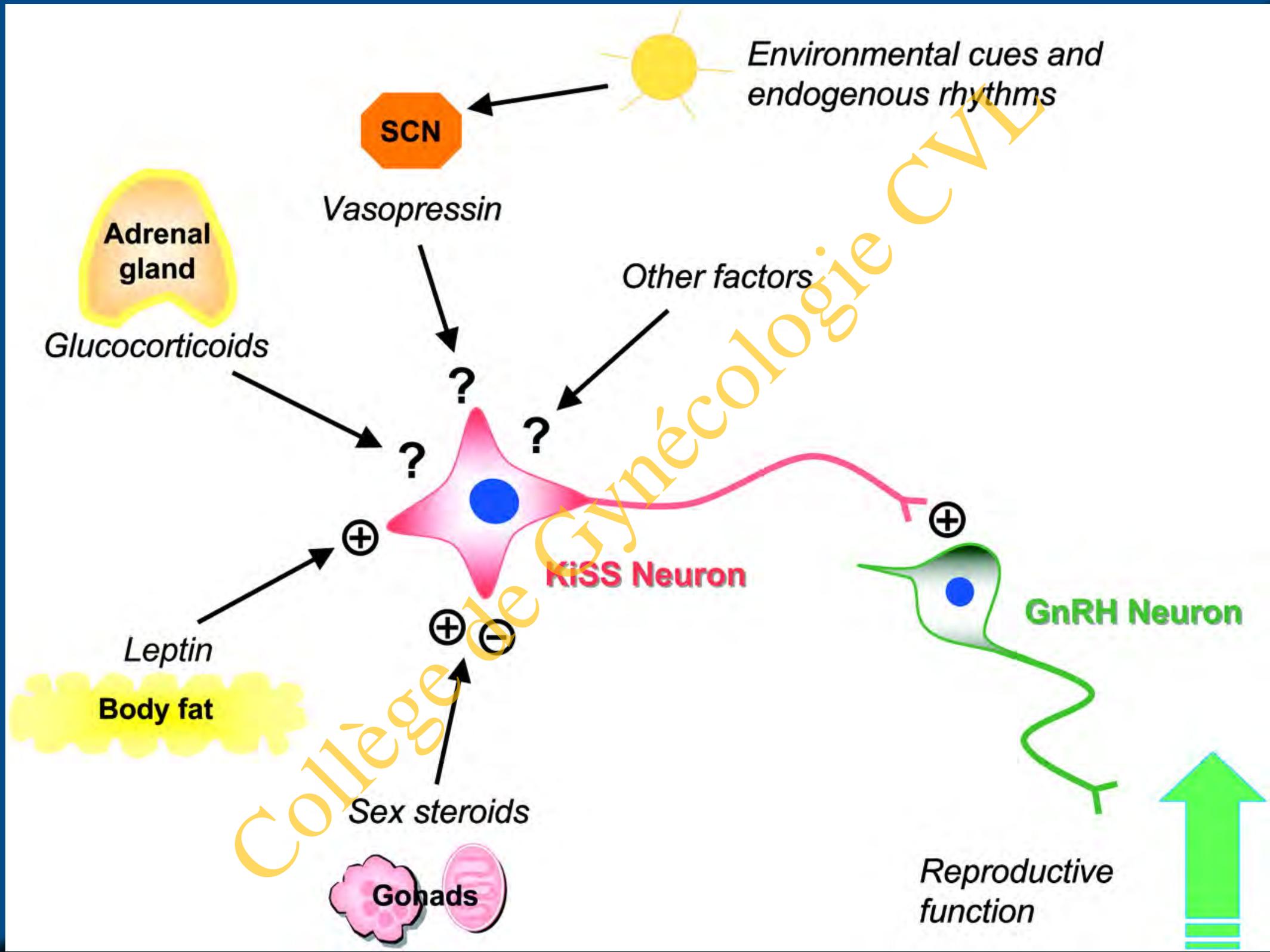
**Sécrétion
spontanées non
synchronisées de LH-RH
par les neurones du
Noyau Arqué**

**Le générateur de pulses
synchronise la sécrétion
des cellules LH-RH**

**Sécrétion pulsatile
de LH-RH**



Rôle du générateur de pulse



Le 3^{ème} acteur : le système GABA/Glutamate

rôle de ‘maturateur cérébral’.

