

RÉGULATION ET DÉRÉGULATION DE L'ÂGE PUBERTAIRE : populations à risque ?

A.S. PARENT (1), F. DOMINÉ (1), C. CHARLIER (2), M.C. LEBRETHON (1), J-P. BOURGUIGNON (1)

RÉSUMÉ : La majorité des causes de puberté précoce restent encore à élucider, comme l'indique la prédominance des formes idiopathiques. Dans ces conditions pathologiques, la précocité de l'installation de la puberté résulte d'une prédisposition génétique (le facteur classiquement considéré comme le plus important) ou de facteurs environnementaux ou de l'interaction entre les deux. Ces interactions environnementales pourraient survenir tôt dans la vie et être à l'origine d'altérations précoces de mécanismes physiologiques ou physiopathologiques qui sont programmés durant la vie foetale ou postnatale. L'incidence élevée de puberté précoce parmi les enfants étrangers migrant en Belgique et la détection de perturbateurs endocriniens dans leur sérum nous permet d'illustrer cette hypothèse physiopathologique. Par ailleurs, les modifications de distribution des percentiles d'âge à différents stades de maturation pubertaire rapportées récemment en Flandre et aux USA pourraient contribuer à une augmentation de la proportion de pubertés précoces dans nos pays et à l'apparition de nouvelles populations à risque. Les interactions entre facteurs génétiques et environnementaux pourraient être à l'origine d'un spectre d'anomalies diverses à différents moments de la vie qui peuvent influencer d'autres événements que la puberté. Elles associent des altérations de la croissance intra-utérines, des perturbations de la puberté et de la reproduction ainsi que des désordres métaboliques et des cancers des tissus hormono-dépendants.

MOTS-CLÉS : Puberté précoce - Programmation - Perturbateurs endocriniens

INTRODUCTION

La puberté résulte du réveil d'une machinerie neuroendocrinienne complexe dont le "primum movens" reste encore à découvrir. L'hypothalamus intègre une série de signaux périphériques et centraux qui mènent à la réactivation de la sécrétion pulsatile de la gonadotropin-releasing hormone (GnRH). La GnRH stimule à son tour la libération hypophysaire de la "luteinizing hormone" (LH) et de la "follicle stimulating hormone" (FSH).

La distribution de l'âge d'installation de la puberté au sein de la population correspond à une courbe Gaussienne (Fig. 1A). Dans ce cadre, la puberté précoce a été définie comme la survenue d'un développement mammaire (stade B2 de Tanner) avant l'âge de 8 ans chez la fille et la survenue d'un développement testiculaire (stade G2 de Tanner) avant l'âge de 9 ans chez le garçon

REGULATION AND DYSREGULATION OF PUBERTY : POPULATIONS AT RISK?

SUMMARY : Etiologies of precocious puberty remains to be elucidated as suggested by the predominance of idiopathic forms. In those pathological conditions, precocious puberty results from genetic or environmental factors or interactions between both. Those environmental interactions could take place early in life and induce pathophysiological mechanisms programmed during foetal or early postnatal life. The high incidence of precocious puberty among adopted children illustrates that hypothesis. Changes of distribution of puberty stages were recently reported in Belgium and in the USA and could contribute to an increase of precocious puberty in these countries. Interactions between genetic and environmental factors could induce diverse abnormalities at different times in life. They include in utero growth deteriorations, puberty and reproduction disturbances, metabolic disorders and hormone-sensitive cancers.

KEYWORDS : Precocious puberty - Programming - Endocrine disrupters

(1). L'activation du développement sexuel correspond à un "continuum" et, une certaine proportion de la population présentera une puberté avancée (2), qui ne sera pas traitée, mais dont les conséquences psychologiques devront être prises en compte. Bien que la puberté soit définie par ces caractéristiques physiques et biologiques précises, elle doit être intégrée aux changements de fonctionnements psychologiques et sociaux auxquels l'adolescent est exposé. De fait, des études récentes ont rapporté une proportion plus élevée de comportements à risque et de pensées suicidaires chez les enfants, en particulier les enfants adoptés, qui ont présenté une puberté

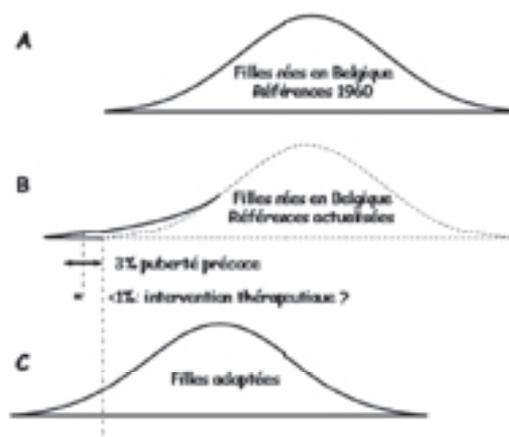


Figure 1: Représentation schématique de la distribution de l'âge d'installation de la puberté (stade de Tanner B2) dans différentes conditions.

