

La puberté surrénalienne

M.G. FOREST

INSERM, U.329, Hôpital Debrousse, 29 rue sœur Bouvier, 69322 Lyon Cedex 05

RESUME

La surrénale produit surtout des stéroïdes de la voie Δ^5 , la déhydroépiandrostérone (DHA) et son sulfate (DHAS). Leurs taux très élevés à la naissance, décroissent rapidement les premiers mois de vie, et sont très bas de 1 à 6 ans. Ils augmentent abruptement vers 7-8 ans dans les deux sexes, et vers 9-11 ans, avant tout signe de puberté gonadique, DHA et DHAS ont augmenté d'un facteur 10 et 20 respectivement, alors que la sécrétion du cortisol ne change pas. C'est la période pré- et parapubertaire des changements de biosynthèse des androgènes surrénaliens que l'on individualise comme *puberté surrénalienne* ou *adrénarche*. Elle est contemporaine du développement progressif de la zone réticulée du cortex surrénal et de l'activation du complexe enzymatique 17 α -hydroxylase/17,20-lyase (P450c17) au détriment de la 3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase. L'adrénarche est un phénomène caractéristique de l'espèce humaine. A l'exception du chimpanzé, elle ne s'observe chez aucun autre mammifère. Les facteurs responsables de l'adrénarche sont toujours mal connus. L'existence d'une régulation propre de la biosynthèse des androgènes a été postulée. Plusieurs hypothèses ont été invoquées (inhibition de la 3 β -ol par les

œstrogènes ovariens, effet stimulant des gonadotrophines, de la GH ou de la prolactine) et réfutées à mesure que l'ontogénie des sécrétions pubertaires se précisait. L'ACTH est un facteur trophique indispensable à une sécrétion normale d'androgènes. La dissociation entre la réponse des sécrétions androgéniques et celle du cortisol à l'ACTH a fait suggérer l'existence d'un facteur additionnel à l'ACTH. L'hypothèse que le CASH (cortical androgen-stimulating hormone) soit un segment de la pro-opiomélanocortine attend confirmation. On a aussi invoqué l'effet des variations de gradient du cortisol intra-surrénalien. Les facteurs génétiques joueraient un certain rôle.

En terme de développement le rôle de l'adrénarche apparaît bien modeste. L'administration prolongée de DHAS ou de DHA chez des enfants présentant un retard d'adrénarche a montré qu'ils n'avaient pas de rôle déterminant sur la croissance somatique prépubertaire et le déclenchement de la puberté, et fait remettre en cause le concept classique qu'ils soient par eux-mêmes responsables de la pousse des poils sexuels. L'adrénarche peut être vue comme un index de maturation corporelle. En effet, la DHA est une pro-hormone, accessible au métabolisme périphérique dans un grand nombre de tissus, dont le cerveau. Un

certain nombre de ses actions pourraient en dériver, en particulier celles qui sont liées à la lutte contre le vieillissement.

Enfin, des études épidémiologiques récentes suggèrent que des taux circulants bas de DHAS sont corrélés avec une augmentation du taux de morbidité cardio-vasculaire chez l'homme ou de cancer du sein chez la femme. Il n'est pas encore possible de conclure sur l'importance biologique de ces associations, et que les androgènes surrénaliens soient une fontaine de jouvence, d'autant que la DHA peut avoir un rôle tout à fait indirect sur ces effets anti-vieillessement en particulier par son métabolisme en estrogènes ou autres métabolites.

Mots-clés : Adrénarche, androgènes surrénaliens, DHA/DHAS, gonadarche, hyperandrogénie.

INTRODUCTION

Les androgènes produits par les glandes surrénales appartiennent soit à la classe des Δ^5 -stéroïdes soit à la classe des Δ^4 -stéroïdes (Figure 1). Le premier groupe inclut la déhydroépiandrostérone (DHA), son ester sulfate (DHAS) et le Δ^5 -androsténo-diol (Δ^5 -diol). Les principaux Δ^4 -androgènes d'origine surrénalienne sont la Δ^4 -androstènedione et son dérivé 11β -hydroxylé, la 11β -hydroxyandrostènedione, de très faible activité biologique. En revanche, la testostérone, est sécrétée en quantité faible par les glandes surrénales, mais en provient surtout indirectement par conversion périphérique de la Δ^4 -androstènedione, grâce à l'action d'un complexe enzymatique 17β -hydroxystéroïde déshydrogénase (17β -HSD), présent dans de nombreux tissus périphériques, mais aussi dans les gonades [67] (Figure 1).

Les androgènes surrénaliens sont produits en grande quantité durant la vie fœtale, et leurs taux plasmatiques très élevés à la naissance [32, 85, 87, 94], diminuent rapi-

dement les premiers mois de vie [32, 37, 38, 86, 88], conjointement à l'involution de la zone fœtale du cortex surrénal [116]. Avant la fin de la première année de vie ils ont atteint les taux les plus bas que l'on observe au cours de la vie, et restent ainsi pendant 5 à 6 années. La sécrétion des androgènes surrénaliens augmente à nouveau par la suite, et ce phénomène est appelé adrénarche.

ADRENARCHE

Le terme "adrénarche" proposé en 1947 par Albright, décrit les changements qui s'opèrent au niveau de la biosynthèse surrénalienne, en période prépubertaire, soit longtemps avant le début de la puberté gonadique (*gonadarche*). Pour certains, l'adrénarche est la composante surrénale de la puberté normale, et de ce fait l'appellent puberté surrénalienne.

