

PUBERTÉ

Dr. Valérie M. Schwitzgebel

**Division d'endocrinologie pédiatrique et
diabétologie**

Hôpital des Enfants HUG Genève

Valerie.Schwitzgebel@hcuge.ch

PHYSIOLOGIE DE LA PUBERTÉ

DÉFINITION

CHANGEMENTS PHYSIQUES DE LA PUBERTÉ

- Caractéristiques sexuelles secondaires féminines
- Caractéristiques sexuelles secondaires masculines

MODIFICATIONS HORMONALES À LA PUBERTÉ

- Gonadolibérine
- Gonadotropines
- Stéroïdes surrénaliens
- Développement ovarien
- Développement testiculaire
- Rôle de la GH, IGF-I et de l'insuline
- Leptine

PHYSIOLOGIE DE LA PUBERTÉ

DÉFINITION

La puberté est l'étape de maturation physique dans laquelle un individu devient physiologiquement capable de procréer.

PHYSIOLOGIE DE LA PUBERTÉ

Changements biologiques :

- facteurs et/ou hormones neurosecreteurs
- modulation de la croissance somatique
- initiation du développement des glandes sexuelles

PHYSIOLOGIE DE LA PUBERTÉ

- **activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique:**
 - induit et stimule la sécrétion hormonale ovarienne et testiculaire
 - responsable de changements biologiques, morphologiques et psychologiques auxquels l'adolescent est soumis
- **production de stéroïdes sexuels:**
 - apparition et entretien des caractéristiques sexuelles
 - capacité reproductive

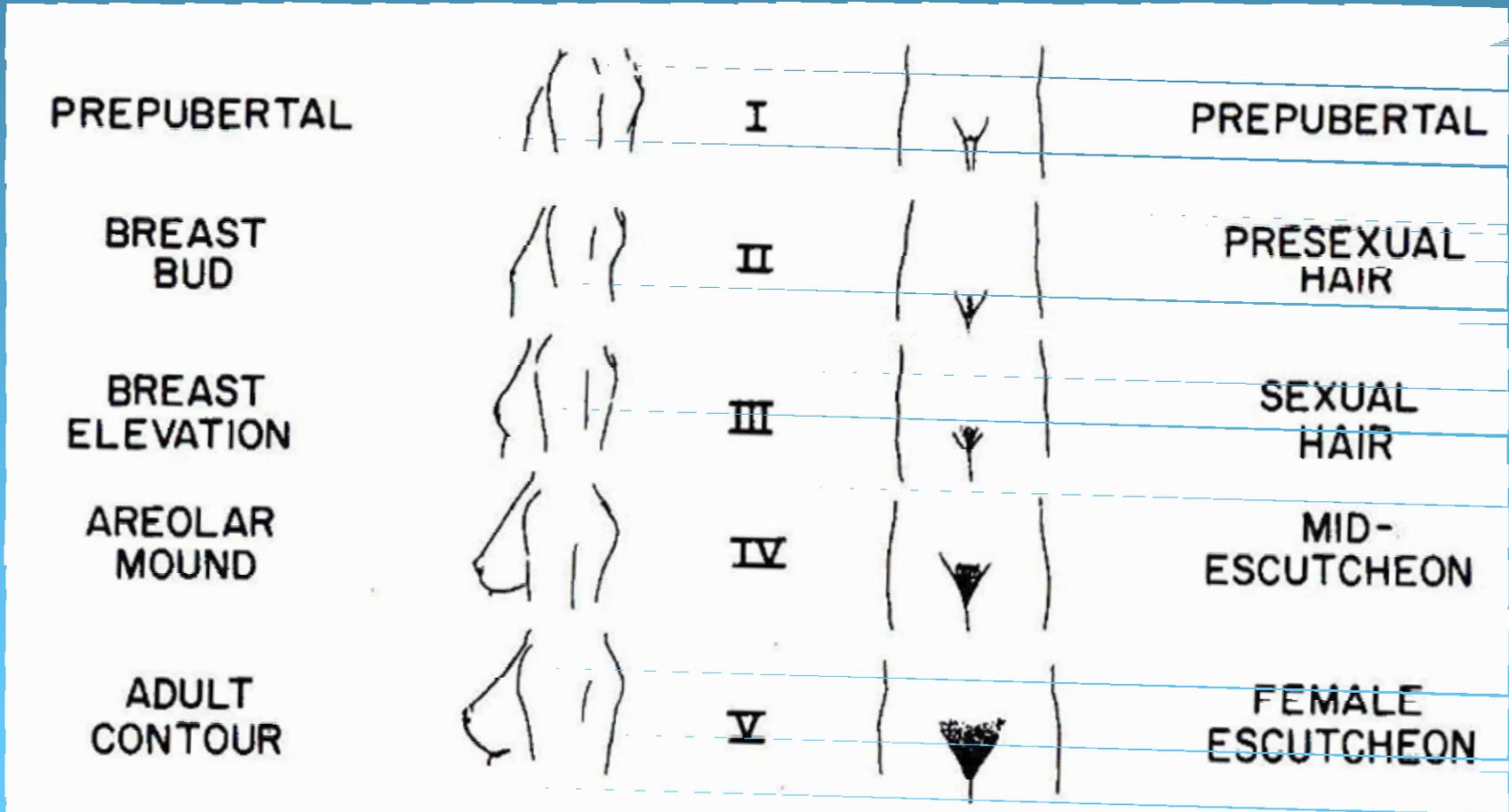
CHANGEMENTS PHYSIQUES DE LA PUBERTÉ

Le processus de la puberté est divisé en cinq stades (P1 to P5) selon Marshall et Tanner. Dans les deux sexes, ces stades reflètent les modifications progressives des organes génitaux externes et de la pilosité pubienne. Les caractères sexuels secondaires apparaissent à un âge moyen de 10,5 ans chez les filles et 11,5 à 12 ans chez les garçons.

STADES DU DÉVELOPPEMENT PUBERTAIRE FÉMININ SELON TANNER

- P1 Prépubertaire.
- P2 Apparition du bourgeon mammaire, élargissement de l'aréole, apparition de quelques poils pubiens.
- P3 Élargissement du sein et de l'aréole, pilosité pubienne plus dense.
- P4 Projection antérieure de l'aréole et du mamelon, pilosité pubienne de type adulte.
- P5 Stade adulte, pilosité pubienne atteignant les cuisses.

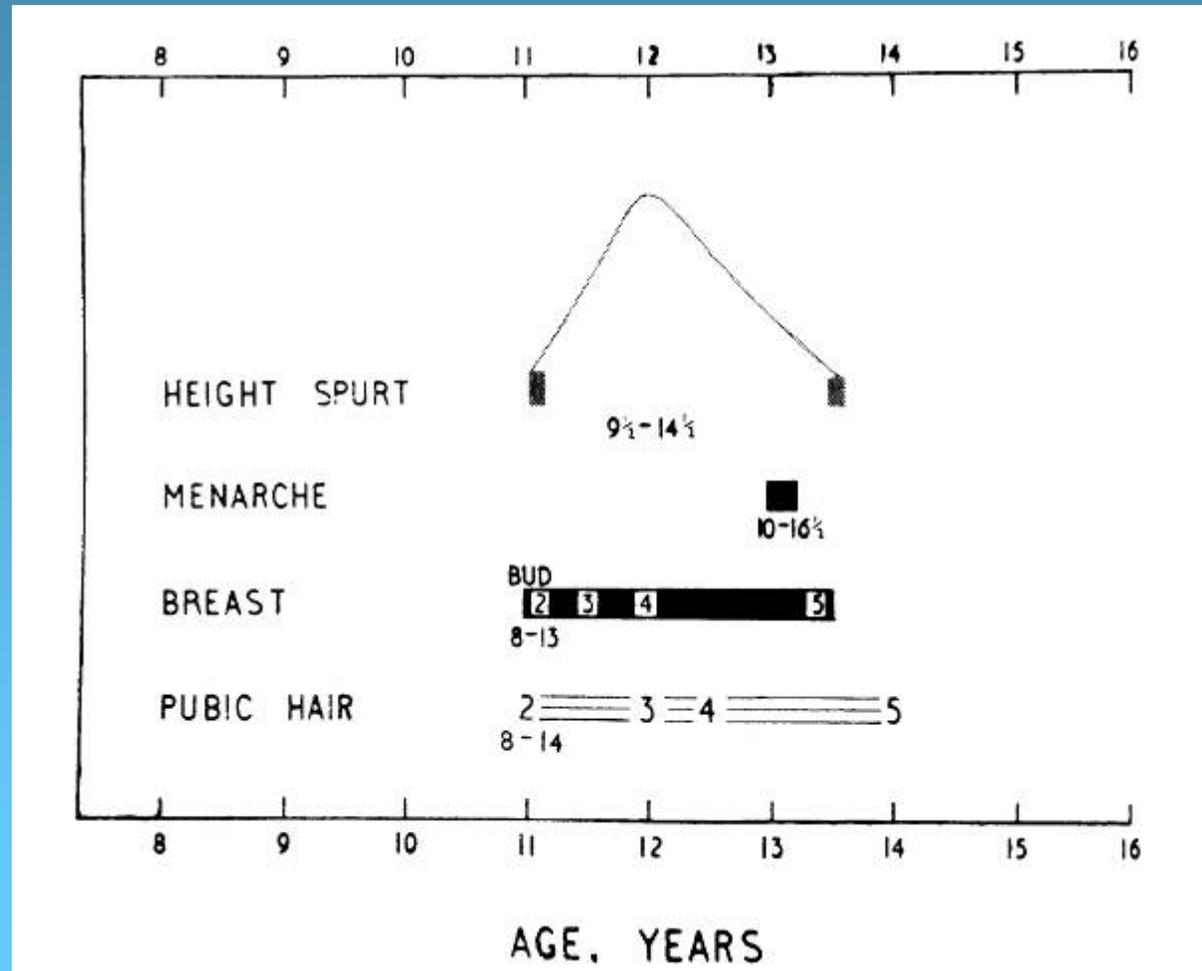
STADES DU DÉVELOPPEMENT PUBERTAIRE FÉMININ SELON TANNER



From Rosenfield R. Pediatric Endocrinology. Sperling 2nd edition.