A : références pour la population belge dans les années 1960;

B : références pour la population belge dans les années 2000;

C : cohorte des enfants de l'adoption internationale

(1) Unité de Neuroendocrinologie du développement, CNCM, ULg et Service de Pédiatrie Ambulatoire, Endocrinologie, Diabétologie pédiatrique et médecine de l'adolescent, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Service de Toxicologie clinique et médico-légale, CHU Sart Tilman, Liège.

précoce (3, 4). L'évolution séculaire de la maturation sexuelle a conduit à une discordance entre une maturation physique relativement précoce et une maturation psychosociale relativement tardive (5).

Les causes de pubertés précoces restent obscures comme l'indiquent la prépondérance des formes idiopathiques (1, 6) et la fréquence beaucoup plus élevée et inexpliquée de cette situation chez les filles par rapport aux garçons. Les conditions environnementales de la vie précoce semblent être un déterminant important de nombreux phénomènes physiologiques et pathologiques (7). Ainsi, un faible poids de naissance est associé à une augmentation du risque de maladie coronarienne, d'hypertension et de diabète de type 2 (8). Chez le garçon, le syndrome de dysgénésie testiculaire, introduit par Skakkebaeck et al., associe une fréquence accrue d'hypospades et de cryptorchidie, une diminution de la fertilité et des cancers du testicule (9). Par ailleurs, le contrôle hypothalamique de l'ovulation est particulièrement sensible aux stéroïdes sexuels pendant la période périnatale, critique pour la programmation de la reproduction (10). Parmi ces phénomènes, la puberté occupe donc une place privilégiée puisqu'elle mène directement à la reproduction qui conditionne la survie de l'espèce (11). La survenue d'une puberté précoce chez les enfants adoptés d'origine étrangère nous permet d'illustrer l'hypothèse d'un désordre de programmation survenant tôt dans la vie. Nous aborderons aussi l'évolution de l'âge de la puberté au sein de la population belge, des observations qui pourraient également indiquer qu'au-delà de sous-groupes spécifiques, la population générale est à risque de puberté plus avancée que par le passé.

PUBERTÉ PRÉCOCE CHEZ LES ENFANTS ADOPTÉS D'ORIGINE ÉTRANGÈRE

Ces dix dernières années, une nouvelle forme de précocité sexuelle a été décrite chez les enfants adoptés d'origine étrangère arrivant en Europe (12). Globalement, l'âge moyen de la puberté chez ces enfants est avancé et dès lors on observe également une augmentation de l'incidence de puberté précoce au sein de cette population (Fig. 1C). La diversité des pays d'origine de ces enfants ne cadre pas avec un facteur de type ethnique. D'ailleurs, l'âge moyen de la ménarche est avancé par rapport à l'âge moyen dans le pays d'origine aussi bien que dans le pays d'accueil (Fig. 2). En plus des études de cohortes concernant l'ensemble des enfants adoptés, des données ont montré la fréquence

anormalement élevée de développement sexuel précoce chez ces enfants comparés à la totalité des enfants vus pour puberté précoce au Danemark (13) et en Belgique (14). Ainsi, parmi les 145 patients vus en Belgique pour puberté précoce entre 1987 et 1997, 28% étaient des enfants migrants d'origine étrangère, ce qui correspond à une incidence 80 fois plus élevée chez ces enfants que chez les enfants belges. Ces enfants avaient différentes origines ethniques. Ils arrivaient en Belgique pour adoption ou accompagnaient leurs parents et ne présentaient pas tous d'histoire de privation antérieure, au vu de leur poids et taille à l'arrivée.