Les taux circulants des précurseurs C21 des androgènes surrénaliens, nommément la prégnénolone (ainsi que son ester sulfate), la progestérone et leurs dérivés 17α -hydroxylés, respectivement 17α -hydroxyprégnénolone (17-OHPREG) et 17α -hydroxyprogestérone (17-OHP) augmentent d'environ deux fois entre la première enfance et l'âge adulte [30, 32, 35, 37, 40, 60, 64] tandis que le taux de sécrétion du cortisol (par m^2 de surface corporelle) [52], l'excrétion (100) ou les concentrations plasmatiques du cortisol [1, 29, 52, 100] ou d'ACTH [6] ne varient pas significativement pendant la même tranche de vie. En revanche la production des androgènes de la voie Δ^5 , et à un degré moindre, ceux de la voie Δ^4 , augmente considérablement au cours du développement, comme en témoignent leurs concentrations plasmatiques illustrées dans la figure 2.

L'adrénarche est un phénomène caractéristique de l'espèce humaine. A l'exception du chimpanzé, elle ne s'observe chez aucun autre mammifère [24].

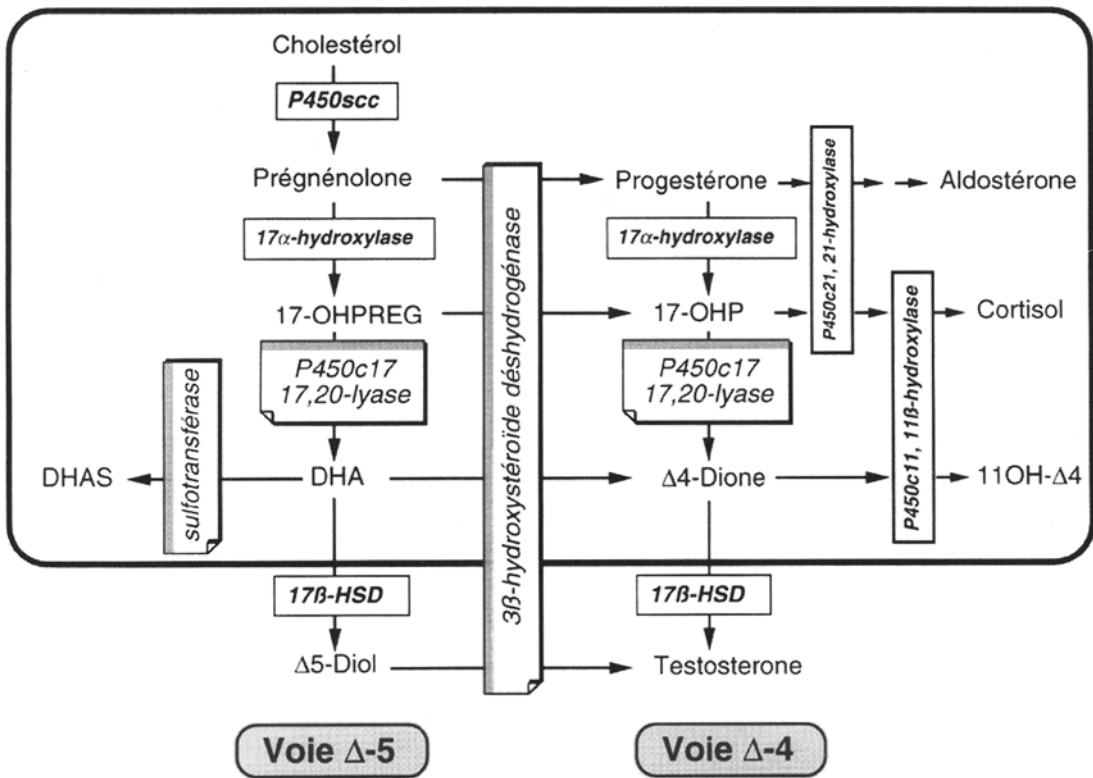


Figure 1 : Voies de biosynthèse des androgènes surrénaliens. La première étape est le clivage de la chaîne latérale du cholestérol (P450scc) assurant la transformation du cholestérol en prénénolone. La voie Δ^5 , va de la prénénolone à l'androstène- 3β , 17β -diol (Δ^5 -Diol), tandis que la voie Δ^4 va de la progestérone à la testostérone.

Le complexe enzymatique 3β -hydroxystéroïde déshydrogénase Δ^5 - Δ^4 isomérase (3β -HSD) transforme chaque stéroïde de la voie Δ^5 en son homologue de la voie Δ^4 . Le cytochrome P450c17 qui porte deux activités enzymatiques, 17α -hydroxylase et $17,20$ -desmolase (ou $17,20$ -lyase) est une plaque tournante dans la biosynthèse stéroïdienne. L'activité 17α -hydroxylase seule (suivie de deux hydroxylations supplémentaires, en 21 et 11 β) assure la synthèse du cortisol, tandis que l'activité $17,20$ -lyase en coupant la chaîne latérale en C17 de la 17α -hydroxyprénénolone (17-OHPREG) ou de la 17α -hydroxyprogestérone (17-OHP) dérive la biosynthèse stéroïdienne vers la voie des androgènes surrénaliens. La transformation de Δ^4 -androstènedione en testostérone se fait surtout dans les gonades ou dans les tissus périphériques. L'hydroxylation en 11 β -de la Δ^4 -androstènedione (11OH- Δ^4) est une voie d'inactivation métabolique.