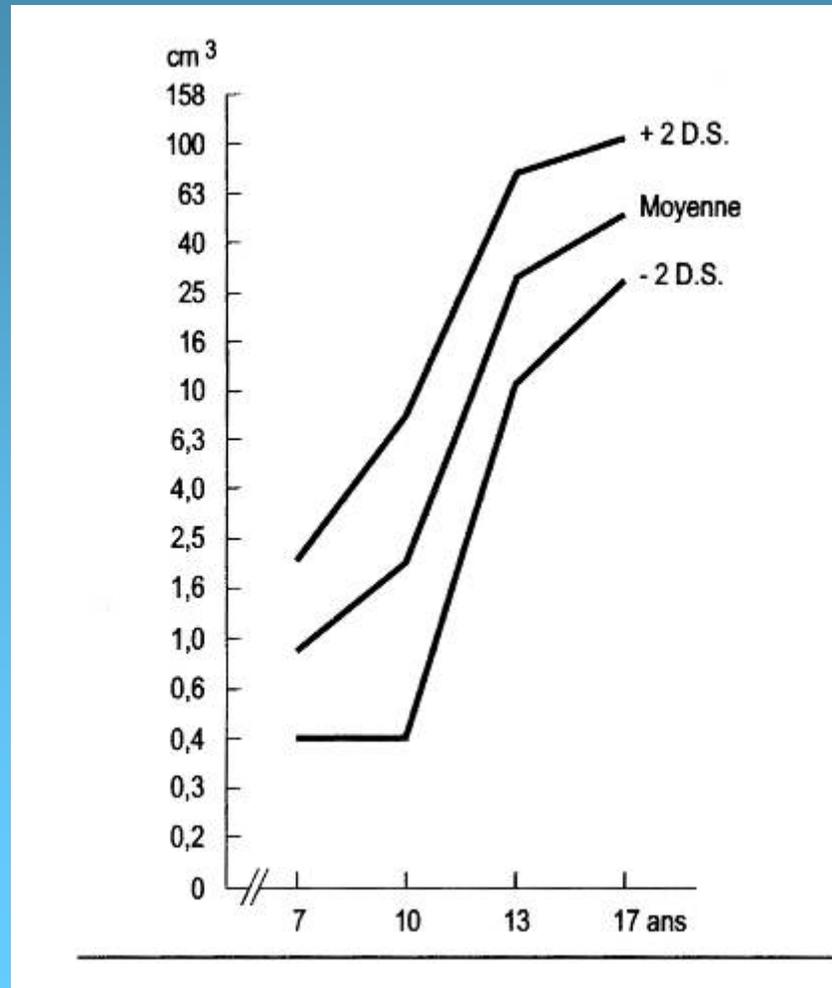
CARACTÈRES SEXUELS SECONDAIRES

Fille



From Marshall WA, Tanner JM, ArchDis Child 1969.

CROISSANCE DE L'UTÉRUS



From Ivarsson SA et al., Arch Dis Child 1983.

DÉVELOPPEMENT UTÉRIN

L'utérus prépubertaire présente une forme tubulaire, le col et l'isthme représentent les 2/3 du volume utérin; sous l'influence de l'imprégnation oestrogénique, l'utérus augmente de volume et présente un aspect en "poire", avec le corps utérin augmentant proportionnellement en longueur et en épaisseur plus que le col.

DÉVELOPPEMENT OVARIEN: 1

L'augmentation de la sécrétion gonadotrope provoque une augmentation de la sécrétion estrogénique de la part de l'ovaire. L'estradiol est responsable du développement des caractéristiques sexuelles secondaires, c'est-à-dire, croissance et développement des seins et des organes reproducteurs, redistribution de la masse adipeuse (hanches, seins), et maturation osseuse. La maturation de l'ovaire à l'adolescence se corrèle bien avec la sécrétion d'estradiol et les stades de la puberté.

DÉVELOPPEMENT OVARIEN: 2

Avant la puberté, le volume ovarien est de 0,3 à 0,9 cm³. Plus de 1,0 cm³ indique que la puberté a commencé. Pendant la puberté, la taille ovarienne augmente rapidement jusqu'à un volume postpubertaire moyen de 4,0 cm³ (1,8 à 5,3 cm³).

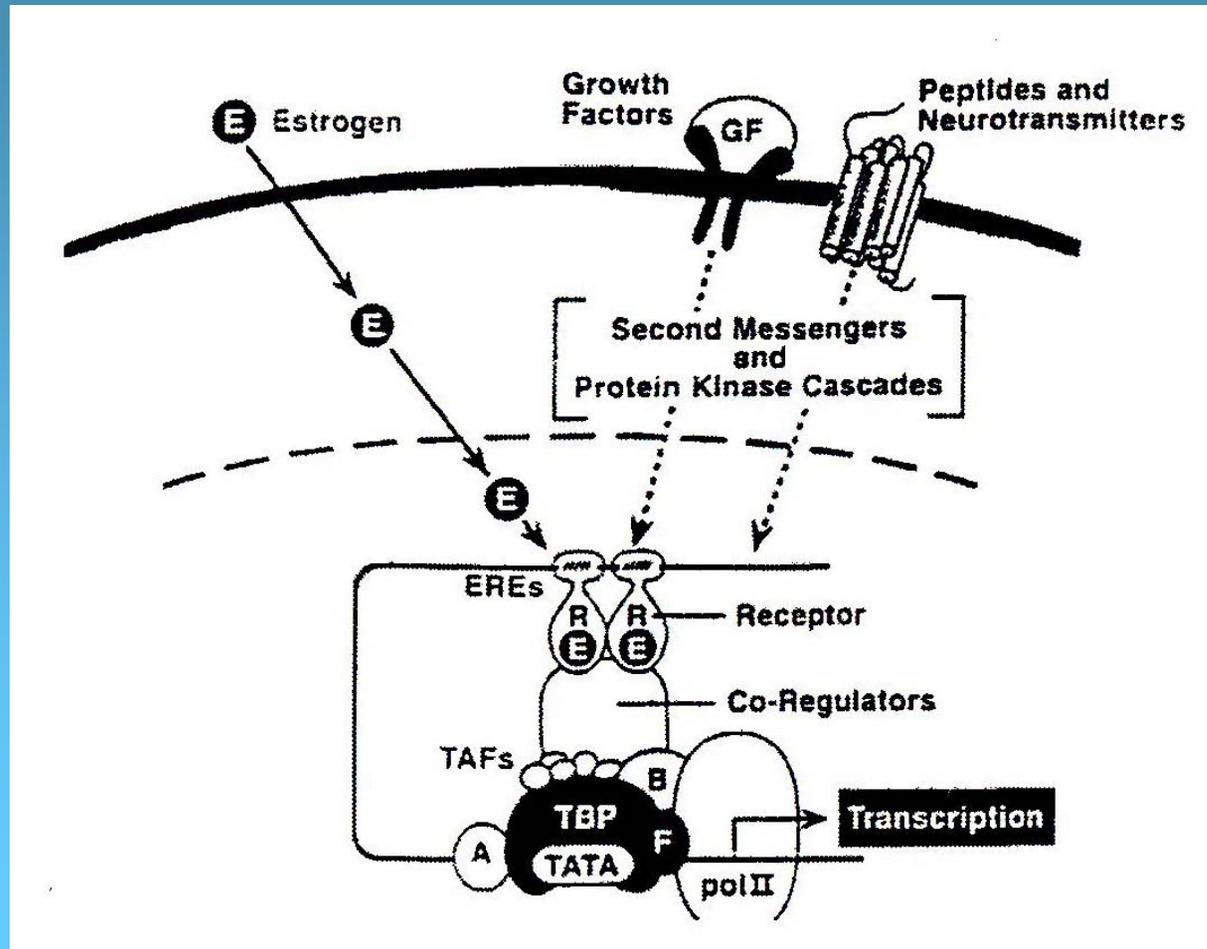
MÉNARCHE

Pendant la puberté, les taux d'estradiol fluctuent largement, dû probablement aux vagues successives du développement folliculaire qui n'atteignent pas le stade ovulatoire. L'endomètre est influencé par ces changements et subit des cycles de prolifération et de régression, jusqu'à ce qu'une croissance substantielle survient de sorte que la privation estrogénique a comme conséquence la première menstruation (ménarche).

