
3

Lien entre obésité et puberté

De très nombreux travaux indiquent l'existence d'une relation étroite entre masse adipeuse et puberté. On sait depuis longtemps que le déclenchement de la puberté dépend des conditions nutritionnelles, et que les situations de carence alimentaire sont associées à un retard de puberté. Une infertilité est souvent observée chez les personnes ayant une masse adipeuse réduite, comme les coureuses de fond, les danseuses de ballet et les patientes souffrant d'anorexie mentale. Dès 1970, Rose Frisch avait observé que le déclenchement de la puberté était mieux corrélé avec la quantité de masse adipeuse qu'avec l'âge des enfants (Frisch et coll., 1970). On peut par ailleurs remarquer que l'obésité chez l'enfant est en augmentation constante dans la plupart des pays occidentaux et, que dans le même temps, on observe une diminution de l'âge d'apparition de la puberté. Un certain nombre d'études épidémiologiques indiquent que les deux phénomènes sont très probablement liés. Si l'existence d'un lien entre masse adipeuse et puberté semble bien établie, la relation de causalité entre surcharge pondérale et puberté reste assez mal définie. Ainsi, il apparaît clairement que les filles en surpoids ont une maturation sexuelle plus précoce que les filles minces. Cependant, la question se pose de savoir si c'est la surcharge pondérale qui induit une maturation sexuelle précoce, ou si au contraire, une maturation sexuelle précoce peut, par elle-même, être responsable d'une prise de poids excessive. Dans ce chapitre, nous discuterons un certain nombre de données en faveur de l'une ou l'autre de ces hypothèses.

Influence de l'obésité sur la survenue de la puberté à un âge plus précoce

La relation entre poids corporel et âge de la puberté a été étudiée dans différentes populations. Des études longitudinales et transversales ont montré que les filles en milieu ou fin de puberté ont une masse adipeuse plus importante que les filles pré-pubères (Hammer et coll, 1991 ; Morrison et coll., 1994). Cependant, de telles études ne permettent pas de déterminer si ce sont les changements hormonaux accompagnant la puberté qui sont responsables de l'augmentation de masse adipeuse, ou si la préexistence d'un surpoids favorise

une puberté précoce. Kaplowitz et coll. (2001) ont réexaminé les données de l'étude PROS (*Pediatric Research in Office Settings*), qui comprend la taille, le poids, et le stade de Tanner pour le développement de la poitrine et de la pilosité pubienne, collectées sur un intervalle de temps assez bref (14 mois) chez un nombre important de jeunes filles (17 077) en bonne santé, âgées de 3 à 12 ans. Les auteurs observent que le IMC-ZS (indice de masse corporelle corrigé par rapport à un IMC standard qui tient compte de l'âge des enfants) est, à chaque âge, nettement plus élevé chez les filles pour lesquelles le développement de la poitrine a eu lieu. En outre, à un âge donné, plus le développement de la poitrine est important, et plus le IMC-ZS est élevé. Enfin, pour les trois groupes d'âge les plus élevés (10, 11 et 12 ans), le IMC-ZS des filles en stade pré-pubère (stade 1) était inférieur à 0. Ces résultats indiquent que les filles ayant une maturation précoce ont tendance à être en surpoids, alors que celles ayant une maturation tardive (stade 1 à 10, 11 ou 12 ans) ont tendance à être plus minces que la normale.

Dans une autre étude (Wattigney et coll., 1999), comparant deux cohortes de filles âgées de 8 à 14 ans et séparées de 14 ans dans le temps (cohorte de 1978 et cohorte de 1992), les auteurs n'observent aucune augmentation significative de la taille entre les deux cohortes, alors que des augmentations significatives du poids des filles et de l'épaisseur du pli cutané sous-scapulaire sont observées. Dans cette étude, il apparaît que la proportion de filles ayant leurs règles avant 12 ans est deux fois plus élevée dans la deuxième cohorte par rapport à la première, indiquant clairement que la tendance séculaire vers l'abaissement de l'âge des règles est bien corrélée à l'augmentation de la prévalence de l'obésité. Une autre étude (Adair et Gordon-Larsen, 1999) a montré que les adolescentes ayant une maturation sexuelle précoce ont deux fois plus de risque d'être en surpoids que les adolescentes ayant une maturation sexuelle tardive.