LA MISE EN ROUTE DE L'ADRENARCHE

L'adrénarchie débute dans les deux sexes vers l'âge de 7-8 ans, comme le montre l'augmentation des taux circulants de DHA [6, 28, 88], DHAS [6, 28, 85, 94, 110] ou de Δ^5 -diol [84]. L'augmentation a un début assez abrupte et se poursuit progressive-

ment ensuite, comme l'ont mieux précisé les études longitudinales [51, 112]. Entre 2 et 6 ans, les taux de DHA ($0,87 \pm 0,3$ nmol/l) et de DHAS (58 ± 43 nmol/l) sont donc très bas. Vers l'âge de 7-8 ans, dans les deux sexes, ils augmentent abruptement d'un facteur 4 en un an. A 9-11 ans, et avant tout signe de puberté gonadique, les

taux de DHA ($6,6 \pm 2,05$ nmol/l) et de DHAS (1080 ± 620 nmol/l) ont augmenté d'un facteur 10 et 20 respectivement (85, 86). Durant la puberté, ils continuent d'augmenter d'un facteur 3, sans différence liée au sexe (Figure 2).

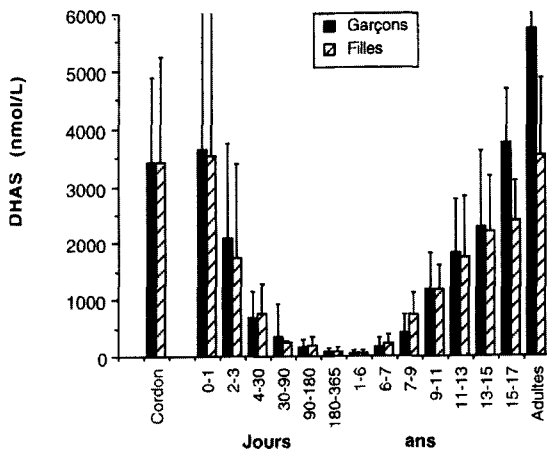


Figure 2 : Evolution avec l'âge des concentrations plasmatiques de déhydroépiandrostérone sulfate (DHAS). L'évolution est semblable dans les deux sexes, à l'exception de taux plus élevés dans le sexe masculin à l'âge adulte. Données de réf. [86].

Les taux plasmatiques de DHA fluctuent selon un rythme circadien très prononcé, synchrone de celui qui caractérise la sécrétion du cortisol et autres stéroïdes d'origine surrénalienne [32, 47, 85, 101], tandis que les taux de DHAS sont plus stables, avec seulement une baisse modérée en fin d'après-midi (données personnelles). Ceci explique quelques difficultés d'interprétation de la littérature, et en particulier rend difficile de retenir certaines différences liées au sexe rapportées dans des études transversales où l'heure des prélèvements n'a pas été contrôlée et/ou constante selon les groupes. L'augmentation "adrénarchéale" des taux de DHAS ne présente clairement aucune différence liée au sexe, celle des taux de DHA est également comparable

dans les deux sexes dans toutes les études publiées, à l'exception d'une où l'adrénarche semble plus précoce chez des filles étudiées le matin que chez des garçons, chez lesquels les prélèvements ont par contre été effectués l'après-midi [112]. Cependant, étant donné que la gonadarche démarre en moyenne 2 ans plus tôt chez la fille (en moyenne 9 ans) que chez les garçons (en moyenne 11 ans)(cf revue [30]), le taux des androgènes surrénaliens est en règle plus élevé chez le garçon lors de son entrée en puberté (Figure 2).

L'augmentation prépubertaire des taux plasmatiques des Δ^5 -androgènes est suivie par celle des taux de Δ^4 -androstènedione [28] et de 11OH- Δ^4 [41], qui probablement survient au même âge, mais parce que plus modeste elle ne devient significative que plus tard. Les taux plasmatiques de Δ^4 -androstènedione n'ont augmenté que de deux fois environ après l'âge de 8 ans, et ce dans les deux sexes [28, 37, 40]. L'augmentation plus modeste (d'environ 560%) [32], mais significative que l'on observe dans les taux circulants de testostérone dans les deux sexes entre l'âge de 8 ans et le début de la puberté gonadique [28, 37, 40] est plutôt le fait de la conversion périphérique de Δ^4 -androstènedione que d'une sécrétion surrénale propre [120].

LES ANDROGENES SURRENALIENS CONTINUENT D'AUGMENTER PENDANT LA PUBERTE

Les taux plasmatiques de DHA et DHAS continuent à augmenter depuis le stade 1 jusqu'au stade 5. Les taux de DHA atteignent alors les valeurs observées chez l'adulte jeune et restent semblables dans les deux sexes (85, 110, 112) tandis que les taux plasmatiques de DHAS augmentent plus chez le garçon après l'âge de 16 ans (60, 86) du fait d'une production testiculaire additive, si bien qu'à l'âge adulte les taux de DHAS sont plus élevés chez l'hom-

me (5735 ± 2380 nmol/l) que chez la femme (3540 ± 1310 nmol/l) [86]. En revanche, les taux de cortisol ne varient pas significativement de l'enfance à l'âge adulte [28, 32].