OVULATION

Les taux de testostérone plasmatique augmentent à la puberté mais pas au même niveau que chez les garçons. La progestérone plasmatique reste à des niveaux bas même si les caractéristiques sexuelles secondaires sont apparues. Une élévation de la progestérone après la ménarche indique en général que l'ovulation s'est produite. La première ovulation n'a pas lieu avant 6 à 9 mois après la ménarche parce que le mécanisme de rétro-contrôle positif des estrogènes n'est pas encore développé.

ESTROGÈNES



From Katzenellenbogen BS. Soc Gynecol Invest 2000.

CARACTÉRISTIQUES SEXUELLES SECONDAIRES FÉMININES

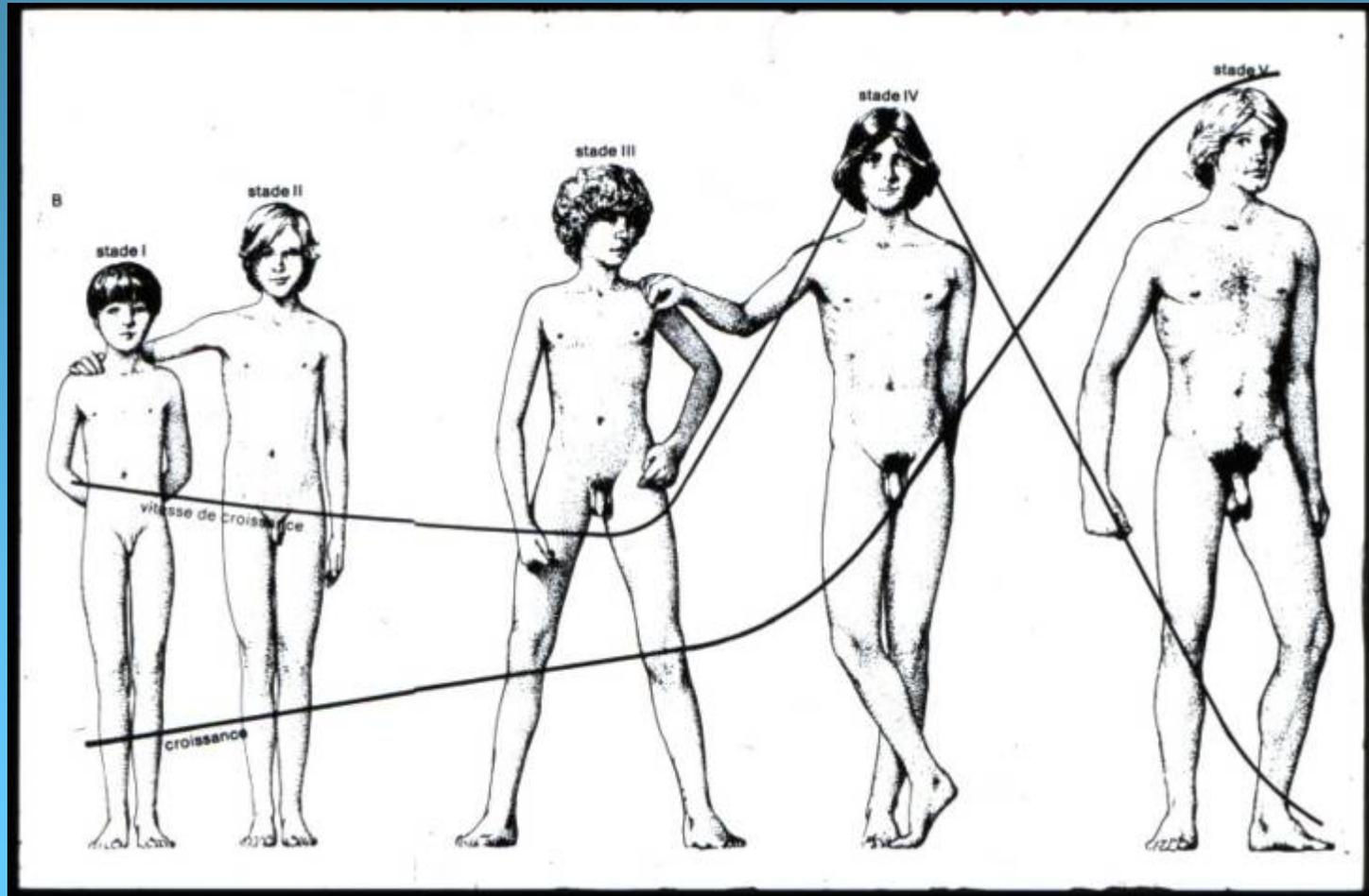
Termes utilisés en cas de développements pubertaires précoces :

- Adrénarche précoce : modification sélective précoce de la sécrétion des androgènes surrénaliens, qui se produit avant l'initiation de la puberté. Elle se traduit par un développement précoce de la pilosité sexuelle
- Pubarche précoce : apparition précoce de la pilosité pubienne
- Thélarche précoce : début précoce du développement mammaire
- Ménarche précoce : apparition précoce des premières règles

STADES DU DÉVELOPPEMENT PUBERTAIRE MASCULIN SELON TANNER

- P1 Prépubertaire, longueur testiculaire $< 2,5$ cm
- P2 Augmentation de la taille testiculaire, scrotum légèrement pigmenté, quelques poils pubiens pigmentés et allongés
- P3 Longueur testiculaire 3,3-4 cm, allongement du pénis, augmentation de la pilosité pubienne
- P4 Longueur testiculaire 4,1-4,5 cm, augmentation de la longueur et de l'épaisseur du pénis, pilosité pubienne de type adulte
- P5 Longueur testiculaire $> 4,5$ cm, spermatogenèse complète

PUBERTÉ MASCULINE



From Sizonenko PC.

PUBERTÉ MASCULINE

Développement sexuel secondaire chez les garçons:

- la cinétique de croissance augmente dès la phase précoce de la puberté
- la vitesse maximale est atteinte à l'âge de 14 à 15 ans
- augmentation de la taille testiculaire, principalement aux dépens des tubes seminifères
- les cellules interstitielles (de Leydig) se développent et assurent la synthèse et la sécrétion de la testostérone

PUBERTÉ MASCULINE

Développement sexuel secondaire chez les garçons :

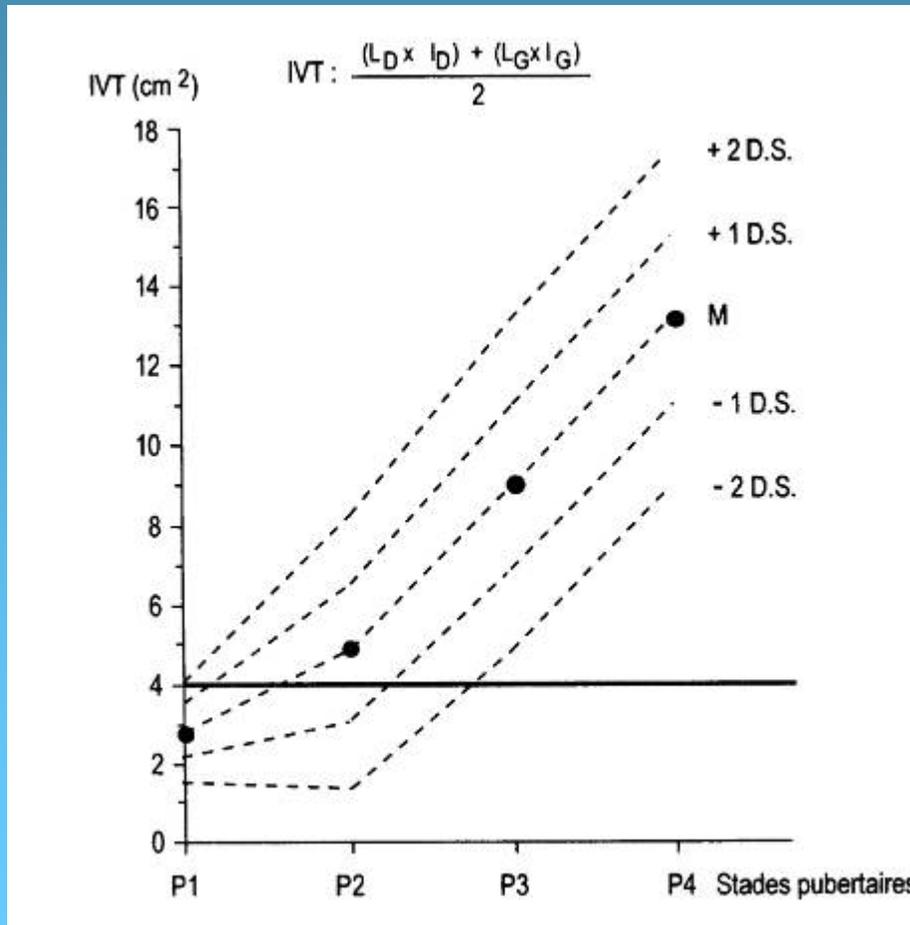
un volume testiculaire de 4 ml ou un diamètre testiculaire longitudinal $\geq 2,5$ cm et une légère augmentation progressive des plis et de la pigmentation du scrotum sont les premiers signes de la puberté

PUBERTÉ MASCULINE

Développement sexuel secondaire chez les garçons



CROISSANCE TESTICULAIRE



Index du
volume
testiculaire

Burr IM, Sizonenko PC, *Pediatr Res* 1970.