Influence de la survenue de la puberté à un âge plus précoce sur le développement d'une obésité

Bien que les études mentionnées précédemment indiquent l'existence d'un lien fort entre puberté précoce et surpoids, leur interprétation reste assez délicate. En effet, on ne peut exclure que la plus grande fréquence de l'obésité observée chez les filles ayant une maturation sexuelle précoce soit une conséquence et non une cause de cette maturité précoce. D'autres études semblent en effet aller dans ce sens. Une étude longitudinale de l'IMC de jeunes filles avant et après la ménarche montrent une absence de différence d'IMC jusqu'au moment de la ménarche (Demerath et coll., 2004). Les auteurs observent que les filles ayant une maturation précoce ont une vitesse d'augmentation de l'IMC plus élevée après la ménarche. Les filles ayant eu une maturation précoce auront donc, quelques années après la ménarche, un

IMC plus élevé. Ainsi, si l'on compare des filles à un âge déterminé, celles qui ont eu leurs règles plus tôt seront en surpoids par rapport à celles ayant eu leurs règles plus tard, mais cette augmentation de poids serait une conséquence plutôt qu'une cause de la maturation sexuelle précoce. Malgré les limitations méthodologiques de ce travail, qui utilise l'IMC et non l'IMC-ZS comme marqueur de l'adiposité chez des enfants, cette étude suggère fortement que la maturation sexuelle serait responsable de la prise de poids excessive. Ces travaux suggèrent que l'augmentation des stéroïdes sexuels pourrait favoriser le développement de l'obésité chez les filles ayant une puberté précoce. Une étude, réalisée chez des filles ayant une puberté précoce centrale et soumises à une thérapie gonadotrophique suppressive, semble en faveur de cette hypothèse (Arrigo et coll., 2004). Les filles incluses dans cette étude sont celles pour lesquelles une suppression complète des gonadotrophines et des stéroïdes sexuels a été observée pendant toute la période de traitement avec les agonistes GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*). Le pourcentage de filles obèses qui était de 23,8 % au début du traitement, n'était plus que de 4 % après deux ans de traitement. Quinze mois après l'arrêt du traitement, aucune fille n'était considérée comme étant obèse. Ainsi, ces résultats suggèrent très fortement que ce sont les changements hormonaux liés à la puberté précoce qui sont responsables de l'obésité. Il faut cependant remarquer que si des résultats allant dans le même sens ont également été observés par d'autres auteurs (van der Sluis et coll., 2002), d'autres auteurs ne détectent pas d'effet de traitements aux agonistes GnRH sur l'IMC-ZS (Palmert et coll., 1999).

Rôle des stéroïdes sexuels

Il faut remarquer que la plupart des travaux concernant les relations entre obésité et puberté ont été réalisés chez des filles. Ceci est probablement dû aux difficultés associées à l'évaluation de la maturité sexuelle des garçons dans les études épidémiologiques. L'étude de l'association entre obésité et maturité sexuelle chez le garçon pourrait apporter des informations importantes permettant de mieux comprendre dans quel sens se fait cette relation. Wang (2002) a réalisé une comparaison systématique du poids, de la taille, de l'épaisseur de plis cutanés et de la maturité sexuelle chez environ 3 000 enfants âgés de 8 à 14 ans. Il apparaît clairement que la relation entre maturité précoce et obésité est totalement inversée chez les garçons et chez les filles. Parmi les enfants ayant une maturité sexuelle précoce, la prévalence de l'obésité est deux fois plus élevée chez les filles, alors qu'elle est deux fois plus faible chez les garçons. Ces résultats semblent fortement en faveur d'un effet des hormones sexuelles femelles dans le développement de l'obésité, alors que chez les garçons, les hormones sexuelles mâles auraient plutôt un effet opposé.