La contribution testiculaire au pool plasmatique de DHAS est aussi démontrée par le fait que les taux de DHAS augmentent significativement au cours de la puberté chez le garçon atteint d'insuffisance surrénale complète [87] ou après stimulation par l'hCG chez le garçon prépubère normal [86].

Les gonades contribuent aussi au pool plasmatique de $\Delta 4$ -androstènedione (environ la moitié dans les deux sexes), et de ce fait l'augmentation des taux de $\Delta 4$ -androstènedione observée au cours de la puberté reflète l'augmentation de sa sécrétion à la fois par les surrénales et par les gonades [32, 34]. La réalité de l'augmentation adrénarchéale de la sécrétion de $\Delta 4$ -androstènedione est attestée par l'augmentation significative de ses taux circulants après l'âge de 12 ans chez des enfants présentant soit un syndrome de Turner soit un hypogonadisme secondaire [40]. En revanche, les taux d'androgènes surrénaliens restent très bas à tout âge (de l'ordre de grandeur de ce que l'on observe chez l'enfant normal à 1-2 ans, ou même plus bas) chez les patients présentant une insuffisance surrénale qu'elle soit primitive [40, 109, 110] ou secondaire [23, 88].

EVOLUTION POST-PUBERTAIRE DES ANDROGENES SURRENALIENS

La sécrétion des androgènes surrénaliens ne se maintient pas très longtemps à un niveau élevé. Ils atteignent des valeurs maximales vers 20-24 chez l'homme et 15-19 ans chez la femme [77]. Dans les deux sexes leurs taux décroissent progressivement avec l'âge mais restent supérieurs chez l'homme jusqu'à 70 ans au moins (Figure 3).

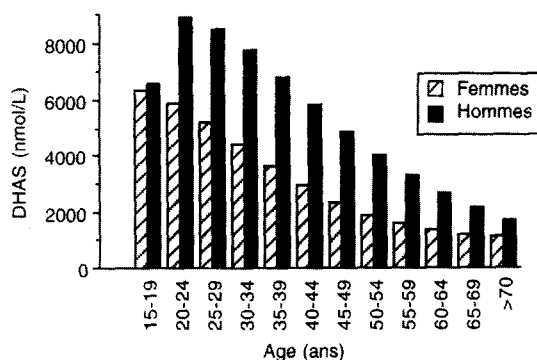


Figure 3 : Evolution avec l'âge des taux moyens de DHAS chez l'adulte normal. Chez l'homme jeune, les taux plasmatiques de DHAS continuent à augmenter jusqu'à 25 ans environ. Dans les deux sexes ces taux diminuent régulièrement pour atteindre vers 60 ans des valeurs 3 fois plus basses qu'à 25-30 ans [77].

Il est important de se rappeler qu'à tous les âges il existe une très grande variabilité individuelle, que ce soit entre les sujets du même âge ou entre les groupes d'âge étudiés, ce qui rend difficile l'établissement de valeurs de référence pour un âge donné [32, 77] ou pour une ethnie donnée [91].

REPONSE AUX TESTS DE STIMULATION DE LA SURRENALE

La biosynthèse surrénale est stimulée par l'ACTH que ce soit directement par injection d'ACTH1-24 (synacthène), soit indirectement injection de CRH (corticotropin-releasing hormone) via la stimulation de la fonction corticotrope endogène.

La sécrétion des androgènes en réponse à une stimulation par l'ACTH n'est pas uniforme au cours de la vie. Qu'elle soit exprimée en taux absolus ou en Δ de réponse, l'augmentation de tous les androgènes non conjugués en réponse à un test court [85, 92, 96] ou prolongé [29, 34, 35] par l'ACTH est de plus en plus ample avec l'âge, sans

différence liée au sexe, étant en quelque sorte proportionnelle au taux de base (Figure 4).

En ce qui concerne la DHAS, ses taux plasmatiques ne varient pas significativement au cours des 2 heures qui suivent une injection flash de synacthène ordinaire (test court habituel) [42, 86], tandis qu'ils augmentent significativement après un test de stimulation prolongé (3 jours), et la réponse augmente aussi avec l'âge [34, 35, 86].

Bien qu'il n'y ait pas de variation avec l'âge dans la réponse de l'ACTH ou du cortisol au

cours du test au CRH, la réponse de la DHA est maximale au début de la puberté [7].

CHANGEMENTS MORPHOLOGIQUES ET FONCTIONNELS AU NIVEAU DES GLANDES SURRENALES

Le poids combiné des glandes surrénales, qui a diminué de façon spectaculaire le premier mois de vie [74], plus modérément les mois suivants, augmente à nouveau par la suite [116]. La croissance se fait progressivement depuis l'âge de 1-2 ans jusqu'à l'âge