DÉVELOPPEMENT TESTICULAIRE:1

L'augmentation de la taille testiculaire observée pendant la prépuberté et la puberté résulte essentiellement du développement des tubes seminifères sous l'effet stimulant de la FSH. Le volume testiculaire augmente pendant toute la puberté jusqu'au stade P4 de Tanner quand un diamètre longitudinal de $5,0 \pm 0,5$ cm ou un volume de $17,6 \pm 4,0$ ml est atteint.

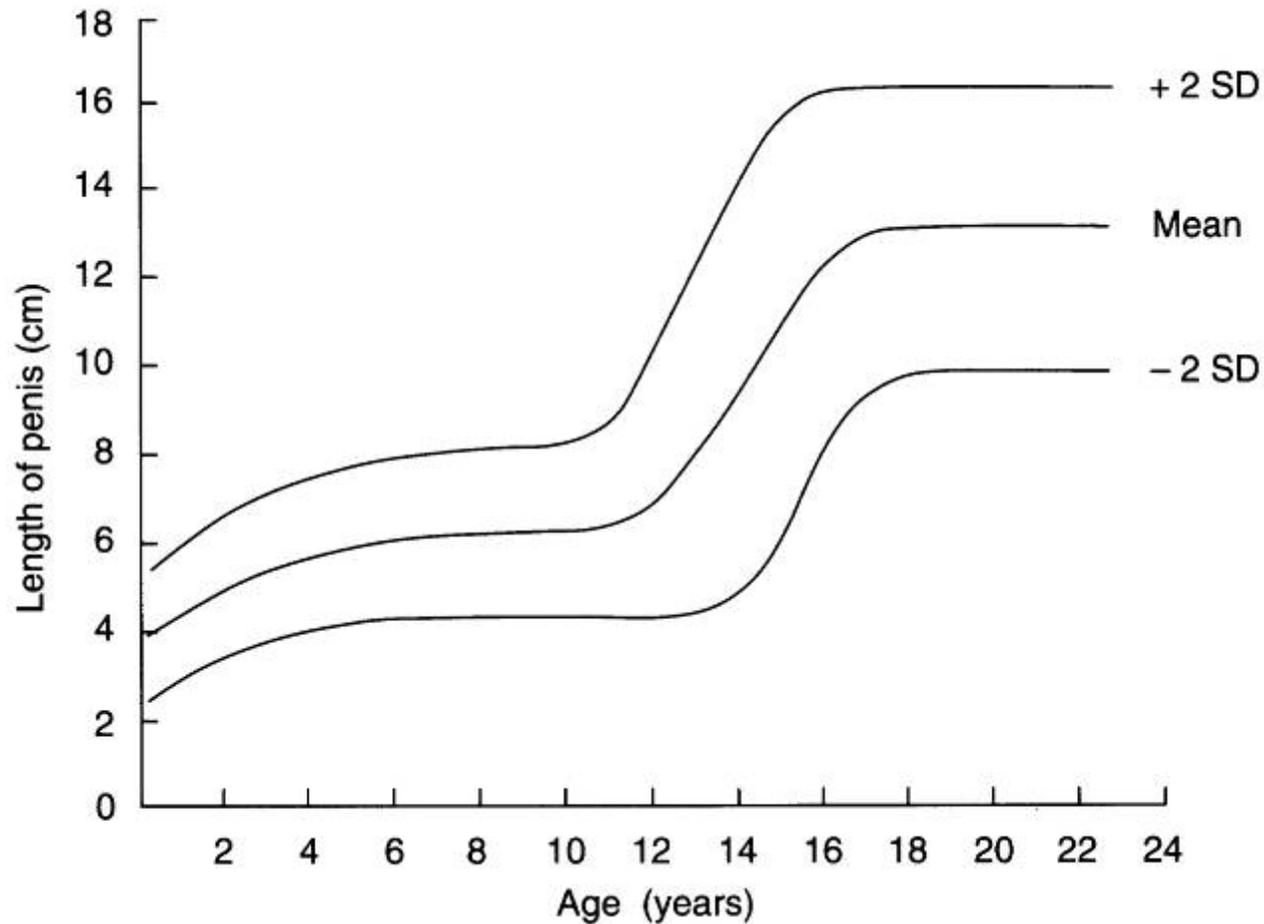
DÉVELOPPEMENT TESTICULAIRE:2

La sécrétion pulsatile de LH induit la différenciation des cellules interstitielles en cellules de Leydig sécrétant de la testostérone, qui, à son tour, exerce une action de rétro-contrôle négatif sur la sécrétion de LH. Pendant la puberté, la spermatogenèse est induite et soutenue par la FSH et par la testostérone sécrétée par les cellules de Leydig sous le contrôle de la LH.

DÉVELOPPEMENT TESTICULAIRE:3

Une augmentation significative de la testostérone plasmatique a lieu entre les stades P3 et P4 de Tanner. La dihydrotestostérone montre un pattern semblable à celui de la testostérone; le ratio dihydrotestostérone/testostérone diminue graduellement jusqu'à l'âge adulte (ratio d'environ 10%).

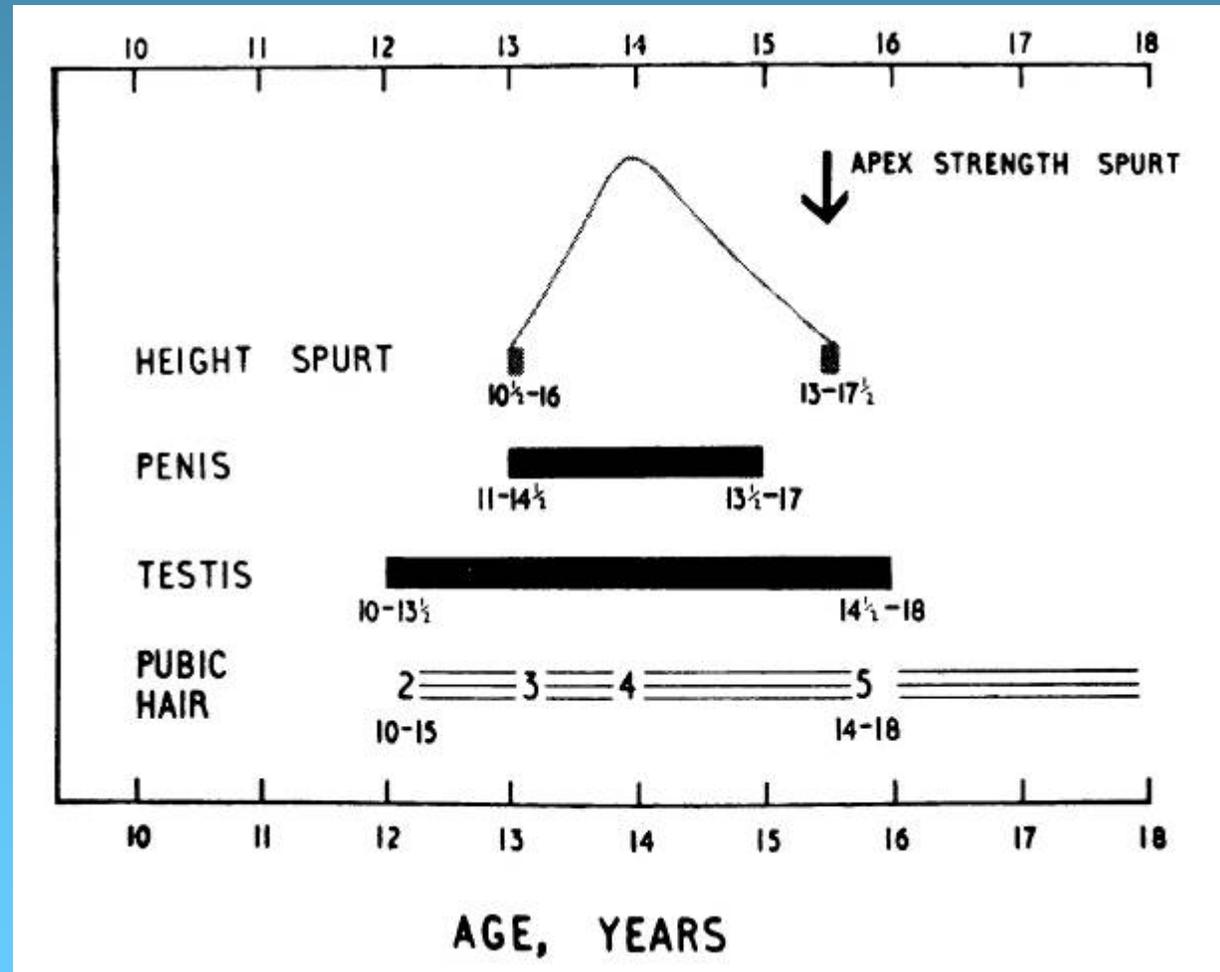
CROISSANCE DU PÉNIS



From Schonfeld WA. Am J Dis Child 1943.