On peut cependant observer que s'il existait réellement une relation négative forte entre obésité et maturation précoce chez les garçons, l'abaissement séculaire de l'âge de la puberté ne devrait concerner que les filles. Chez les garçons, une relation négative entre obésité et puberté devrait au contraire se traduire par une tendance séculaire vers un retard dans le déclenchement de la puberté. Une telle tendance ne semble pas avoir été observée pour l'instant, mais, comme nous l'avons déjà souligné, l'évaluation de la maturation sexuelle est plus difficile à réaliser chez le garçon.

On pourrait penser que chez les filles ayant une puberté précoce, les œstrogènes favoriseraient une accumulation de graisse plus importante. Cependant, selon Kapolwitz et coll. (2001) dans la mesure où les concentrations en œstrogènes restent faibles au début de la puberté, on peut se demander si ces hormones sont vraiment responsables du surpoids observé chez les filles ayant une puberté précoce. En accord avec cette observation, il faut remarquer que les niveaux de leptine, qui sont bien corrélés avec l'IMC chez les filles en début et milieu de puberté, commencent à augmenter 2 à 3 ans avant toute augmentation claire des niveaux d'œstradiol, de LH (*Luteinizing Hormone*) et de FSH (*Follicle-Stimulating Hormone*) (Garcia-Mayor et coll., 1997 ; Blum et coll., 1998). Les deux études transversales décrites dans ces publications sont confirmées par une étude longitudinale (Ahmed et coll., 1999) qui montre l'absence de relation indépendante entre leptine, stéroïdes sexuels et gonadotropine, quand masse grasse et masse maigre étaient incluses dans le modèle (contrairement à ce que l'on aurait pu attendre si l'augmentation des hormones à la puberté était responsable de l'augmentation de la masse adipeuse et de la leptine). Ces résultats sont donc en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'augmentation de masse adipeuse serait la cause plutôt que la conséquence de la puberté.

On voit donc que si les données épidémiologiques confirment toutes la présence d'une relation étroite entre obésité et maturation sexuelle, elles ne permettent pas en revanche de déterminer de façon claire dans quel sens se fait cette relation.

Patients déficients en leptine

La découverte de la leptine, en 1994, a permis d'éclairer d'un jour nouveau les relations entre tissu adipeux et axe hypothalamo-hypophysaire (Zhang et coll., 1994). Nous allons maintenant examiner si les informations provenant de l'identification de patients déficients en leptine permettent de clarifier les relations entre obésité et puberté.

La leptine est une hormone sécrétée par l'adipocyte qui informe le cerveau de l'état des réserves adipeuses. Chez les souris génétiquement déficientes en leptine (souris ob/ob) ou en son récepteur (souris db/db), on observe une

obésité massive associée à une infertilité. Le traitement des souris ob/ob avec de la leptine conduit à une perte de poids associée à une maturation sexuelle et à une restauration de la fonction de reproduction (Chebab et coll., 1996). En outre, l'injection répétée de leptine recombinante à de jeunes souris normales accélère l'apparition de la puberté (Chebab et coll., 1997). Ainsi, chez le rongeur, la leptine semble être un bon candidat pour faire le lien entre proportion de graisses dans le corps et la mise en place de la fonction de reproduction : elle signifierait au cerveau que les réserves de l'organisme sont suffisantes pour faire face aux besoins énergétiques liés à la reproduction. Chez l'homme, les premiers travaux concernant la recherche de mutations dans le gène de la leptine n'ont révélé aucun changement de séquence susceptible de conduire à une déficience en leptine chez les patients obèses. Les obésités liées à une déficience en leptine sont donc extrêmement rares. En 1997, une déficience congénitale en leptine, associée à une obésité sévère, a été décrite pour la première fois chez deux enfants âgés de 2 et 8 ans, dans une famille très consanguine d'origine pakistanaise (Montague et coll., 1997). Une famille consanguine turque, de patients déficients en leptine, comprenant 3 adultes, a été décrite en 1998 (Strobel et coll., 1998). Ces patients adultes avaient des troubles évidents de la maturation sexuelle, incluant une absence totale de puberté chez un jeune homme de 22 ans et des défauts du cycle menstruel chez les jeunes filles. La même année, une mutation dans le récepteur de la leptine a été mise en évidence chez trois jeunes filles issues d'une famille nord-africaine, chez lesquelles une absence de puberté était également observée (Clément et coll., 1998). Ces résultats indiquaient donc que chez l'homme, une déficience en leptine ou en son récepteur conduit non seulement à une obésité massive, mais également à un défaut de maturation sexuelle. Ceci suggère que la leptine produite par le tissu adipeux pourrait constituer un signal crucial pour l'induction de l'entrée en puberté.

Les patients adultes déficients en leptine issus de la famille turque ont été traités à la leptine pendant 18 mois (Coleman, 1973). Une perte de poids spectaculaire a été rapidement observée. En outre, au cours de ce traitement, le jeune homme impubère a fait sa puberté à l'âge de 27 ans. Cette observation indique clairement que la leptine joue un rôle permissif important dans le déclenchement de la puberté. Cependant, le traitement des enfants de la famille pakistanaise a clairement montré que, si la leptine joue un rôle permissif, elle ne peut induire, par elle-même, une entrée en puberté. En effet, cette famille comprenait deux filles âgées de 9,5 ans et 4,5 ans au début du traitement. Au cours du traitement, la fille de 9,5 ans a eu une maturation sexuelle normale, avec mise en place de profils sécrétoires pulsatils normaux des hormones FSH et LH et apparition de menstruations. En revanche, le traitement à la leptine de la petite fille âgée de 4,5 ans n'a pas induit de maturation sexuelle précoce (Farooqi et coll., 2002). Ce résultat a été confirmé après traitement à la leptine d'enfants issus d'une autre famille déficiente en leptine découverte par la suite (Gibson et coll., 2004).

Ainsi, les informations obtenues à partir des patients humains déficients en leptine permettent d'apporter quelques éléments intéressants, sans pour autant répondre définitivement à la question initialement posée.

Le tissu adipeux est bien capable d'envoyer un signal (la leptine) qui semble nécessaire à une maturation sexuelle normale. Chez l'adulte déficient en leptine, et chez l'enfant en âge pubertaire, le traitement à la leptine permet l'entrée en puberté. Ce signal n'est cependant pas suffisant pour le déclenchement de la puberté à un âge pré-pubertaire, puisque les très jeunes enfants leptino-déficients traités à la leptine ne font pas de puberté précoce.

Une relation simple, du type « excès de masse adipeuse → leptine → maturation sexuelle précoce » ne semble donc pas compatible avec les données issues du traitement des jeunes enfants déficients en leptine.

En conclusion, la littérature concernant les relations entre obésité et puberté indique clairement, chez les filles, l'existence d'une corrélation positive entre surcharge pondérale et maturation sexuelle précoce. La difficulté à déterminer le sens de la relation entre surcharge adipeuse et maturation sexuelle suggère qu'il s'agit d'une relation bidirectionnelle, dans laquelle l'accumulation de graisse au moment de la puberté pourrait dépendre des hormones sexuelles (par exemple, les niveaux d'œstrogènes), mais la quantité de graisse accumulée pourrait elle-même précipiter la maturation sexuelle. En effet, le tissu adipeux pourrait se comporter comme une glande hormonale secondaire, capable d'influencer la synthèse et le relargage d'hormones comme les œstrogènes, qui agiraient directement sur la maturation sexuelle. En accord avec cette idée, il faut remarquer une corrélation négative entre masse adipeuse et maturation sexuelle observée chez les garçons. Cette différence pourrait refléter la capacité du tissu adipeux à aromatiser les androgènes en œstrogènes.

Enfin, la mise en évidence d'un rôle crucial de la leptine, qui est nécessaire mais non suffisante, pour une maturation sexuelle normale, aussi bien chez les garçons que chez les filles, souligne l'importance du tissu adipeux dans le déclenchement de la puberté.

BIBLIOGRAPHIE

ADAIR LS, GORDON-LARSEN P. Maturational timing and overweight prevalence in US adolescent girls. *Am J Public Health* 2001, **91** : 642-644

AHMED ML, ONG KK, MORRELL DJ, COX L, DRAYER N, PERRY L, PREECE MA, DUNGER DB. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 899-905

ARRIGO T, DE LUCA F, ANTONIAZZI F, GALLUZZI F, SEGNI M, et coll. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2004, **150** : 533-537

BLUM WF, ENGLARO P, ATTANASIO AM, KIESS W, RASCHER W. Human and clinical perspectives on leptin. *Proc Nutr Soc* 1998, **57** : 477-485

CHEHAB FF, LIM ME AND LU R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996, **12** : 318-320

CHEHAB FF, MOUNZIH K, LU R, LIM ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997, **275** : 88-90

CLEMENT K, VAISSE C, LAHLOU N, CABROL S, PELLOUX V, et coll. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998, **392** : 398-401

COLEMAN DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia* 1973, **9** : 294-298

DEMERATH EW, LI J, SUN SS, CHUMLEA WC, REMSBERG KE, et coll. Fifty-year trends in serial body mass index during adolescence in girls: the Fels Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr* 2004, **80** : 441-446

FAROOQI IS, MATARESE G, LORD GM, KEOGH JM, LAWRENCE E, et coll. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002, **110** : 1093-1103

FRISCH RE, REVELLE R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science* 1970, **169** : 397-399

GARCIA-MAYOR RV, ANDRADE MA, RIOS M, LAGE M, DIEGUEZ C, CASANUEVA FF. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82** : 2849-2855

GIBSON WT, FAROOQI IS, MOREAU M, DEPAOLI AM, LAWRENCE E, et coll. Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the Delta133G mutation: report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 4821-4826

HAMMER LD, WILSON DM, LITT IF, KILLEN JD, HAYWARD C, et coll. Impact of pubertal development on body fat distribution among white, Hispanic, and Asian female adolescents. *J Pediatr* 1991, **118** : 975-980

KAPLOWITZ PB, SLORA EJ, WASSERMAN RC, PEDLOW SE, HERMAN-GIDDENS ME. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race. *Pediatrics* 2001, **108** : 347-353

MONTAGUE CT, FAROOQI IS, WHITEHEAD JP, SOOS MA, RAU H, et coll. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997, **387** : 903-908

MORRISON JA, BARTON B, BIRO FM, SPRECHER DL, FALKNER F AND OBARZANEK E. Sexual maturation and obesity in 9- and 10-year-old black and white girls: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatr* 1994, **124** : 889-895

PALMERT MR, MANSFIELD MJ, CROWLEY WF, JR., CRIGLER JF, JR., CRAWFORD JD, BOEPPLE PA. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 4480-4488

STROBEL A, ISSAD T, CAMOIN L, OZATA M, STROSBURG AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998, **18** : 213-215

VAN DER SLUIS IM, BOOT AM, KRENNING EP, DROP SL, DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA SM. Longitudinal follow-up of bone density and body composition in children with precocious or early puberty before, during and after cessation of GnRH agonist therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87** : 506-512

WANG Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics* 2002, **110** : 903-910

WATTIGNEY WA, SRINIVASAN SR, CHEN W, GREENLUND KJ, BERENSON GS. Secular trend of earlier onset of menarche with increasing obesity in black and white girls: the Bogalusa Heart Study. *Ethn Dis* 1999, **9** : 181-189

ZHANG Y, PROENCA M, MAFFEI M, BARONE L, LEOPOLD L, FRIEDMAN JM. Positional cloning of the mouse gene and its human homologue. *Nature (London)* 1994, **372** : 425-432