Ces enfants adoptés présentant une puberté précoce pourraient illustrer les possibles désordres de programmation à l'origine de la précocité sexuelle. Il existe probablement une fenêtre d'âge critique pour la survenue de ces désordres de programmation comme l'indique la fréquence plus élevée de pubertés précoces chez les filles indiennes qui migrent entre l'âge de 3 et 6 ans que chez celles qui migrent avant l'âge de 2 ans en Suède (15). Proos (15) a en effet montré que la puberté survenait plus précocement chez les enfants qui avaient migré tardivement et qui avaient présenté un rattrapage staturo-pondéral plus rapide.

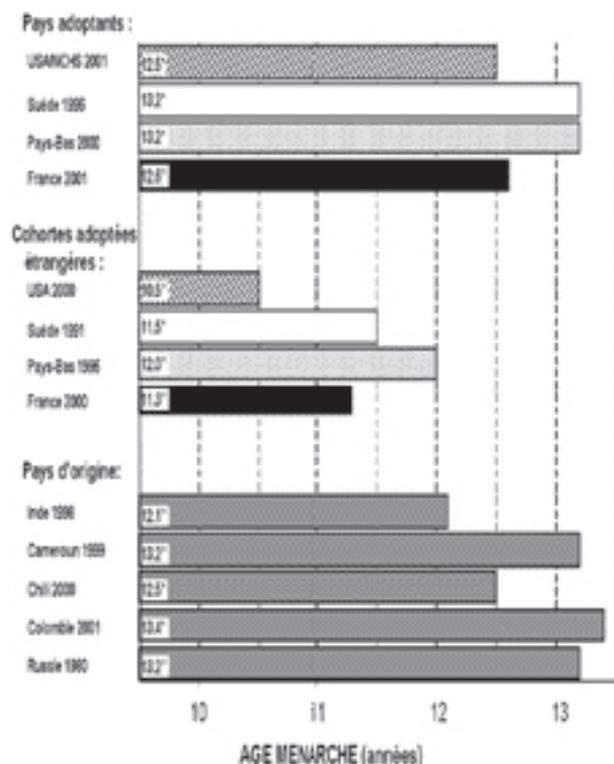


Figure 2 : Age de la ménarche (" : moyenne ou * : médiane) au sein des cohortes de filles adoptées étrangères comparé à l'âge dans les pays d'accueil et les pays d'origine.

Des négligences ou abus précoces conduisent à des anomalies de développement de certaines régions du système nerveux central, en particulier de la région amygdalienne (16). Or, on sait qu'un pourcentage élevé des enfants de l'adoption internationale sont soumis à de tels stress. Parmi les circuits neuronaux potentiellement impliqués dans cette réponse au stress, le "corticotropin-releasing factor" (CRF) et l'interleukine-1 pourraient jouer un rôle particulièrement important (17) et le retrait de ces enfants à un environnement stressant pourrait promouvoir leur maturation sexuelle.

Une incidence augmentée de retard de croissance intra-utérin chez les enfants adoptés arrivant en Europe ou aux Etats-Unis est suggérée par une étude suédoise rapportant un poids de naissance inférieur à 2,5 kg chez 80% des enfants adoptés dont on connaît le poids de naissance (18). Malheureusement, les données concernant le poids de naissance et les facteurs de risque de retard de croissance manquent dans la majorité des études. Il a été rapporté récemment que, indépendamment des contextes d'adoption internationale ou de migration, le retard de croissance intra-utérin, peut être associé à une puberté précoce et des désordres de l'ovulation (19).

Le rôle d'une malnutrition précoce et d'un rattrapage staturo-pondéral dans le développement d'une puberté précoce a été suggéré chez les enfants adoptés. L'augmentation de la leptine et de "l'insulin-like growth factor" qui accompagne ce rattrapage pourrait jouer un rôle promoteur de la maturation hypothalamique. De plus, on observe une accélération de la maturation de la sécrétion de GnRH après une réalimentation normale suivant une malnutrition (20) chez le rat. On sait également que la nutrition implique une série de facteurs capables d'influencer le développement cérébral. Ainsi, la leptine influence le développement de circuits neuronaux se projetant depuis l'hypothalamus et un traitement néonatal par la leptine est capable d'inverser les conséquences délétères d'une malnutrition foetale chez le rongeur (21). Bien que l'impact de la malnutrition sur la maturation sexuelle puisse être crucial chez certains enfants adoptés, on observe également une puberté précoce chez une proportion d'enfants qui ne présentent pas de retard staturo-pondéral à l'arrivée dans le pays d'accueil, ce qui suggère le rôle d'autres facteurs environnementaux.