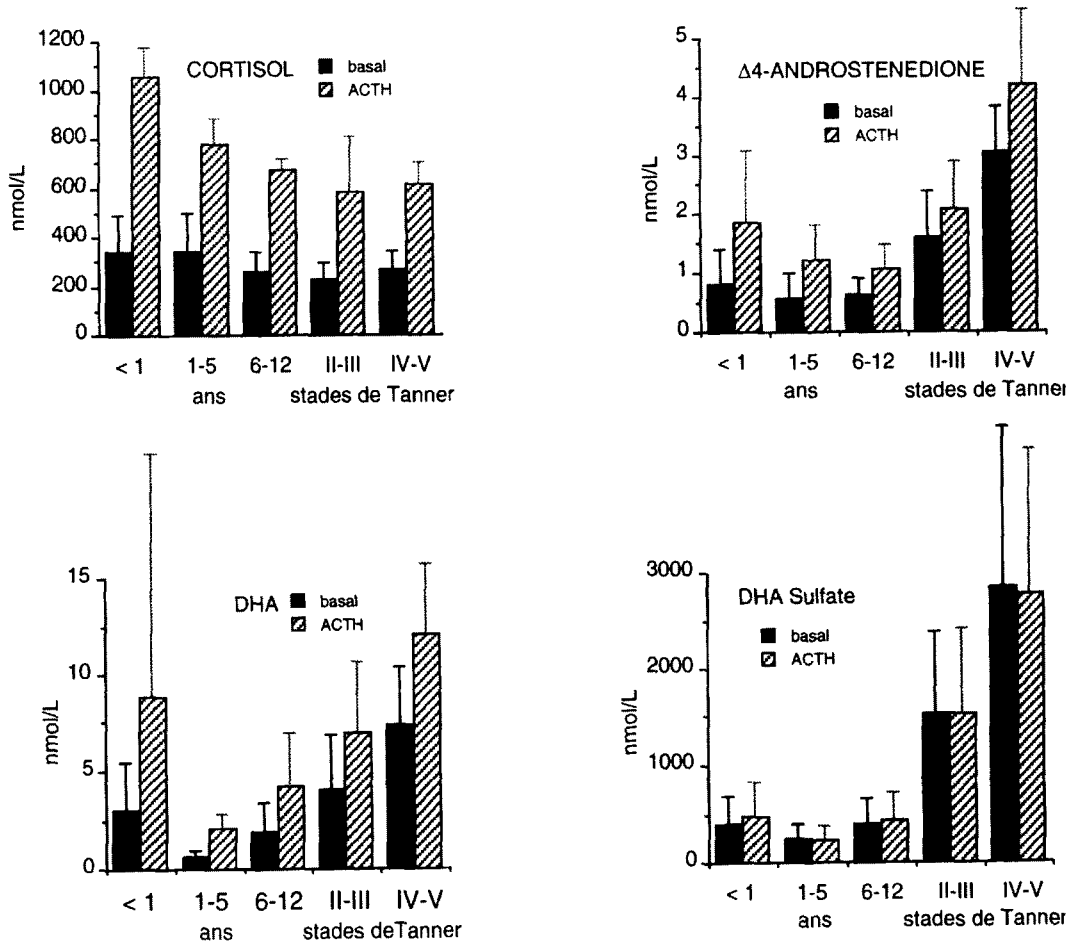


Figure 4 : Test de stimulation court à l'ACTH (une injection flash de 0,25 mg d'ACTH1-24 ordinaire (synacthène). Changement avec l'âge dans la réponse des androgènes surrénaux non conjugués. En revanche, mis à part chez les tout jeunes nourrissons, la réponse du cortisol est comparable de l'enfance à l'âge adulte. A noter que que les taux de DHAS ne varient pas significativement lors de ce test court. D'après les données de réf. [58].

adulte, en corrélation avec le poids corporel, et sans différence liée au sexe [116]. Ceci explique sans doute pourquoi les sécrétions surrénaliennes, androgènes compris, seraient plus élevées chez le sujet obèse, retournant à la normale lors de la perte de poids [90]. Cependant, l'effet de l'obésité sur les sécrétions androgéniques surrénaliennes n'est pas clair, et/ou controversé, car les taux de DHAS ont été trouvés abaissés chez des sujets présentant un surpoids

[77], tout comme dans l'anorexie nerveuse, ou le jeûne prolongé [95]. D'autres auteurs ont observé une augmentation de la DHAS lors de la perte de poids chez des femmes obèses et hirsutes [22, 75].

Les glandes surrénales présentent aussi d'importants changements morphologiques et fonctionnels au cours du développement. Des foyers de zone réticulée commencent à apparaître vers 5 ans et se développent