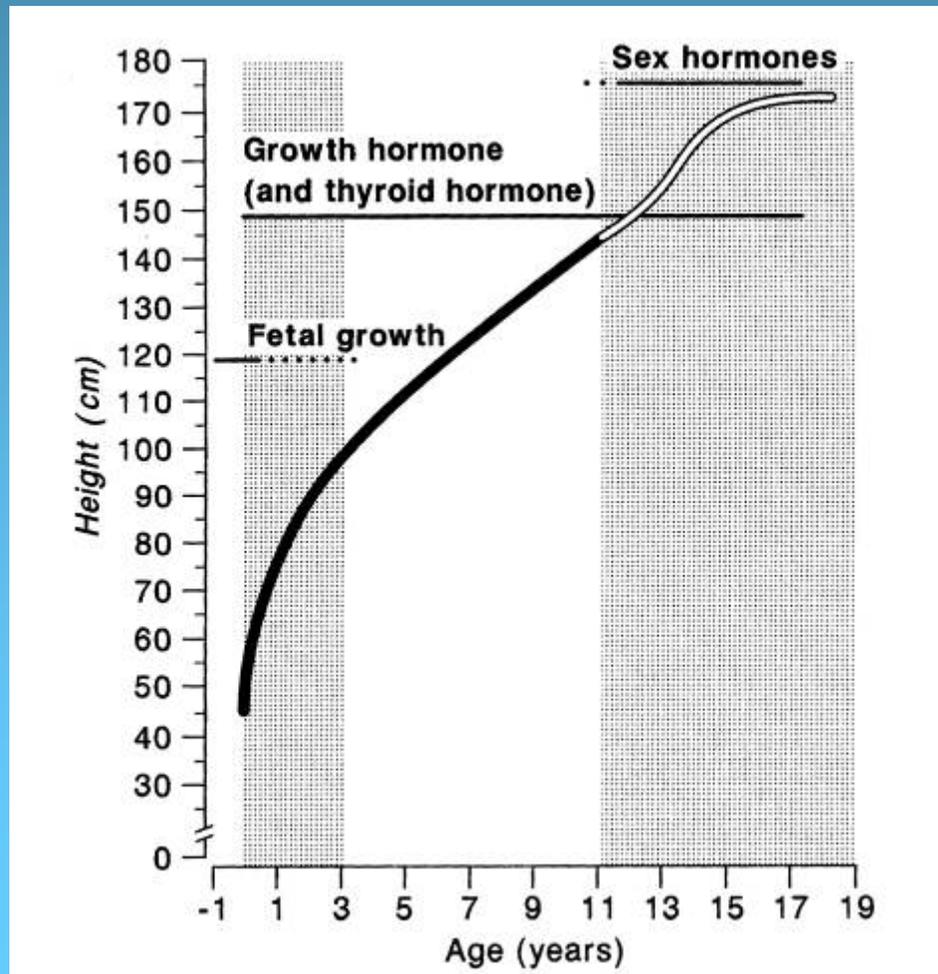
CARACTÈRES SEXUELS SECONDAIRES

Garçon



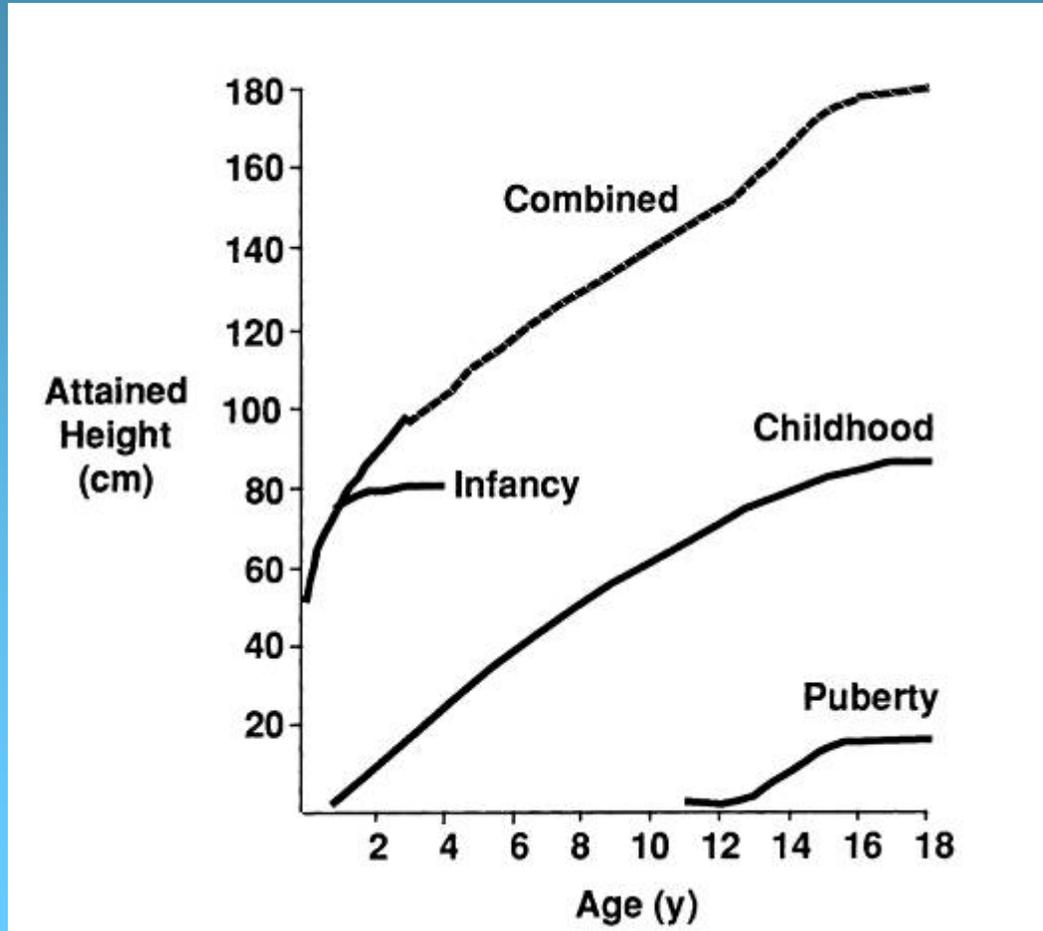
From Marshall WA, Tanner JM, ArchDis Child 1970.

PIC DE CROISSANCE PUBERTAIRE



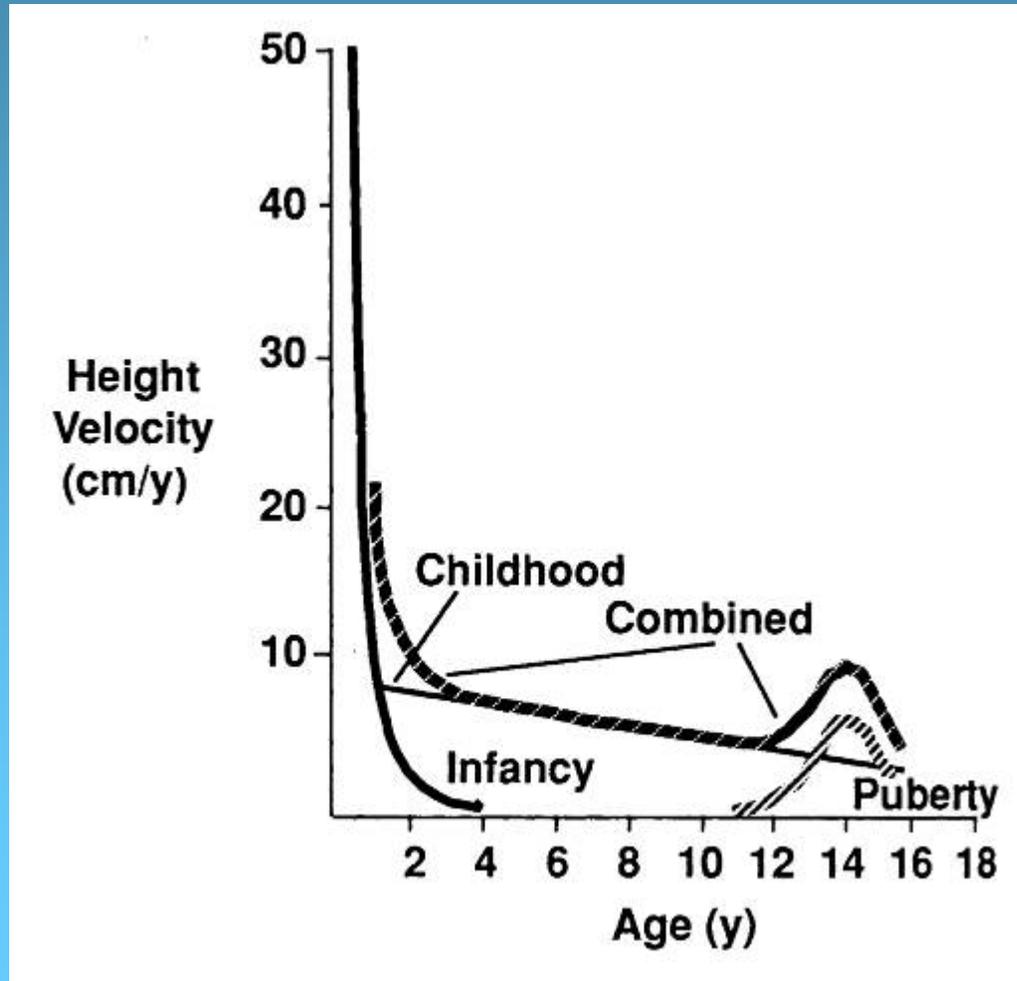
From Grumbach MM et al.
Williams Textbook of
Endocrinology 10th
edition.