Parallèlement au rôle physiologique des stéroïdes sexuels dans le contrôle hypothalamique de la maturation sexuelle, le rôle des perturbateurs endocriniens ou EDC (endocrine disrupters) a été suggéré par la détection de

DDT dans le sérum d'enfants adoptés présentant une puberté précoce. Les perturbateurs endocriniens sont des substances de synthèse largement répandues dans l'environnement. Ils sont capables d'influencer les systèmes endocriniens de façon délétère et sont impliqués dans les désordres de différenciation sexuelle et l'altération des fonctions de reproduction lorsque leur structure s'apparente à celle des stéroïdes sexuels. Les substances oestrogène-mimétiques peuvent directement stimuler les tissus cibles et ainsi causer une puberté "périphérique" en plus de leur action centrale inhibitrice et/ou stimulante. Décrite chez le rongeur, l'apparition d'une puberté précoce sous l'effet des perturbateurs endocriniens n'est pas formellement démontrée chez l'Homme. Une analyse détaillée des données belges a révélé, d'une part, que bon nombre de fillettes concernées n'étaient, à leur arrivée en Europe, ni en retard de taille, ni en retard de poids, et, d'autre part, que ces pubertés précoces concernaient aussi bien des enfants non adoptés, c'est-à-dire ayant migré vers l'Occident avec leur famille, et pour lesquels on peut penser que les habitudes alimentaires ont été moins modifiées. Grâce au support du "Belgian Study Group for Pediatric Endocrinology", nous avons étudié un groupe de 41 fillettes ayant développé une puberté précoce, composé de 15 enfants belges, 11 enfants étrangers venus en Belgique avec leur famille immigrante («étrangers non adoptés») et 15 enfants étrangers adoptés. Alors que 6 cas de puberté précoce étaient d'origine organique dans le groupe des enfants belges, il n'y en avait aucun dans les 2 autres groupes où l'étiologie était toujours idiopathique. Le screening de 8 pesticides organochlorés dans le sérum de patients migrant présentant une puberté précoce a mis en évidence la présence de 1,1-dichloro-2,2-bis(4-chlorophenyl) éthylène (p,p'-DDE), un métabolite à longue rémanence du DDT, alors qu'il était indétectable chez les enfants avec puberté précoce d'origine belge. Le DDT est un pesticide à action oestrogénique dont l'usage est interdit aux Etats-Unis et en Europe alors qu'il est encore largement utilisé dans d'autres régions du monde. La comparaison des concentrations sanguines moyennes de p,p'-DDE dans les 3 groupes de sujets révèle la présence du pesticide à des valeurs 10 fois supérieures aux limites de détection chez la majorité des enfants immigrés alors qu'il était indétectable chez 12 des 15 fillettes belges (14). Une contamination dans le pays d'origine est suggérée par la relation positive entre les concentrations de p,p'-DDE et l'âge à l'immigration et la relation négative entre ces concentrations et le temps écoulé depuis l'immigration. L'influence du p,p'-DDE dans le

développement d'une puberté précoce pourrait être déduite de l'hypothèse émise par Kulin et al. (22) et Mauras et al. (23) en 1976 et 1991. Les xénoestrogènes, dont l'usage reste intensif dans leur pays, pourraient induire une maturation hypothalamique alors qu'ils exerceraient un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypophyse. Ce rétro-contrôle, connu pour être puissant chez l'enfant prépubère, préviendrait les manifestations hypophysio-gonadiques de la maturation sexuelle. La migration interromprait l'exposition aux perturbateurs et la puberté résulterait d'une suppression du rétro-contrôle négatif et de la maturation hypothalamique accélérée (24, 6). Ceci a été vérifié dans notre laboratoire chez le rat où une exposition précoce au DDT entraîne une accélération de la sécrétion hypothalamique de GnRH et une installation précoce de la puberté (10).

EVOLUTION DE L'ÂGE AU DÉVELOPPEMENT DE LA PUBERTÉ : DE NOUVELLES POPULATIONS À RISQUES ?

