

Montée alarmante de la puberté précoce

ENDOCRINOLOGIE | Un nombre croissant de petites filles montrent des caractères sexuels secondaires prématurés. Les perturbateurs endocriniens, présents dans les pesticides, plastiques, cosmétiques... sont fortement suspectés

STÉPHANE FOUCAUT
ET PASCALE SANTI

A 7 ans et demi, Noémie a des seins de la taille d'une clémentine, des poils pubiens, et pose sans cesse des questions à sa maman. Dans la cour – elle est en CE1 –, les autres enfants se moquent souvent d'elle. Noémie présente des signes précoces de puberté. « *Les consultations pour ce motif sont de plus en plus fréquentes* », alerte le docteur Patricia Bartaire, présidente de l'Association française des pédiatres endocrinologues libéraux, qui vient de lancer avec l'Association française de pédiatrie ambulatoire un appel à mieux informer face à ce « *phénomène encore trop souvent méconnu* ».

« *Nous sommes confrontés à une véritable épidémie de puberté précoce* », affirme, de son côté, le professeur Charles Sultan, chef du service d'endocrinologie pédiatrique au centre hospitalier universitaire (CHU) de Montpellier et chercheur à l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, qui suit cette question depuis une vingtaine d'années.

Une puberté précoce peut être corrélée chez les humains à un risque accru de cancers hormono-dépendants, de troubles du métabolisme des graisses, voire d'asthme

Que veut dire puberté précoce ? Alors que la première manifestation de la puberté survient en général entre 9 et 12 ans chez les filles, avec le développement des seins, et entre 11 et 13 ans chez les garçons, avec l'augmentation du volume des testicules, on parle de puberté précoce quand le développement des caractères sexuels secondaires (seins, poils) survient avant l'âge de 8 ans chez une fille, et l'augmentation du volume des testicules avant 9 ans pour les garçons. La survenue de ces signes avant 6 ans est plus rare, bien que « *le développement prématuré de la glande mammaire s'observe de plus en plus chez des petites filles entre 3 et 7 ans* », indique le professeur Sultan – qui a même reçu dans son service une fillette de 4 mois avec des seins de la taille d'une orange.

« *Des études épidémiologiques montrent un développement prématuré de la glande mammaire, d'au moins un an voire deux* », indique le professeur Sultan. Ce constat fait l'objet



PATRICK TABERNA/AGENCE VU

d'un large consensus. En 2008, un panel d'experts réunis par l'agence de protection de l'environnement et par l'Académie des sciences américaines avait analysé les données disponibles pour les Etats-Unis entre 1940 et 1994 et avait conclu sans ambiguïté, dans un article publié par la revue *Pediatrics*, à la réalité et à l'ampleur du phénomène. Depuis, d'autres études épidémiologiques ont confirmé cette tendance.

Comment mesurer l'évolution de la puberté précoce en France, où les données sont inexistantes ? Un système de surveillance a été lancé il y a peu par l'Institut national de veille sanitaire (InVS), qui a retenu comme indicateur les « remboursements de médicaments ». Le taux d'incidence de puberté précoce idiopathique chez les filles de 0 à 9 ans est de 2,68/10 000/an modélisé et moyenné sur trois années, de 2011 à 2013. Le nombre de cas observés est de 1 173/an. Pour les garçons de 0 à 10 ans, il est de 0,28/10 000/an, soit 117 cas/an. Des comparaisons devraient être possibles dans quelques

mois. L'âge de la survenue des règles, lui, semble stable depuis une vingtaine d'années, autour de 12,6 ans, mais il a considérablement baissé au cours du XX^e siècle.

« *Nous nous donnons souvent un peu de temps, afin de vérifier si le développement du mamelon reste isolé – prématuré thélarche –, ou s'il va être régressif – sorte de bouffée pubertaire –, ou bien s'il s'agit d'une véritable puberté évolutive, avec l'apparition de la pilosité, une accélération de la croissance, etc.* », indique le docteur Olivier Puel, endocrinologue pédiatrique au CHU de Bordeaux. La question est ensuite de savoir s'il faut traiter, « *le but étant d'éviter que les règles se produisent avant l'entrée au collège* », précise le docteur Puel. Les traitements médicamenteux utilisés freinent la sécrétion des hormones hypophysaires et, du coup, l'évolution des signes pubertaires est stoppée.