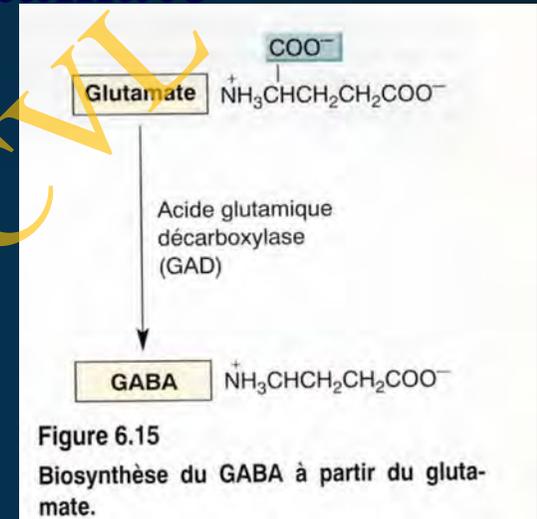
Le GABA = Gamma Amino Butyric Acid

- Rôle freinateur dans tout le SNC
- Chez le singe Rhésus, le blocage des récepteurs à GABA entraîne une ↑ de la libération de LH-RH. Idem pour le blocage de la synthèse de GABA

⇒ La baisse d'activité du GABA entraîne une ↑ de LH-RH

Le Glutamate

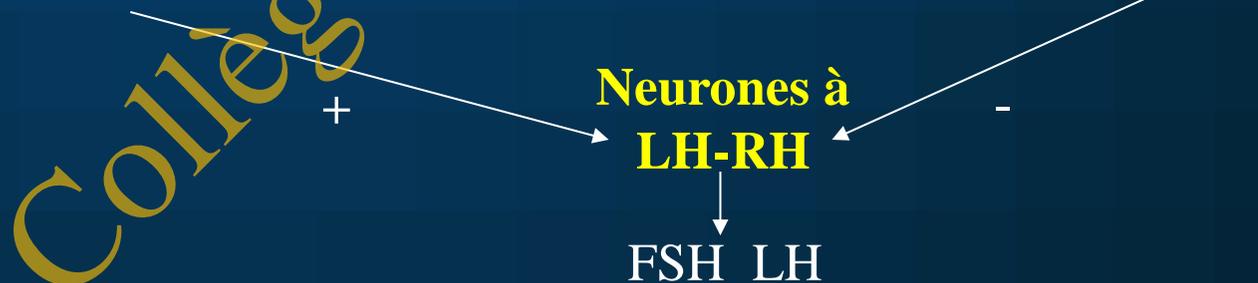
- Rôle excitateur dans le SNC
- Stimule les récepteurs NMDA = rôle activateur



‘Yin et Yang’ des AA excitateurs et inhibiteurs sur la fonction gonadotrope

Acide aminé excitateur
Glutamate

Acide aminé inhibiteur
GABA



Le 4^{ème} acteur : le récepteur NMDA

C'est l'un des trois types de **récepteurs** pour le **glutamate** :

- Il voit son activité variable suivant ses conditions d'environnement : il peut être **inhibiteur** ou **facilitateur**
- Lors de l'entrée en puberté, ses actions se modifient devenant facilitatrices par un mécanisme inconnu : de maturation?