Des données récentes portant sur 17.000 enfants belges et visant à actualiser les données de développement pubertaire (25) semblent indiquer une modification de la distribution de l'âge d'installation de la puberté comparé aux données classiques de Tanner avec une distribution asymétrique vers des âges plus précoces pour les stades initiaux (stade B2 de Tanner pour les filles et G2 pour les garçons) et les âges plus tardifs pour les stades terminaux de la puberté (stade B5 de Tanner pour les filles et G5 pour les garçons) (25). Cette modification de distribution pourrait être à l'origine d'une augmentation de la proportion d'enfants présentant une puberté précoce ou tardive (Fig. 1B).

Aux Etats-Unis, il semble que l'âge de la ménarche se soit stabilisé alors que l'âge moyen de B2 pourrait avoir diminué comme le rapporte une publication de l'Académie américaine de Pédiatrie concernant 17.000 filles américaines avec un âge moyen à B2 de 10 ans chez les filles blanches et de 8,9 ans chez les afro-américaines (26). Ces données, confirmées par d'autres études (5), ont conduit les pédiatres à s'interroger sur le rôle de l'augmentation séculaire de la prévalence de l'obésité qui accompagne ces modifications de la maturation sexuelle. De fait, l'obésité s'accompagne de modifications endocriniennes qui pourraient favoriser la maturation sexuelle. La leptine, l'insuline et de nombreux peptides régulateurs de l'appétit sont impliqués dans la régulation de la sécrétion de GnRH. De plus, les disrupteurs endocriniens sont des substances hautement lipophiles et les adipocytes

pourraient donc constituer un réservoir pour ces xénoestrogènes. Enfin, l'adiposité augmentée peut constituer un biais dans l'évaluation de la maturation pubertaire et conduire à une surestimation du développement mammaire.

CONCLUSION

Les variations de l'âge au développement de la puberté sont expliquées à 70-80% par des facteurs génétiques (27). Des gènes codant pour une série de facteurs de transcription régulent l'installation de réseaux neuro-gliaux qui contrôleront la sécrétion hypothalamique de GnRH. Ces connections sont hautement plastiques et peuvent être remodelées par des facteurs périphériques et environnementaux qui entraînent des modifications de la programmation maturationnelle. Parmi ces facteurs capables de modifier l'organisation fonctionnelle et structurelle du cerveau dès le plus jeune âge, on rapporte les hormones du contrôle de l'appétit, les stéroïdes sexuels et les hormones thyroïdiennes. On sait également que le contexte psycho-affectif est capable de modeler le cerveau immature (16).

Le risque de puberté précoce est déterminé par un ensemble de facteurs génétiques et environnementaux étroitement intriqués. Les modifications de mode de vie survenues au cours des dernières années ont probablement participé à l'apparition de nouvelles populations à risque. Ces événements environnementaux pourraient survenir tôt dans la vie et entraîner des modifications de programmation et des altérations précoces du développement. Ces altérations de la programmation sont illustrées par le cas des filles exposées *in utero* au diethylstilbestrol, le premier perturbateur endocrinien décrit, et qui présentèrent des anomalies du tractus génital, une infertilité et une fréquence accrue de cancers vaginaux (28). De nombreuses publications ont également rapporté l'association entre la croissance intra-utérine, la différenciation sexuelle, la maturation sexuelle, la fertilité, les désordres métaboliques, l'obésité et le risque de cancer. Une entité semblable au syndrome de dysgénésie testiculaire chez le garçon pourrait être décrite chez la fille avec un retard de croissance intra-utérin, une puberté précoce, une hyperandrogénie, des dysfonctions ovulatoires, des désordres métaboliques et une fréquence accrue de cancers des tissus hormono-sensibles. Ces entités cliniques sont donc sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux incluant notamment le stress, la nutrition et les perturbateurs endocriniens. La puberté pourrait être un événement "sentinelle" des effets envi-

ronnementaux sur la maturation sexuelle; effets qui pourraient entraîner des perturbations sévères plus tard dans la vie.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé en collaboration avec le "Belgian Study Group for Paediatric Endocrinology". A. S. Parent est chargé de recherche au Fonds National de la Recherche Scientifique.

