

## Physiologie : Initiation de la puberté

### Investigateur Principal

**Dr Nicolas de Roux**, Laboratoire de Biochimie Hormonale. INSERM U676. Hôpital Robert Debré. Paris.

L'absence d'initiation de la puberté est une maladie complexe souvent révélée à l'adolescence devant l'absence de développement pubertaire après 13 ans chez la fille et 14 ans chez le garçon. Cette pathologie est souvent familiale avec des modes de transmission divers. Elle peut être isolée et révéler un défaut fonctionnel de l'activation de l'axe gonadotrope ou bien syndromique et dans ce cas révéler un défaut de développement de cet axe. Dans les formes isolées, l'absence de puberté est souvent le symptôme justifiant la première consultation alors que dans les formes syndromiques, l'impubérisme est souvent en retrait. Ces dernières années, la génétique humaine des maladies de l'initiation de la puberté a permis des progrès considérables dans la compréhension de la physiopathologie de l'impubérisme isolé mais également de la physiologie de l'axe gonadotrope. Néanmoins, ces découvertes concernent un peu petit nombre de patients, la majorité des déficits gonadotropes isolés restant inexplicables.

### • Objectif

Continuer la caractérisation des anomalies génétiques responsables d'impubérisme. Deux stratégies sont poursuivies. Poursuivre le catalogue des gènes connus du déficit gonadotrope isolé pour déterminer la fréquence des anomalies, les relations génotypes-phénotypes et notamment leurs conséquences à long terme chez l'adulte. Entreprendre la caractérisation des nouveaux gènes dans des familles informatives. Ce travail combine une approche de génétique moléculaire systématique intégrée dans l'activité hospitalière du laboratoire de Biochimie Hormonale de l'hôpital Robert Debré et une approche de recherche fondamentale au sein de l'unité 676. Nous nous intéressons plus précisément aux formes isolées et aux formes syndromiques rares combinant un phénotype neurologique au phénotype neuroendocrinien. Le recrutement est national et international.

### • Conclusion

Le déterminisme de l'âge de l'initiation de la puberté reste une énigme. La physiologie humaine de l'axe hypothalamo-hypophysaire est complexe et difficile d'accès et les modèles animaux ne sont pas toujours contributifs. L'approche par génétique humaine que nous avons entreprise depuis plusieurs années a permis des avancées majeures. Nous poursuivons cette stratégie afin de mieux comprendre la physiopathologie de ces maladies. L'impubérisme est une maladie diagnostiquée durant l'enfance ou l'adolescence, nécessitant un traitement chronique de l'hypogonadisme et une prise en charge spécifique de l'infertilité. Ce travail apportera des informations nouvelles sur les conséquences à long terme des traitements. Ce projet devrait permettre de définir de nouvelles cibles thérapeutiques.