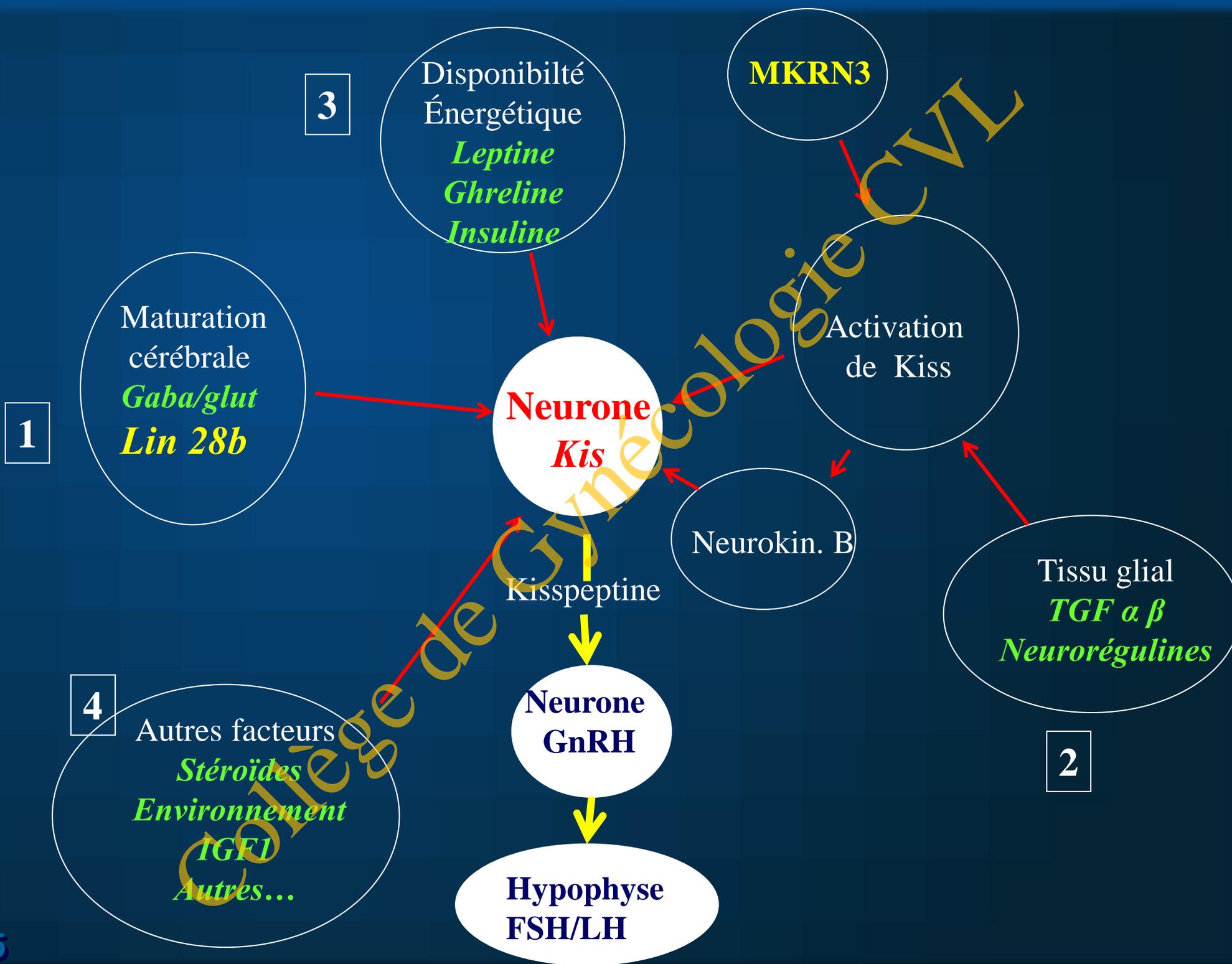
Le 5^{ème} acteur, le rôle du tissu glial : les astrocytes

- Considéré longtemps comme un simple tissu de soutien.
- Il a une forte activité fonctionnelle
 - Contient des récepteurs de neurotransmetteur
 - Peut synthétiser des substances neuro-actives : calcium, glutamate substances neuro-actives
 - Synthétise des facteurs de croissance : **TGF β** qui peut stimuler la libération de LH-RH. Le **TGF α** et les **neuro-régulines** peuvent avancer l'âge de la puberté.
 - Dans un cas d'**hamartome** avec puberté précoce, présence dans la tumeur de grandes quantités de TGF α .

Mécanisme de lancement de la puberté

Synthèse

- La survenue de la puberté est sous la dépendance de la *sécrétion pulsatile de LH-RH*.
- Celle-ci est sous la commande d'un générateur de pulse de LH-RH qui stimule et coordonne la sécrétion de toutes les cellules à LH-RH dans le noyau arqué.
- Le système des cellules *Kisspeptin / Neurokinine B / Dynorphine A* semble avoir ce rôle.
- Toute cette "machinerie" est fonctionnelle à un petit niveau avant la puberté, ensuite elle s'active et devient active.
- Ce changement d'activité est sous la dépendance de :
 - Un état métabolique et nutritionnel adapté marqué par le taux de *leptine*
 - Un changement d'activité des *récepteurs NMDA* (maturation?)
 - Une activité ++ des cytokines sécrétées par les astrocytes dont le rôle n'est pas encore parfaitement défini.
- Rôle à définir des perturbateurs endocriniens.



Pathologies pubertaires

Deux cadres :

- Hypogonadismes hypogonadotropes
 - Pubertés précoces centrales

Collège de Gynécologie CVL

Tableau 1. Principales causes des hypogonadismes chez la femme.

Causes génétiques

Syndrome de Kallmann

FGFR1 (Kal2), PROK2, PROKR2
associé à des anomalies du cartilage nasal... (FGF8)

Hypogonadisme sans anosmie

Isolé : GPR54/Kiss1, GnRH, TAC3, TACR3R GnRH, FSHB, LH3

Associé à une obésité :

leptine, R leptine, PC1, syndromes de Prader-Willi et Bardet-Biedl

Associé à une insuffisance

antéhypophysaire : Dax1 (à supprimer), PROP1, HEX1, LHX...

Causes acquises

- Nutritionnelle
- Tumorale :
crâniopharyngiome, dysgerminome, gliome...
- Infiltrations, hémochromatose
- Chirurgie, radiothérapie, traumatisme crânien
- Adénomes (PRL++, GH...)
- Hypophysite
- Nécrose (Sheehan)

Hypogonadismes hypogonadotropes

Défaut d'activité de l'axe gonadotrope : 2 types.

1. Lié à un problème embryologique : non migration des neurones à GnRH de la placode olfactive vers le Noyau arqué, associé à la non migration de nodules olfactif vers les lobes olfactifs.
2. Lié à un dysfonctionnement de la chaîne moléculaire permettant une synthèse et une sécrétion efficace de GnRH ou à un défaut de son activité.

Collège de Gynécologie

CVL

Défaut d'activité de l'axe gonadotrope

1- Syndrome de Kallmann de Morsier

Le syndrome de Kallmann de Morsier associe un **hypogonadisme hypogonadotrope**, dû à un déficit en gonadolibérine (LH-RH), et une **anosmie**.

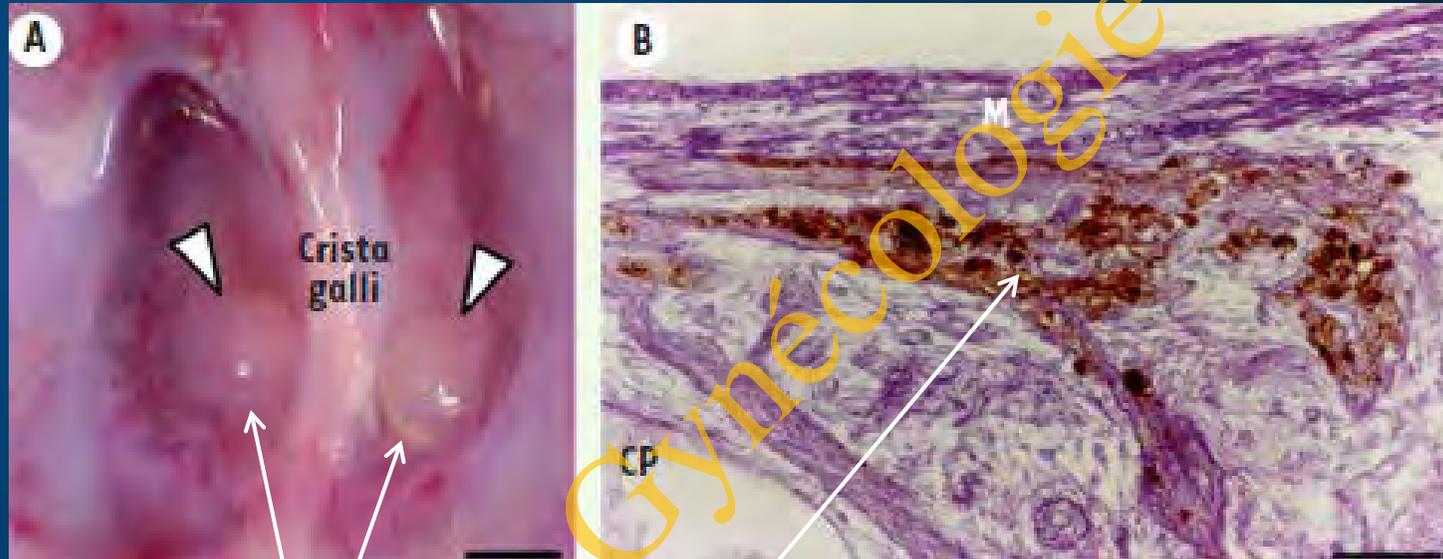
- La maladie atteint 1 garçon sur 8 000, et les filles avec une prévalence environ 5 fois moindre.
- Le diagnostic est généralement fait à l'adolescence, devant l'absence de puberté spontanée avec faibles taux sériques des gonadotrophines, associée à l'absence plus ou moins complète de l'odorat. Plus rarement, le diagnostic est évoqué dans la petite enfance chez le garçon, par la présence d'une cryptorchidie ou d'un micropénis.
- Les mutations de **KAL1** s'accompagnent d'une agénésie rénale dans environ 1/3 des cas, et de syncinésies controlatérales (mouvements en miroir) dans plus de 2/3 des cas. Les mutations de **FGFR1** sont associées, dans environ 1/3 des cas, à la présence d'une fente labiale ou palatine.