BIBLIOGRAPHIE

- Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG.— Sexual precocity : sex, incidence and aetiology. *Arch Dis Child*, 1994, **70**, 116-118.
- Lebrethon MC, Bourguignon JP.— Management of central isosexual precocity : diagnosis, treatment, outcome. *Current Opinion in Pediatrics*, 2000, **12**, 394-399.
- Berg-Kelly K, Eriksson J.— Adaptation of adopted foreign children at mid-adolescence as indicated by aspects of health and risk taking—a population study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 1997, **6**, 199-206.
- Michaud PA, Suris JC, Deppen A.— Gender-related psychological and behavioural correlates of pubertal timing in a national sample of Swiss adolescents. *Mol Cell Endocrinol*, 2006, **254**, 172-178.
- Gluckman PD, Hanson MA.— Evolution, development and timing of puberty. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2006, **17**, 7-12.
- Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al.— The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocrine Rev*, 2003, **24**, 668-693.
- Gluckman PD, Cutfield W, Hofman P, Hanson MA.— The fetal, neonatal, and infant environments - the long-term consequences for disease risk. *Early Human Development*, 2005, **81**, 51-59.
- Barker DJP.— The developmental origins of well-being. *Phil Trans R Soc Lond*, 2004, **359**, 1359-1366.
- Skakkebaek NE.— Testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res*, 2003, **60**, 49.
- Rasier G, Toppari J, Parent AS, Bourguignon JP.— Female sexual maturation and reproduction after prepubertal exposure to estrogens and endocrine disrupting chemicals : a review of rodent and human data. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2006, **254-255**, 187-201.
- Dominé F, Parent AS, Rasier G, et al.— A developmental hypothesis on pubertal timing variations in native and internationally adopted children in Belgium. *Eur J Endo*, 2006, sous presse.
- Adolfsson S, Westphal O.— Early pubertal development in girls adopted from Far-Eastern countries. *Pediatr res*, 1981, **15**, 82.
- Teilmann G, Main K, Skakkebaek N, Juul A.— High frequency of central precocious puberty in adopted and immigrant children in Denmark. *Hormone Research*, 2002, **58**, 135.
- Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, et al.— Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium : evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Human Reprod*, 2001, **16**, 1020-1026.
- Proos LA.— Anthropometry in adolescence – secular trends, adoption, ethnic and environmental differences. *Hormone Research*, 1993, **39**, 18-24.
- Schore AN.— Dysregulation of the right brain : a fundamental mechanism of traumatic attachment and the psychopathogenesis of posttraumatic stress disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2002, **36**, 9-30.
- Rivest S, Rivier C.— The role of corticotropin-releasing factor and interleukin-1 in the regulation of neurons controlling reproductive functions. *Endocrine Reviews*, 1995, **16**, 177-199.
- Proos LA, Hofvander Y, Wennqvist K, Tuvemo T.— A longitudinal study on anthropometric and clinical development of Indian children adopted in Sweden. I. Clinical and anthropometric condition at arrival. *Uppsala Journal of Medical Sciences*, 1992, **97**, 79-92.
- Ibanez L, de Zegher F.— Puberty and prenatal growth. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2006, in press.
- Bourguignon JP, Gerard A, Alvarez Gonzalez ML, et al.— Effects of changes in nutritional conditions on timing of puberty : clinical evidence from adopted children and experimental studies in the male rat. *Hormone Research* 1992, **38**, 97-105.
- Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB.— Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science*, 2004, **304**, 108-110.
- Kulin HE, Reiter EO.— Gonadotropin and testosterone measurements after estrogen administration to adult men, prepubertal and pubertal boys and men with hypogonadotropism : evidence for maturation of positive feedback in the male. *Pediatr Res*, 1976, **10**, 46-51.
- Mauras N, Rogol AD, Veldhuis JD.— Estrogenic modulation of the GRH-stimulated secretory activity of the gonadotrope and lactotrope in prepubertal females with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, **73**, 1202-1209.
- Atanassova N, McKinnell C, Turner KJ, et al.— Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility : evidence for stimulatory effects of low estrogen levels. *Endocrinology*, 2000, **141**, 3898-3907.
- Roelants M, Hauspie R.— <http://www.vub.ac.be/groei-curve> in : Role of environmental factors in timing the onset and progression of puberty. *International Journal of Andrology*, 2006, **29**, 286-290.
- Hermann-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al.— Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics*, 1997, **99**, 505-512.
- Palmert MR, Hirschhorn JN.— Genetic approaches to stature, pubertal timing, and other complex traits. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2003, **80**, 1-10.
- Swan SH.— Intrauterine exposure to diethylstilbestrol: long-term effects in human. *APMIS*, 2000, **108**, 793-804.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J-P. Bourguignon, Service de Pédiatrie Ambulatoire, Endocrinologie, Diabétologie pédiatrique et médecine de l'adolescent, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique