



Pr Charles SULTAN

Responsable de l'Unité d'Endocrinologie Pédiatrique, Service de Pédiatrie I,
Hôpital A. de Villeneuve, CHU Montpellier,
Chef du Département d'Hormonologie, Hôpital Lapeyronie, CHU Montpellier,
Responsable Centre de Compétences Maladies Endocriniennes rares (Enfant
Adulte), CHU Montpellier, UM1

Membre du Comité de pilotage du plan National Santé Environnement II Enfant
(Ministères de la Santé et de l'Environnement)

Expert auprès de plusieurs Instituts et Agences Nationales et internationales

Auteur de plus de 350 publications et revues dans des journaux internationaux
Auteur ou coordonnateur de 6 ouvrages (Français ou Anglais) dédiés à la
Gynécologie / Endocrinologie / Adolescence

→ Hypothèses + élevées de 3 générations → *Via*
epigénétique

Présentation : Environnement et précocités pubertaires

Perturbateurs environnementaux : quel impact sur le développement pubertaire de la fille

Charles Sultan, Laura Gaspari et Françoise Paris

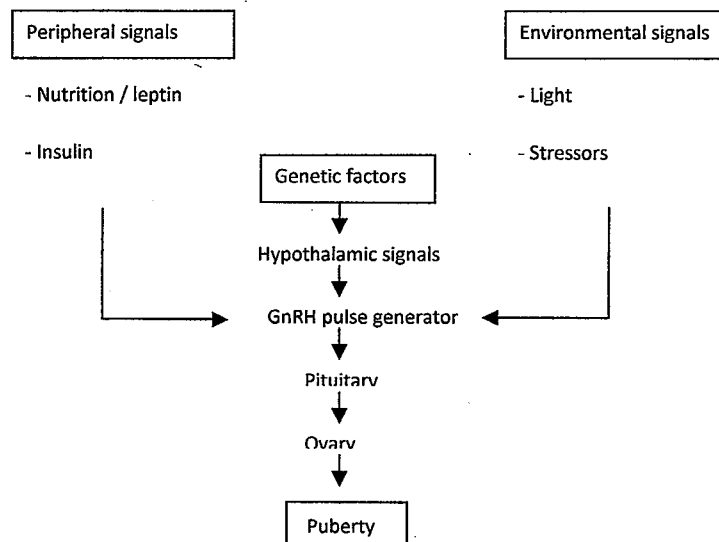
Il existe plus de 100 000 substances chimiques susceptibles de contaminer l'eau, l'air, la chaîne alimentaire et notre intérieur. Utilisées largement dans le passé, sans aucun contrôle sanitaire, les mesures récentes tentent d'en réduire la diffusion que l'industrie phytosanitaire compense par la mise sur le marché de nouveaux produits, exemptés des contraintes spécifiques aux médicaments (AMM).

La plupart des perturbateurs environnementaux (pesticides, fongicides, plastiques (Bisphénol A), retardateurs de flamme, dioxines, sont des xenoestrogènes et à ce titre, ils sont capables d'activer la transcription de gènes estrogéno-dépendants (1)

Ainsi, toute imprégnation fœtale, néo-natale, pendant l'enfance, risque de retentir sur le développement pubertaire normal de la fille (2, 3, 4). Cette hypothèse, expérimentalement démontrée (5) a été confortée par la mise en évidence, à plusieurs reprises, du développement prématuré de la glande mammaire associé à une contamination environnementale (6, 7) confirmée par l'analyse des polluants chimiques dans le sang des patients. L'augmentation de la prévalence de premature thelarche (développement anormalement précoce de la glande mammaire), unanimement reconnue en Europe, s'inscrit dans cette problématique.

Pour d'autres auteurs, la contamination par les pesticides organochlorés représente une cause vraisemblable de puberté précoce centrale (8).

Enfin, cette imprégnation continue par les xenoestrogènes de la vie fœtale à l'adolescence participe à réduire l'âge d'entrée en puberté, qui est passé de 10.6 à 9.6 ans (9), et sans doute à moduler la réactivation du générateur de pulse à GnRH qui caractérise le mécanisme central de déclenchement de la puberté (Fig.).



Les conséquences de cette entrée en puberté de plus en plus précoce observée chez la fille, sont multiples et singulièrement préoccupantes. Elles sont d'ordre :

- 1 – psychologique (personnel, familial)
- 2 – comportemental (inadéquation entre la maturation physique et psychologique)
- 3 – médical : facteur de risque de surpoids, syndrome métabolique, maladies cardio-vasculaires...
- 4 – social : facteur de risque de violence, de délinquance, d'addiction
- 5 – sociétal : hypersexualisation de la société, récupération de ce phénomène pubertaire / média, mode

Alors même que l'âge des premières règles semble se stabiliser autour de 12;6 ans, il reste à démontrer les conséquences à plus long terme de cet allongement de la fenêtre d'estrogénisation pubertaire, sur des organes sensibles comme le sein, l'utérus.

1. Paris F., Balaguer P., Térouanne B., Servant N., Lacoste C., Cravedi JP., Nicolas JC., Sultan C. : *Phenylphenols, biphenols, bisphenol-A and 4-tert-octylphenol exhibit alpha and beta estrogen activities and antiandrogen activity in reporter cell lines*. 2002 Jul 31, **Mol. Cell. Endocrinol.**, 193 ; 1-2 : 43 – 49
2. Massart F., Parrino R., Seppia P., Federico G., Saggese G : *How do environmental estrogen disruptors induce precocious puberty ?*, 2006, **Minerva Pediatr.**, 58 (3) : 247 – 254
3. Mouritsen A., Aksglaede L., Serensen K., Mogensen SS., Leffers H., Main KM., Frederiksen H., Anderson AM., Skakkebaek NE., Juul A. : *Hypothesis : exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty*. 2010, Apr., **Int. J. Androl.**, 33 (2) : 346 -359
4. Sultan C, Paris F., Jeandel C., Lumbroso S., Ecochard A., Kalfa N. : *Clinical expression of precocious pubertal development in girls*. 2005 Apr., **Gynecol., Obstet. Fertil.**, 33 ; 4 : 197 – 207
5. Howdeshell K.L., Hotchkiss A.K., Thayer K.A., Vandenberg J.G., Vom Saal F.S. : *Exposure to bisphenol A advances puberty*. **Nature**, 1999, 401 : 763 - 764
6. Gaspari L., Paris F., Jeandel C. et Sultan Ch. : *Peripheral precocious puberty in a 4-month old girl : role of pesticides*. 2011, **Gynecol. Endocrinol.**, in press
7. Paris F., Gaspari L. and Sultan Ch. : *Significant increase in serum estrogenic bioactivity in 9 infant girls with isolated premature thelarche : a consequence of environmental pollutants exposure ?* 2011, submitted
8. Krstevska-Konstantinova M., Charlier C., Craen M., Caju DM., Heinrichs C., Beaufort C., et al : *Precocious puberty after immigration from developing countries to Belgium : evidence of previous exposure to organ pesticides*. 2001, **Hum Reprod**, 16 : 1020 – 1026
9. Herman-Giddens ME., Slora EJ., Wasserman RC., Bourdony CJ, Bhapkar MV., Koch GC., et al : *Sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice : a study from the Pediatric Research Setting Network*. 1997, **Pediatrics**, 99 : 505 - 512