A quoi tient l'avancement global de l'entrée en puberté des filles ? Aux Etats-Unis, des différences de plus d'un an liées aux facteurs gé-

nétiques et ethniques ont été montrées. Mais c'est surtout l'influence de l'environnement qui est suspectée. « *Il faut informer les parents sur la responsabilité très probable de facteurs environnementaux, notamment contrôler le poids de l'enfant en limitant fortement les apports en sucres rapides et en augmentant l'activité physique, et en limitant l'exposition de l'enfant aux perturbateurs endocriniens* », souligne Patricia Bartaire.

Les perturbateurs endocriniens, ces substances chimiques omniprésentes – dans les pesticides, les plastiques, les cosmétiques, etc. – font figure de principaux suspects. « *Nous avons été impressionnés par le fait que les cas de puberté précoce étaient bien plus fréquents chez les enfants immigrés venant d'Asie, d'Afrique ou d'Amérique du Sud*, explique Jean-Pierre Bourguignon, professeur au CHU de Liège et spécialiste des liens entre puberté et perturbation endocrinienne. *Et il s'est avéré que l'une des raisons à cela est que certaines de ces régions sont infestées par le paludisme et que le DDT, un insecticide utilisé pour lutter contre les moustiques vecteurs de la maladie, recèle des propriétés oestrogéniques et favorise les mécanismes qui déclenchent la puberté.* »

« *Parmi vingt prématures thélarches que nous venons d'étudier, onze petites filles ont des parents dont la profession était en lien avec des perturbateurs endocriniens* », explique de son côté le professeur Sultan. Leur activité oestrogénique était quatre à cinq fois supérieure à celle des petites filles « normales ». L'un des cas les plus frappants a été publié en 2012 par l'endocrinologue montpelliérain dans *Gynecological Endocrinology* : celui de cette petite fille âgée de 4 mois, issue d'une famille d'agriculteurs, présentant des signes de puberté (menstruation, développement des glandes mammaires et de l'utérus). Des traces de pesticides avaient été retrouvées chez le père, la mère et la petite fille.

La suspicion qui se concentre sur les perturbateurs endocriniens n'est pas surprenante. De nombreuses études menées sur l'animal montrent en effet que l'exposition, à de faibles concentrations, de certaines de ces molécules, in utero ou dans la période périnatale, conduit, entre autres, à une maturation plus rapide de la glande mammaire. Autre indice de leur implication : une puberté précoce peut être corrélée chez les humains à un risque accru de cancers hormono-dépendants (sein, utérus), de troubles du métabolisme des graisses, voire d'asthme. Autant de pathologies également observées sur les animaux de laboratoire exposés, pendant les périodes-clés du développement, à des perturbateurs endocriniens. « *Les perturbateurs endocriniens ont un impact sur l'obésité, le métabolisme, le système nerveux, l'identité sexuelle, l'émergence de cancers, déclare le professeur Sultan. Il faut agir, sinon nous courons à la catastrophe.* » ■

L'embryon façonné par la mécanique des fluides

Les lois de l'hydrodynamique expliqueraient la morphogenèse des vertébrés

Au commencement, l'être humain, comme la plupart des vertébrés, est bien peu de chose. Une fine crêpe molle de quelques millimètres de diamètre constituée de milliers de cellules. Cet objet informe deviendra pourtant en quelques heures un objet tridimensionnel qui préfigure sa forme et sa segmentation finales – une tête, un tronc, des membres avec une symétrie axiale presque parfaite...

C'est ce passage mystérieux que vient d'expliquer, dans *The European Physical Journal E*, paru le 12 février, une équipe française qui a travaillé sur des embryons de poulet. Leur théorie et leur expérience fournissent en quelque sorte le patron à partir duquel sont bâtis les vertébrés. Et, étonnamment, sans faire appel à la biologie moléculaire, à la génétique ni à la chimie, mais à la physique.

Pour créer un animal, tout est question d'écoulement de ma-

tière visqueuse, de force et d'élasticité. Très naturellement, les mouvements de cellules conduisent par une séquence rapide de moins de deux jours (pour le poulet) à donner du volume à la crêpe initiale, comme pourrait le faire un plieur d'origami. Par exemple, quatre tourbillons initiaux rassemblent et étirent la matière au centre, menant à la formation du futur axe tête-queue.

Membrane élastique

Ensuite, ces mouvements forment des plis, comme lorsque l'on tire sur une membrane élastique. De tourbillons en tractions et en plissements, la crêpe prend une forme stable : une « tête » étalée, des protubérances aux « épaules » et aux « hanches », une « colonne vertébrale », un « nombril » et un « anus » dans lequel se sont engouffrées des cellules, une poche pour le système digestif... Ultime pliage, la galette

se referme pour former le sac amniotique dans lequel le développement de l'embryon se poursuivra.

Mais l'équipe a surtout découvert un autre secret. Tout cela fonctionne parce que, au départ, la crêpe n'est pas aussi informe qu'il y paraît : elle est en fait constituée de quatre disques concentriques dans lesquels les cellules ont des tailles différentes, qui augmentent du centre à la périphérie. En outre, ces quatre régions ont des propriétés élastiques différentes et c'est à leurs frontières que les plis se créent. « *Là réside le secret de la forme des animaux, s'enthousiasme Vincent Fleury (CNRS-université Paris-Diderot). La forme finale est comme gravée dans ce schéma initial.* »

Pour le démontrer, les chercheurs ont « tiré » sur la galette afin de mesurer les efforts et de vérifier que les plis apparaissent toujours sur ces zones frontières.

« *Il suffit de coller une étiquette sur une membrane élastique et de tirer aux extrémités pour voir que les plis apparaissent aux bords de l'étiquette, alors qu'ils se créent au centre sur une membrane seule* », décrit Vincent Fleury.

Caractéristiques moléculaires

Les lois de l'hydrodynamique suffiraient donc à expliquer pourquoi nous n'avons qu'une tête et pas six jambes. Fini, la génétique ? Non, bien entendu. Par exemple, les propriétés plus ou moins élastiques des cellules sont sûrement liées à leurs caractéristiques moléculaires.

Les mouvements initiaux ont aussi sans doute une origine biochimique. « *Les biologistes ont identifié énormément de signaux biochimiques lors de l'embryogenèse. Mais on a du mal à comprendre pourquoi ces signaux n'affectent que quelques cellules. Ce modèle dynamique crée et stabilise en quelque sorte des régions dans*

lesquelles ces signaux génétiques ou moléculaires pourront être efficaces », estime le biologiste du développement Jean-Loup Duband (CNRS-université Pierre-et-Marie-Curie), coauteur de l'article. « *La physique apporte les outils pour fabriquer d'un coup les animaux. La biologie est comme les pointillés à suivre pour découper un patron de couturière* », complète Vincent Fleury.

Ces approches mécanistes, qui fleurissent bon le début du XX^e siècle, avant l'avènement de la génétique, rencontrent un succès croissant. Par exemple, ce n'est qu'en 2003 qu'une première expérience a montré qu'un changement de pression sur des cellules pouvait en modifier l'expression génétique. « *Il nous faut maintenant comprendre les liens entre la mécanique et les gènes. Nous découvrirons forcément des couplages et des allers-retours entre les deux* », commente Pierre-François Lenne, de l'Institut

du développement de Marseille.

Signe que les choses bougent, en avril 2014 dans *Nature*, le Prix Nobel de médecine Eric Wieschaus (né en 1947), célèbre pour avoir listé les cascades biochimiques de l'embryon de mouche, a lui-même publié un article expliquant l'apparition de la tête de la drosophile, en recourant seulement aux lois de la mécanique des fluides.

Ces recherches pourraient également avoir quelques applications en thérapie cellulaire. « *Des chercheurs nous ont contactés car ils ne comprennent pas comment apparaissent des plis dans leur culture de cellules souches. Nos travaux pourraient aider à mieux comprendre la formation des organes* », indique Vincent Fleury, qui s'intéresse aussi à la malformation spina-bifida, caractérisée par le non-fermeturement du tube neural, un des premiers plis observés dans les embryons. ■

DAVID LAROUSSERIE