1 - Syndrome de Kallmann de Morsier

Mode de transmission

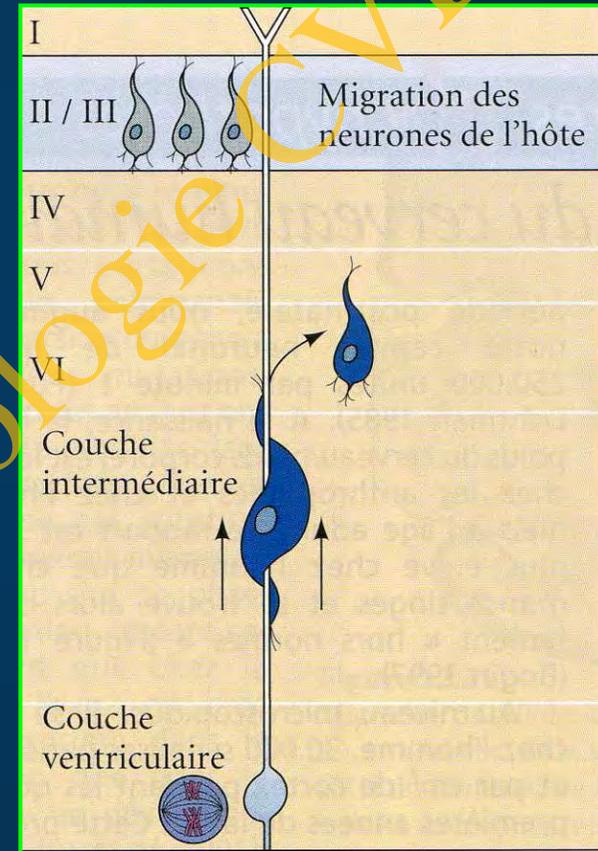
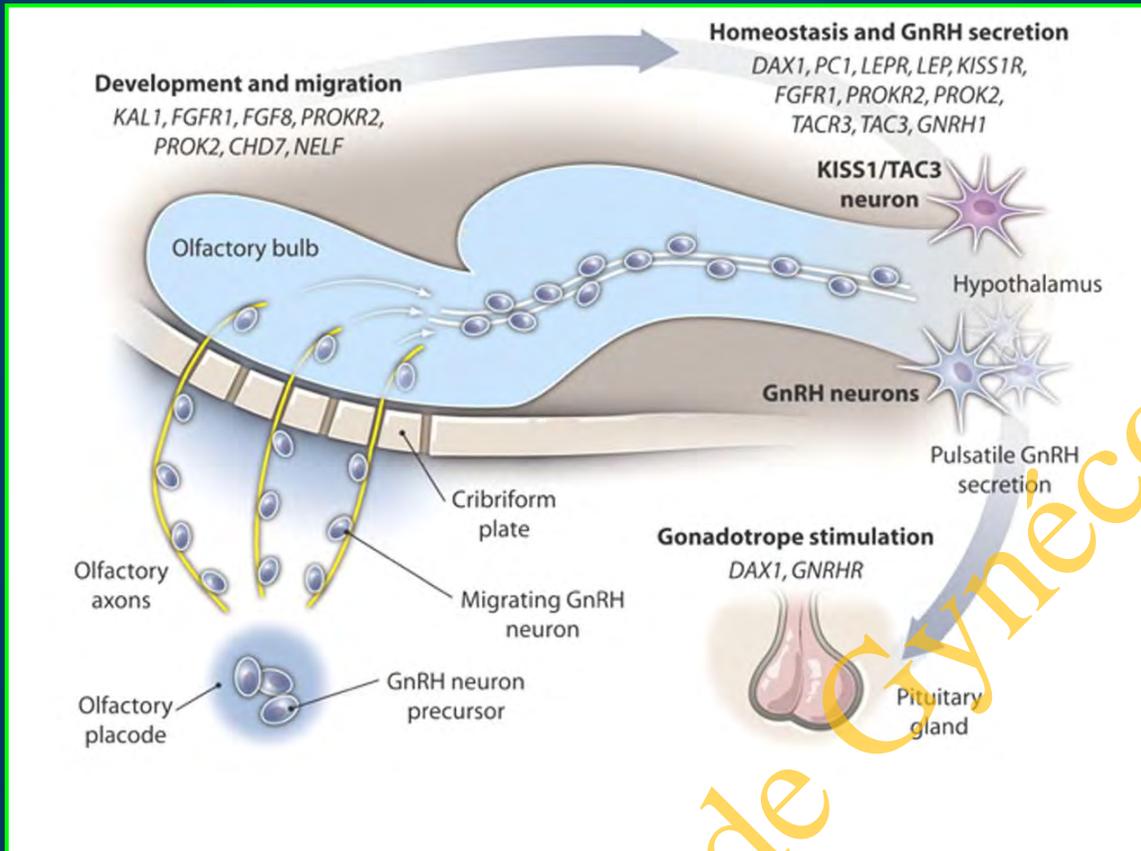
- Lié au chromosome X
- Autosomique dominant : *FGFR1, CHD7 (± CHARGE), SOX10 (avec surdité)*
- Autosomique récessif : *PROK2, PROK-R2*
- Digénique ou oligogénique : *FGF8, WRD11, SEMA3A*
- Mode de transmission non précisé : *NELF, FGF 17, IL17RD....*

Embryon de 23 semaines avec Kalmann de Morsier



Névromes par
enchevêtrement de
neurones LHRH et olfactifs
n'ayant pas migré.

Syndrome de Kallmann de Morsier



- Trouble de la migration des neurones olfactifs et à Gn RH qui proviennent de la placode olfactive de l'embryon.

European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism — pathogenesis, diagnosis and treatment

Boehm, U. et al. *Nat. Rev. Endocrinol.* **11**, 547–564 (2015)

Table 1 | Genes implicated in CHH

Gene	OMIM	CTO	CHH phenotypes			Overlapping syndromes									
			KS	CHH	CHH reversal	CPHD	CPHD + SOD	WS	CHARGE	HS	SHFM	D-WS	MGS	PEPNS	GHS
KAL1 (ANOS1)	300836	✓	✓	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
SEMA3A	614897	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
SOX10	602229	×	✓	×	×	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×
OL14RD	606807	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
HESX1	182230	×	✓	×	×	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×
FEZF1	613301	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
FGFR1	147950	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×	×	✓	✓	×	×	×	×
FGF8	612702	✓	✓	✓	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×
CHD7	612370	×	✓	✓	✓	×	×	×	✓	×	×	×	×	×	×
FGF17	603725	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	✓	×	×	×
HS6ST1	614880	✓	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
PROK2	610628	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
PROKR2	147950	✓	✓	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	✓	×	×	×
SEMA7A	607961	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
WDR11	614858	✓	✓	✓	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×
NSMF	614838	✓	✓	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
AXL	109135	×	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
GNRH1	614841	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
GNRHR	146110	✓	×	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
KISS1	614842	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
KISS1R	614837	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
TAC3	614839	✓	×	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
TACR3	614840	✓	×	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
LEP	614962	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
LEPR	614963	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
PCSK1	162150	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
DMX12	616113	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	✓	×	×
RNF216	609948	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	✓
OTUD4	611744	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	✓
PNPLA6	603197	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	✓
NROB1	300200	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