PIC DE CROISSANCE PUBERTAIRE



From Grumbach MM et al.
Williams Textbook of
Endocrinology 10th
edition.

VITESSE DE CROISSANCE STATURALE



From Grumbach MM et al.
Williams Textbook of
Endocrinology 10th
edition.

ÂGE OSSEUX



La durée moyenne de la puberté est de 3-4 années; la taille finale, résultant de la fusion complète des épiphyses, est atteinte environ 2 ans après la ménarche.



PUBERTÉ PRÉCOCE / RETARD PUBERTAIRE

La puberté précoce se définit comme l'apparition des caractères sexuels secondaires avant l'âge de 8 ans chez la fille, et avant l'âge de 9 ans chez le garçon. Le retard pubertaire se définit par l'absence de caractères sexuels secondaires après l'âge de 13 ans chez la fille et de 14 ans chez le garçon (Europe).

ASPECTS CHRONOLOGIQUES

• FILLES

- accélération de la vitesse de croissance
- développement mammaire et de la pilosité pubienne
- pilosité axillaire
- ménarche

• GARÇONS

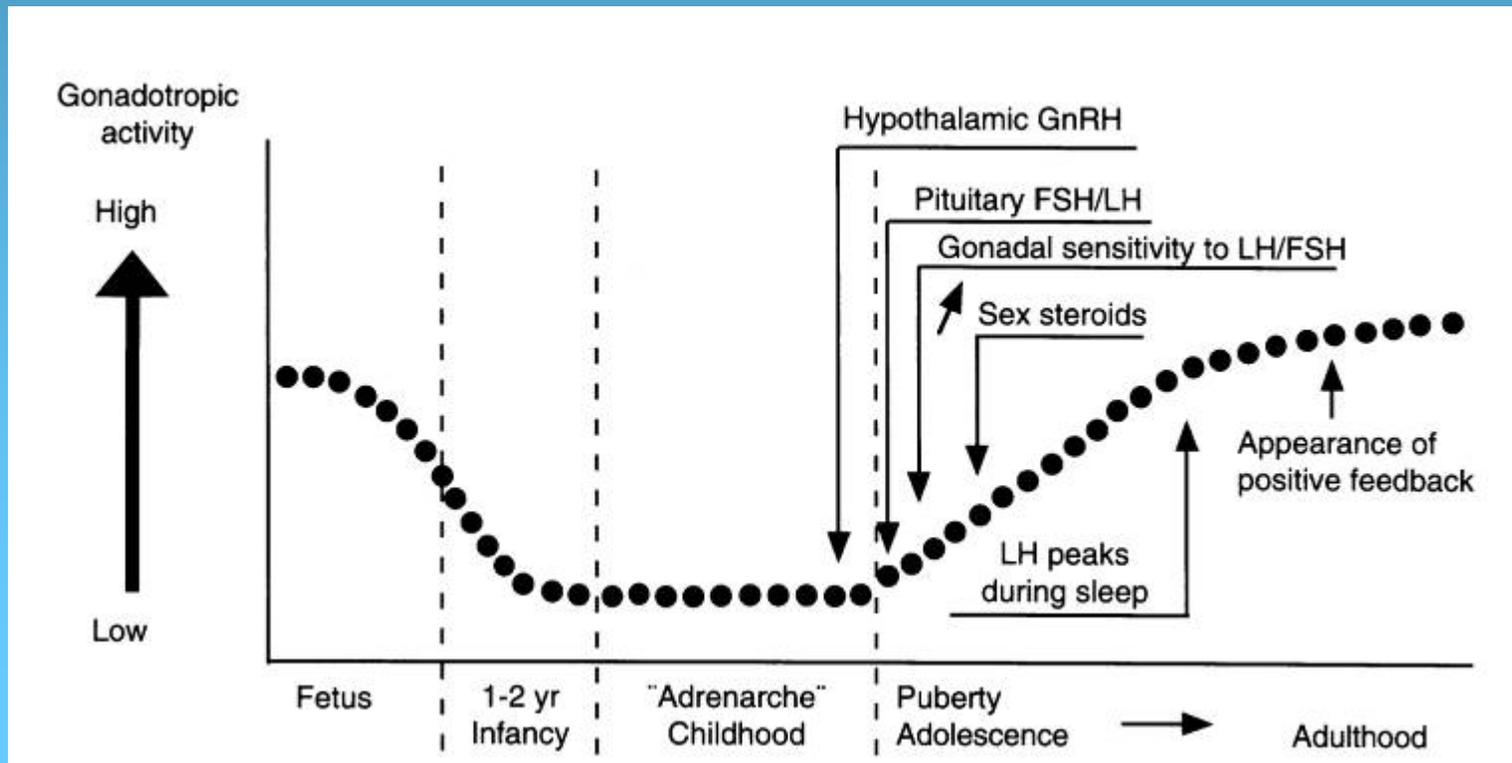
- augmentation du volume testiculaire
- croissance du pénis en longueur
- pilosité pubienne
- accélération de la vitesse de croissance
- pilosité axillaire
- changement de la voix (voix plus grave)

RÉSUMÉ

	FILLES	GARÇONS
Début de la puberté	10,9 ans (8,5-13,3)	11.2 ans (9,2-14,2)
Pic de croissance	12,2 ans	13,9 ans
Durée de la puberté	2-3 ans	3-5 ans
Ménarche/ Changement de la voix	12,9 ans (10-15)	14,6 ans (12-17)

PHYSIOLOGIE DE LA PUBERTÉ

Activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique



From Forest MG et al., 1973.

CHANGEMENTS HORMONAUX:

Gonadolibérine 1

Chez les enfants prépubertaires, on n'observe aucune réponse significative de la LH ou de la FSH à l'administration intraveineuse ou sous-cutanée de gonadolibérine (GnRH). Pendant l'adolescence, la réponse de la LH à la GnRH augmente progressivement dans les deux sexes. L'augmentation de la FSH est beaucoup moins marquée que celle de la LH. Le mécanisme de déclenchement primaire qui lance l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique à la puberté est encore hypothétique.

CHANGEMENTS HORMONAUX:

Gonadolibérine 2

Un des mécanismes neuroendocriniens importants qui détermine le début de la puberté est probablement une augmentation de la fréquence de la stimulation pulsatile de la GnRH sur l'hypophyse. Le processus n'est pas rapide mais se développe sur plusieurs années, comme démontré par des taux plasmatiques lentement ascendants de gonadotropines, de testostérone et d'estrogènes.

CHANGEMENTS HORMONAUX:

Gonadolibérine 3

1. Un des facteurs impliqués dans le déclenchement de la sécrétion de GnRH est le gène *GPR54*, qui encode un récepteur couplé à une protéine *G*.
2. Des mutations ont été trouvées dans des cas d'hypogonadisme hypogonadotrope.
3. Défaut de migration et/ou différenciation finale des neurones dans l'hypothalamus.
4. *GPR54* régule la libération de GnRH au niveau hypothalamique.

Seminara SB, et al. NEJM, 2003.

CHANGEMENTS HORMONAUX:

Gonadotropines 1

Le premier changement biologique démontrable de la puberté est l'apparition d'une libération pulsatile de LH pendant la période de sommeil. Pendant la puberté, la fréquence et l'amplitude de pics nocturnes de LH augmentent, bien que des pics soient également trouvés pendant la période de veille. À la fin de la puberté, la différence du type de sécrétion de LH entre la période de sommeil et de veille disparaît.