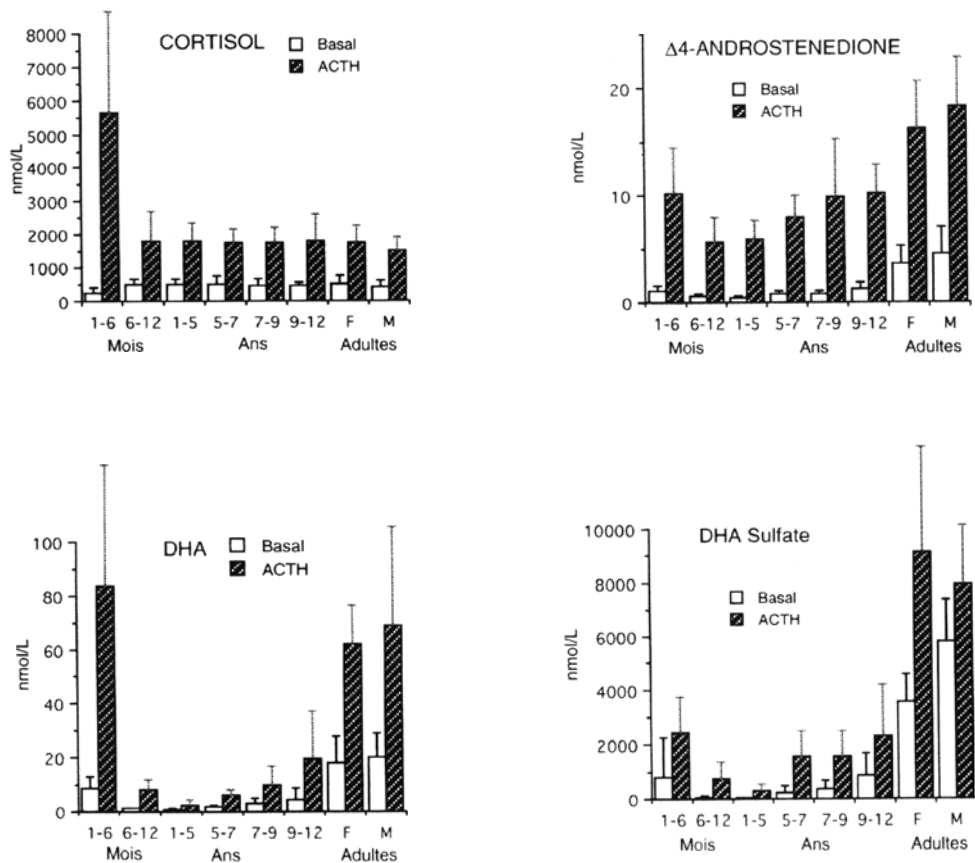


Figure 5 : Test de stimulation prolongée par l'ACTH: 6 injections IM de 1mg /m2 de synacthène retard toutes les 12 h. Prélèvements avant la première injection (basal) et 12h après la dernière injection (ACTH). Excepté pour les premiers mois de la vie, la réponse du cortisol ne varie ni avec l'âge ni avec le sexe. Par contre, la réponse des androgènes de la voie Δ^5 (DHA et DHAS) et, à moindre degré celle des androgènes de la voie Δ^4 (Δ^4 -androstènesdione), diminue les premiers mois de la vie pour réaugmenter avec l'âge, mais sans différence liée au sexe lors de l'adrénarchie. La réponse continue de s'amplifier au cours de la puberté jusqu'à l'âge adulte que ce soit dans le sexe féminin (F) ou masculin (M). Données de réf. [35].

progressivement jusqu'à ce que la zone réticulée soit continue, ce qui ne s'observe pas avant l'âge de 15 ans [26]. L'augmentation de la sécrétion des androgènes surrénaliens est contemporaine du développement progressif de la zone réticulée du cortex surrénal de 5 à 13-14 ans [26] et du changement dans certaines activités enzymatiques. Les observations faites in vivo [51, 96], et in vitro [27, 106] ont abouti au concept que l'adrénarchie résulterait de l'augmentation de l'activité 17,20-lyase conjointement avec une diminution d'activité du complexe 3β -hydroxystéroïde déshydrogénase. Il se produirait également une légère augmentation de l'activité 17 α -hydroxylase et peut-être une baisse d'activité de la 11 β -hydroxylase [51].

VARIATIONS TEMPORELLES DANS LE TIMING DE L'ADRENARCHE

1. Adrénarchie précoce

Des variations dans la mise en route de l'adrénarchie (timing) ne sont pas rares. On parle d'adrénarchie précoce si l'augmentation des androgènes surrénaliens se fait plus tôt que l'âge habituel. Cette situation est souvent, mais pas toujours, accompagnée de l'apparition précoce de la pilosité pubienne (et/ou axillaire), situation dénommée *pubarchie précoce*, si elle se manifeste avant 8 ans chez la fille, 9 ans chez le garçon [109], ou 9 ans et demi pour certains auteurs [108]. Son incidence exacte n'est pas documentée, mais elle est de loin (10-20 fois) plus fréquente chez la fille que chez le garçon, pour une raison totalement inconnue [42, 50, 54, 93, 102, 104, 109, 110, 122, 123]. Elle est aussi plus fréquente chez l'enfant présentant des anomalies cérébrales et/ou un retard mental, avec dans ce cadre une fréquence égale entre les deux sexes. Des cas familiaux ont été décrits [2, 63, 122] et il a même été suggéré l'existence d'un trait de disposition transmis sur le mode dominant et non lié au système HLA [63].

D'autres signes cliniques incluent changements cutanés, acné, transpiration de type adulte, baisse du timbre de la voix [50, 122]. Dans la majorité des cas la pubarchie précoce (due à une adrénarchie précoce), s'accompagne d'une accélération du rythme de croissance et de maturation osseuse qui peuvent même être les seuls symptômes [122]. Cependant, cette avance est transitoire, et ces enfants atteignent une taille adulte égale, voir supérieure, à leur taille cible [48, 59]. Dans certains cas, une adrénarchie précoce peut être trouvée lors d'un examen systématique, en absence de tout symptôme clinique (données personnelles).

Chez ces enfants, les taux de DHA et de DHAS (Figure 6) [8, 36, 42, 54, 87, 93, 96, 109, 122, 123], ceux de Δ^4 -androsténone [8, 53, 54, 93, 122, 123], de 3α -androsténe-diol glucuronide [97] ou de $\Delta 5$ -diol sulfate [71], ainsi que les taux plasmatiques et urinaires des 17-cétostéroïdes [102, 109] sont moyennement très élevés pour l'âge. La réponse au test ACTH est plus ample que celle de leur âge [35, 53]. L'origine surrénalienne des sécrétions androgéniques est attestée par leur diminution marquée après administration de dexaméthasone [53, 93]. L'adrénarchie précoce ne s'accompagne d'aucune activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique [61].