Hypogonadismes hypogonadotropes

2 - HHC isolés avec olfaction normale

- Déficit de la sécrétion hypothalamique de GnRH : ***KISS1, KISS1-R, GnRH1, TAC3, TAC-R3***
- Résistance de la cellule hypophysaire à la GnRH : ***GnRH-R***

Collège de Gynécologie

Pubertés précoces centrales

Le timing de lancement de la puberté dépend de facteurs divers.

- Génétiques
- Nutritionnelles
- Environnementaux
- Socio-économiques

Facteurs génétiques intervenant dans le lancement de la puberté

- Le rôle des facteurs génétiques est illustré par la **corrélation entre l'âge des ménarches** chez les mères et les filles, parmi les membres du **même groupe ethnique**, ou en cas de **gémellité monozygotique**. Au sein d'une **même famille** une avance ou un retard pubertaire est fréquemment corrélée.
- Au Danemark, la prévalence de puberté précoce centrale idiopathique (PPC) chez les filles est de 1/500.
- Environ 30% des PPC sont familiales, d'origine maternelle dans 60% des cas et paternelle dans 30% des cas, dans 10% des cas l'origine est mixte.

Génétique et puberté précoce

1 - Mutation gain de fonction du système Kiss1/Kiss1-R

- Publication de **Silveira et al** (Argentine) *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95: 2276–2280,)

- Puberté précoce chez trois enfants,

garçon 17 mois P3,G2

et deux sœurs âgées de 5,5 ans et 6 ans,

- Mère réglée à 10 ans.
- Mutation du Gène **Kiss** activatrice?



- Publication du même groupe : **Teles MG et al** *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 709-715

*Cas d'une fillette ayant eu un développement mammaire depuis la période néonatale se complétant à 7 ans . Mutation sur **GPR54** considérée comme activatrice.*

Mais, aucune confirmation depuis 2010 malgré beaucoup d'études ... Doutes ...