CHANGEMENTS HORMONAUX:

Gonadotropines 2

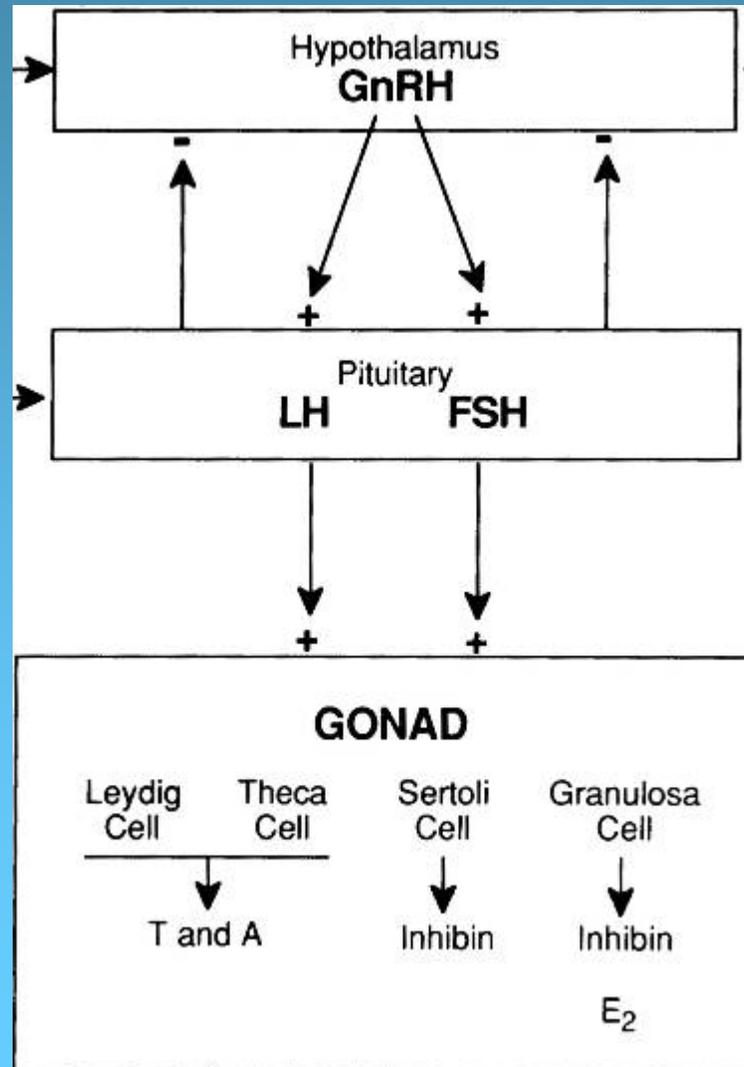
Chez les filles, les taux circulants de FSH augmentent progressivement de l'âge de 10 à 11 ans (stade P2), environ 1 an avant ceux de la LH. Ensuite, les gonadotropines continuent à augmenter pendant toute la puberté, mais on observe des fluctuations importantes en relation avec le cycle menstruel.

CHANGEMENTS HORMONAUX:

Gonadotropines 3

Chez les garçons, une augmentation significative de la FSH et de la LH plasmatiques est également trouvée dès le début de la puberté (stade P2), étroitement liée à l'augmentation rapide de la taille testiculaire caractéristique de cette étape pubertaire. On observe également une augmentation significative des gonadotropines pendant la période tardive de la puberté (stades P4 et P5).

AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-GONADIQUE

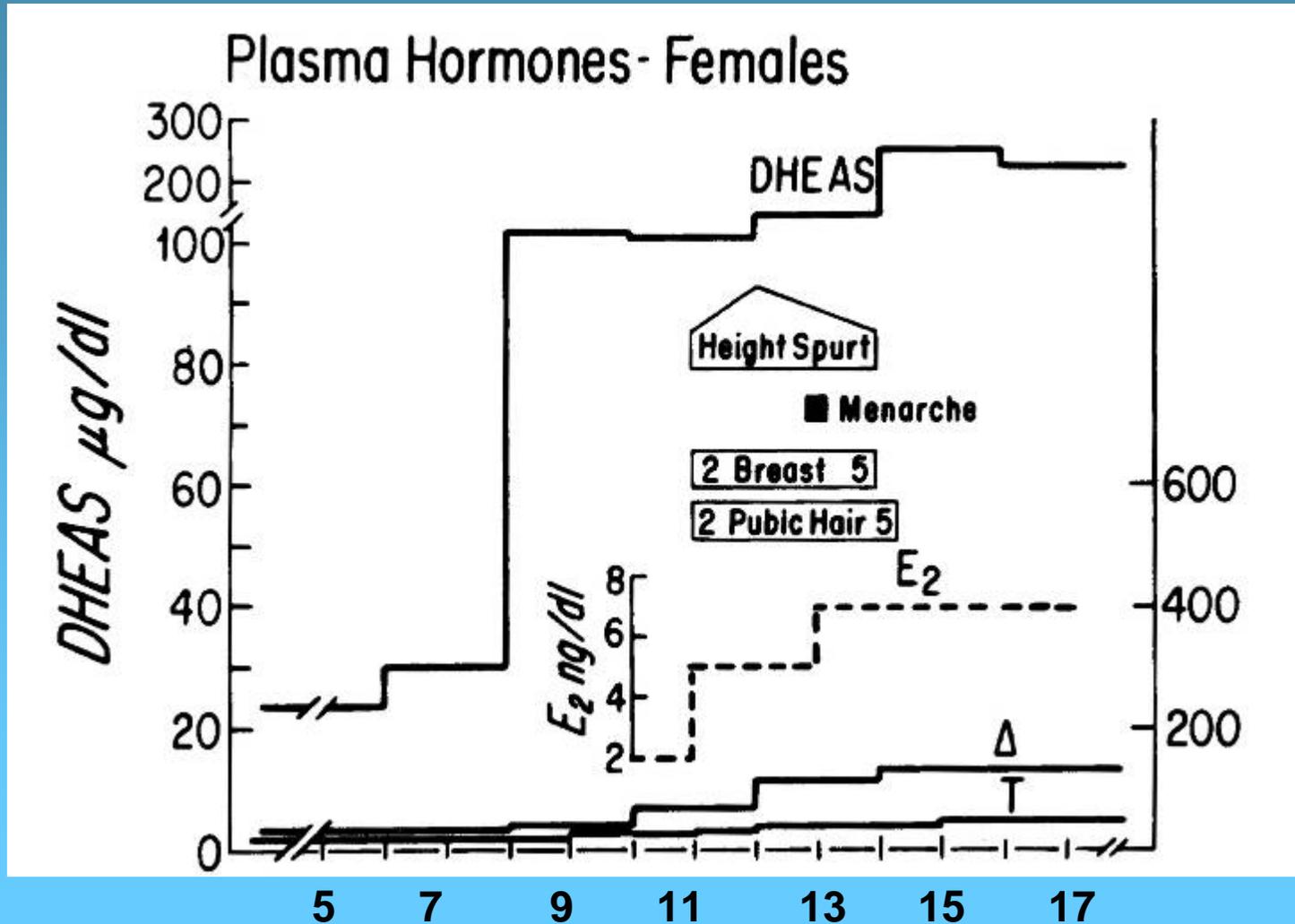


CHANGEMENTS HORMONAUX:

Stéroïdes surrénaliens 1

L'augmentation progressive de la production des androgènes surrénaliens qui commence avant le début de la puberté est appelée «adrénarche». Chez les filles, la sécrétion de déhydroépiandrostérone (DHEA) et de sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEAS) augmente à partir de l'âge de 6 à 7 ans ; 1 à 2 ans plus tard on enregistre une augmentation de la sécrétion d'androstènedione.

CHANGEMENTS HORMONAUX:

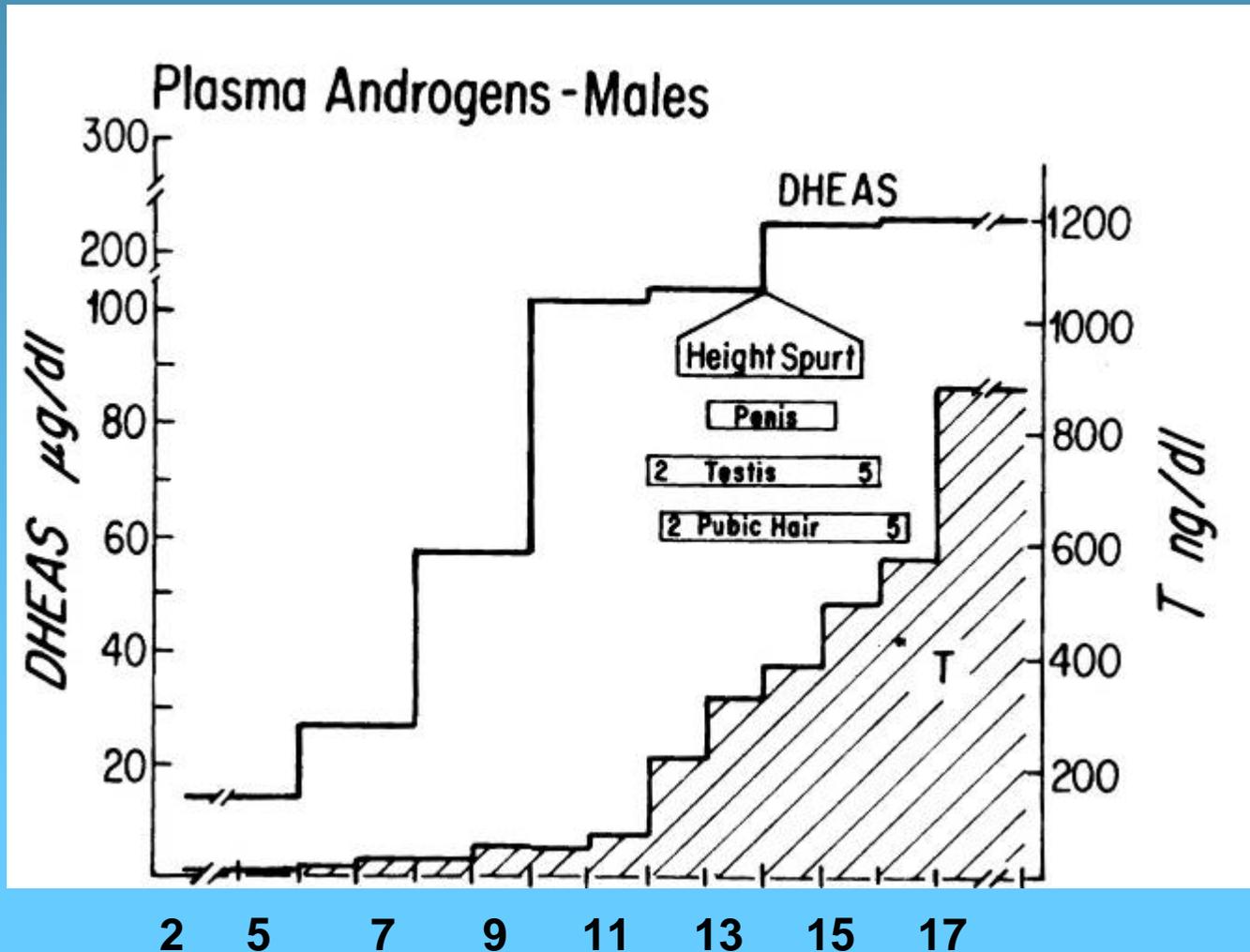


CHANGEMENTS HORMONAUX:

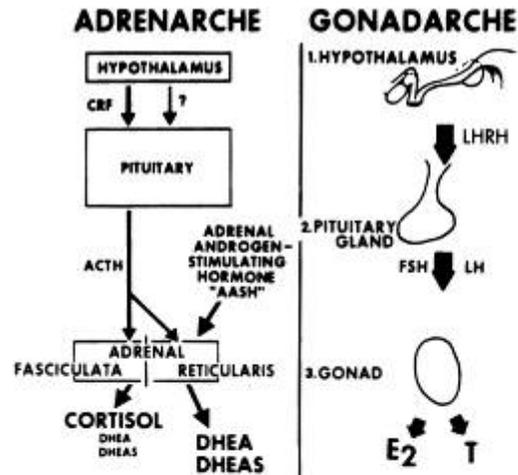
Stéroïdes surrénaliens 2

Chez les garçons, la DHEA et le DHEAS augmentent dès l'âge de 8 à 9 ans, suivi par une augmentation d'androstènedione 1 à 2 ans après. L'adrénarchie commence avant l'élévation de la sécrétion des gonadotropines. Les androgènes surrénaliens sont responsables de l'apparition de la pilosité axillaire et, en partie, de celle de la pilosité pubienne chez l'adolescent; cependant ils ne semblent pas jouer un rôle décisif dans le déclenchement de la puberté.

CHANGEMENTS HORMONAUX:



GONADARCHE-ADRÉNARCHE



PREMATURE ADRENARCHE	+	-
PRIMARY ADRENAL INSUFFICIENCY	-	+
IDIOPATHIC PRECOCIOUS PUBERTY (ONSET < 6 YRS)	-	+
IDIOPATHIC PRECOCIOUS PUBERTY (ONSET > 6 YRS)	+	+
SYNDROME GONADAL DYSGENESIS	+	-
ISOLATED GONADOTROPIN DEFICIENCY	+	-
CONSTITUTIONAL DELAYED ADOLESCENCE	-	-

From Grumbach MM et al. Williams Textbook of Endocrinology 10th edition. Modified from Sklar CA et al. JCEM 1980.

GH, IGF-I, INSULINE et PUBERTÉ

Il y a une évidence croissante que la GH joue un rôle dans le développement pubertaire. Chez des animaux expérimentaux, la GH semble stimuler directement la différenciation des cellules de la granulosa induite par la FSH, augmenter les taux ovariens d'IGF-I, et amplifier la réponse ovarienne aux gonadotropines.

GH, IGF-I, INSULINE et PUBERTÉ

L'IGF-I augmente l'effet des gonadotropines sur les cellules de la granulosa, et le GH semble agir synergiquement en facilitant la maturation ovarienne après la ménarche. Il s'avère également que la production ou l'accumulation locale de GH et d'IGF-I exerce un contrôle paracrine intraovarien sur la stéroïdogénèse.

GH, IGF-I, INSULINE et PUBERTÉ

La puberté chez les patients présentant un déficit isolé en GH est souvent retardée, la fonction des cellules de Leydig est diminuée, et la réponse aux gonadotropines chorioniques est réduite. L'administration de GH peut rétablir la réponse testiculaire à la LH et la stéroïdogénèse au niveau des cellules de Leydig.

GH, IGF-I, INSULINE et PUBERTÉ

Les taux de facteur de libération de l'hormone de croissance (GRF) et la sécrétion de GH augmentent considérablement pendant la puberté, principalement la nuit. L'amplitude des pics de GH augmente au début de la puberté. L'IGF-I est un modulateur important de croissance pendant l'enfance et l'adolescence. Les androgènes surrénaliens semblent n'avoir aucun rôle physiologique dans la croissance normale.

GH, IGF-I, INSULINE et PUBERTÉ

Le pic de croissance pubertaire résulte principalement de l'effet synergétique des stéroïdes sexuels, hormone de croissance, et production d'IGF-I, qui augmentent d'une façon significative lors de l'accélération pubertaire de croissance.

GH, IGF-I, INSULINE, LEPTINE et PUBERTÉ

L'insuline est également importante pour la croissance normale. Les taux d'insuline plasmatique augmentent pendant toute l'enfance, mais l'élévation est particulièrement prononcée pendant la puberté avec une corrélation fortement positive à l'égard de l'IGF-I.

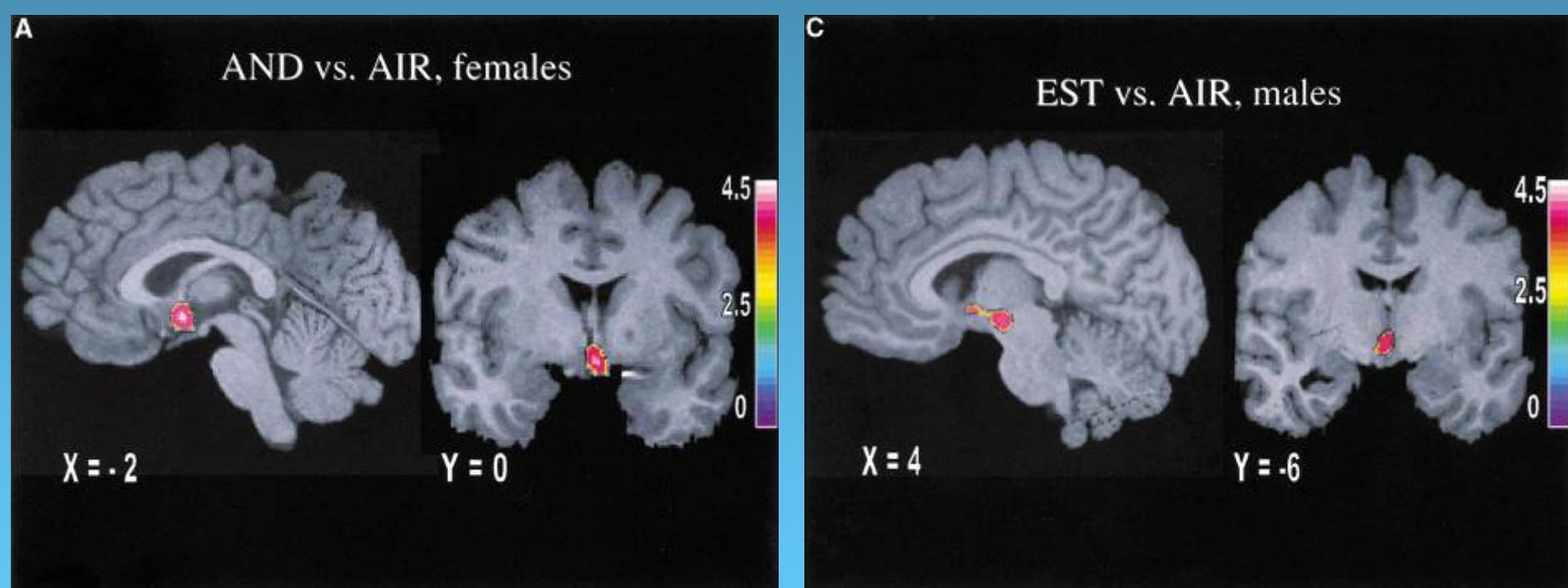
LEPTINE et PUBERTÉ

- Hormone peptidique
- Régule la prise alimentaire et la dépense énergétique au niveau hypothalamique (facteur de satiété)
- Exprimée principalement au niveau des adipocytes
- Réglée par le poids corporel et la nutrition
- Impliquée dans le contrôle de la sécrétion de GnRH
- Facteur permissif de la puberté (48 kg)
- Interagit avec l'insuline, l'IGF1, la GH et les glucocorticoïdes

PUBERTÉ ET CERVEAU

- Les neurones à GABA inhibent la libération prépubertaire de GnRH
- Accélération de la puberté après blocage pharmacologique des récepteurs GABA A (singes)
- Le GABA inhibe les systèmes neuronaux excitateurs reliés par des synapses aux neurones de la GnRH

PUBERTÉ ET CERVEAU



Neuron 2002