L'adrénarchie précoce est considérée comme une variante bénigne du développement. [105]. Cependant, un certain nombre de fillettes qui en présentent vont développer un syndrome des ovaires polykystiques, sans que l'on puisse prévoir cette évolution par des tests statiques ou dynamiques de la fonction surrénale au moment de la pubarchie précoce [46].

Le diagnostic d'adrénarchie précoce est en fait un diagnostic d'exclusion de toute autre cause pathologique. En effet, les pubarches précoces représentent des situations hétérogènes [108], car elles sont une manifesta-

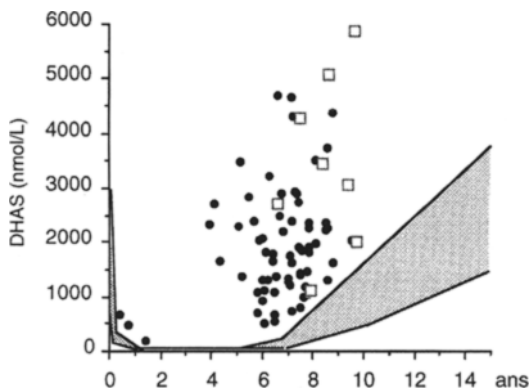


Figure 6 : Taux plasmatiques de DHAS dans une cohorte d'enfants présentant une adrénarchie précoce (filles représentées par des ronds noirs, garçons par des carrés blancs). (données personnelles). Noter la variabilité de l'augmentation pour l'âge, chez des enfants présentant un tableau clinique de pubarchie précoce assez comparable.

tion non spécifique d'hyperandrogénie parapubertaire dont les causes sont nombreuses. Les blocs enzymatiques non classiques (dits tardifs ou partiels) de la biosynthèse surrénale en sont de loin les causes les plus fréquentes, même si elles ne représentent que 6-8% des cas de prématuré pubarche [33]. Chez l'enfant un déficit en 21-hydroxylase peut mimer une pubarchie précoce idiopathique, non seulement cliniquement mais aussi biologiquement, car dans les deux situations on observe des taux plasmatiques de déhydroépiandrostérone sulfate (DHAS) élevés pour l'âge [39, 108, 118]. Le diagnostic ne sera fait, que si l'on y pense, sur le dosage de la 17 α -hydroxyprogesterone. Devant une prématuré pubarche il faut aussi éliminer une tumeur virilisante ou une vraie puberté précoce.

2. Retard d'adrénarchie

Un retard d'adrénarchie peut se définir comme l'absence d'augmentation avec l'âge de la sécrétion des androgènes surrénaliens. En se basant sur les variations phy-

siologiques, nous proposons l'âge de 10 comme la limite normale de la mise en route de l'adrénarchie. Dans certains cas, les androgènes surrénaliens augmentent avant cet âge, mais leur progression ultérieure est soit plus lente, soit plus faible que normalement. Un retard d'adrénarchie résulte donc soit d'un décalage dans le temps de sa mise en route, soit d'un ralentissement de sa progression normale, soit des deux. Elle se caractérise par des taux d'androgènes surrénaliens bas pour l'âge. Un retard d'adrénarchie est souvent observé dans certaines conditions physiopathologiques.

a) Croissance et puberté différées. Cette situation est de loin beaucoup plus fréquente chez le garçon que chez la fille. Chez ces enfants, l'adrénarchie est plutôt décalée ou ralentie qu'absente. Le taux des androgènes surrénaliens, souvent bas pour l'âge (Figure 7) est en général normal pour l'âge osseux [20, 40, 113]. Il y a peu d'études longitudinales sur le sujet, mais elles montrent que les androgènes surrénaliens augmentent par la suite et finissent par atteindre des valeurs adultes normales en fin de puberté [20, 87].

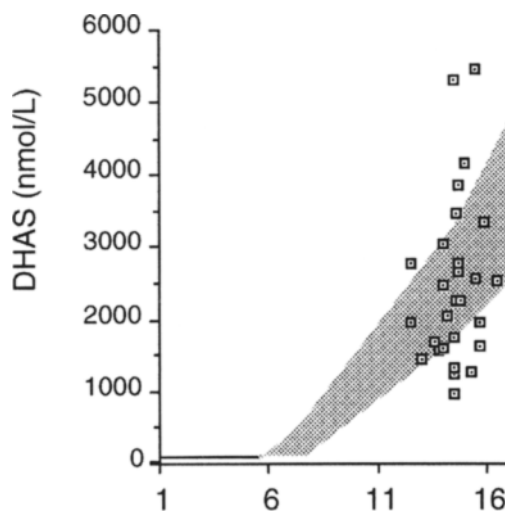


Figure 7 : Taux plasmatiques de DHAS chez des garçons présentant un retard pubertaire simple (données personnelles). La zone des valeurs normales est donnée pour comparaison.

b) Hypogonadisme hypogonadotrophique ou déficit gonadotrope idiopathique. Chez ces sujets, les androgènes surrénaliens sont en général normaux pour l'âge jusque vers 14-16 ans, mais plus bas que la normale entre 16 et 20 ans (manque de participation testiculaire) [20, 21, 40, 87, 114].

c) Déficit isolé en hormone de croissance (GH). Chez les enfants des deux sexes présentant un déficit isolé en GH et apparemment une réserve hypophysaire normale en ACTH (réponse normale au test à la métopirone ou au CRH), l'augmentation adrénarchéale des androgènes est variable, étant soit normale, soit retardée ou même absente [88].

d) Diabète insulino-dépendant. Chez l'adolescent diabétique, les taux de DHAS sont bas pour l'âge et le stade pubertaire [18]. La raison n'en est pas claire, d'autant que la puberté se développe normalement. La corrélation étroite qui existe entre les taux d'insuline et d'IGF-1 (insuline-like growth factor 1), pendant l'enfance et la puberté, ont fait émettre l'hypothèse que l'insuline jouerait un rôle dans la croissance et la maturation [115]. Cependant, l'absence de corrélation entre la DHAS et l'insuline chez l'enfant prépubère suggère que la DHAS n'influence pas la sécrétion d'insuline.