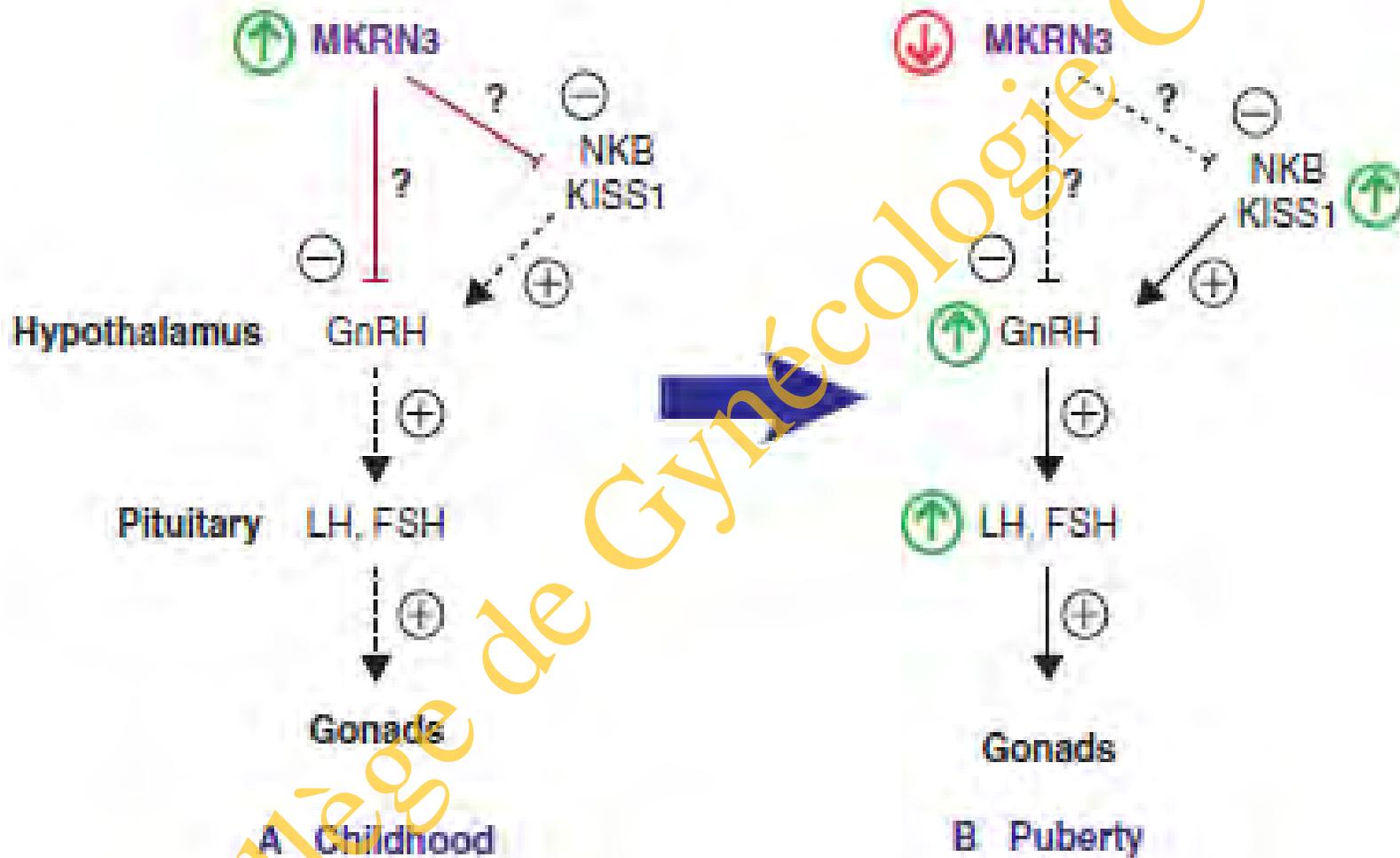
Génétique et puberté précoce

2 - Perte de fonction de MKRN3

- 15 patients issus de 5 familles ont été identifiés
- Les mutations, perte de fonction, étaient héritées du père : présence d'une empreinte parentale.
- **Clinique :**
 - Âge début de puberté : Filles = 3-6,5 ans / Garçons = 5,9-9,7ans
 - Réponses LH après test LH-RH : 6,7 à 64 U/l
 - Traitement par analogues LH-RH
- **Physiopathologie :**

Le gène MKRN3 agirait en réprimant la sécrétion de LH-RH

Rôle possible du gène codant pour la Makorine 3



Génétique et puberté précoce

- Divers gènes connus comme impliqués dans la régulation de la fonction gonadotrope ont été étudiés comme gènes candidats dans des cas de puberté précoce : **GABRA1, NPY, LIN28B, TAC3, TAC3-R, TTF1, EAP1** mais aucun variant pathologique n'a été identifié.
- Actuellement donc, dans le domaine des pubertés précoces, seul le gène **MKRN3** a été identifié comme pouvant être impliqué dans des PPC. Le système **KISS/KISS-R** est un candidat non démontré actuellement.

En guise de conclusion ...

- Le démarrage de la puberté est un mécanisme complexe apparaissant à une période spécifique de la vie.
- Ce mécanisme, reposant sur une cascade complexe d'inductions et d'interactions moléculaires, n'est pas encore complètement connu.
- L'utilisation de modèles animaux a montré la diversité de ces mécanismes adaptés à chaque espèce.
- Sa compréhension permet d'identifier des étiologies en causes dans des pathologies diverses ayant des conséquences sur la reproduction : hypogonadismes hypogonadotropes et pubertés précoces.

***Merci de votre attention
et bonne journée!***