RELATIONS ENTRE ADRENARCHE ET GONADARCHE

Le démarrage de l'adrénarchie est légèrement plus précoce chez la fille que chez le garçon, et se fait indépendamment de la maturation de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique (HHG). Dans la séquence habituelle des événements physiologiques l'adrénarchie survient plusieurs années avant la gonadarchie, soit 2-3 ans chez la fille et 3-4 ans chez le garçon. Cette relation chronologique n'exclut en rien le fait que ces deux événements sont indépendants.

En effet, l'adrénarchie et la gonadarchie sont dissociées dans tout une série d'anomalies de la maturation sexuelle [40, 113].

Comme discuté plus haut, la prémature pubarchie idiopathique n'entraîne pas l'apparition d'une puberté précoce vraie [48, 59]. Il faut mettre à part les situations pathologiques d'hypersécrétion androgénique, telles que les tumeurs virilisantes ou l'hyperplasie congénitale des surrénales à forme virilisante pure dont la maturation osseuse est considérablement accélérée et chez qui la puberté peut démarrer précocement à la mise en route du traitement [66, 89].

La gonadarchie survient en l'absence d'adrénarchie chez les enfants de moins de 7 ans présentant une puberté précoce centrale [36, 40, 87, 113]. Sous traitement par les analogues de la gonadolibérine (ou GnRH, gonadotropin-releasing hormone) l'adrénarchie survient à un âge normal et progresse normalement malgré la suppression de l'activité de l'axe HHG [126].

La gonadarchie survient et se développe normalement chez l'enfant présentant une insuffisance surrénale totale, donc en l'absence de toute sécrétion androgénique surrénalienne [40, 43, 110]. Le retard, ou plutôt l'absence de puberté observée chez le garçon présentant une hypoplasie congénitale liée à l'X [33] est le fait d'un hypogonadisme hypogonadotrophique associé [73].

De même, l'adrénarchie survient normalement en l'absence de gonadarchie chez l'enfant présentant une dysgénésie gonadique ou un syndrome de Turner [40, 117]. L'adrénarchie débute aussi à un âge normal chez des enfants ne présentant pas de gonadarchie, que la cause en soit un hypogonadisme hypogonadotrophique [21], un déficit gonadotrope isolé ou une anorchidie [40, 110, 113].

Enfin, les adolescents avec croissance et puberté différées présentent un retard d'adrénarchie aussi bien que de gonadarchie [17, 40].

Ces observations sont autant d'évidences indirectes qu'adrénarchie et gonadarchie sont contrôlées par des mécanismes différents.

REGULATION

Les facteurs responsables de l'adrénarchie sont toujours mal connus.

De nombreuses observations montrent que l'ACTH stimule la sécrétion des androgènes surrénaliens aussi bien que celle du cortisol : même rythme nyctéméral, sécrétions synchrones dans le sang périphérique [101], ou l'effluent veineux surrénal [47]. Par ailleurs, les androgènes surrénaliens sont bas dans l'insuffisance surrénale secondaire [23, 40, 47, 87], et bien qu'ils soient stimulés par l'ACTH [29, 30, 35, 41, 96], leur augmentation est considérablement moindre que celle du cortisol chez les sujets présentant un déficit hypothalamo-hypophysaire [23].

L'ACTH est un facteur trophique indispensable à une sécrétion normale d'androgènes, comme en témoignent les taux effondrés de DHA/DHAS chez le sujet atteint de déficit corticotrope. Les taux circulants d'ACTH ne varient pas avec l'âge. La réponse du cortisol à l'ACTH [35], ou celles de l'ACTH et du cortisol à la stimulation par le CRH ne varient pas de l'enfance à l'âge adulte [7]. En revanche, la stimulation par l'ACTH [35] ou le CRH [7] n'efface pas les différences que l'on observe avec l'âge, puisque chez le sujet jeune l'augmentation de DHA/DHAS est d'autant plus marquée que les taux de base sont plus élevés [35, 58, 96]. Ces variations s'observent quel que soit le type de stimulation par l'ACTH, brève (Figure 2) ou prolongée (test de 3 jours) (Figure 3). La réponse à l'ACTH diminue aussi chez le sujet âgé [121].

L'effet trophique et stimulant de l'ACTH est nécessaire à la survenue de l'adrénarchie, mais ne semble pas suffisant, puisque chez l'enfant présentant une maladie de Cushing, les taux circulants de $\Delta 4$ -

androstènedione ne sont pas plus élevés que les valeurs attendues pour l'âge [45]. Cette observation, les situations de dissociation entre l'adrénarchie et la gonadarchie décrites plus haut, ainsi que le fait que la dexaméthasone ne freine pas la sécrétion des androgènes surrénaliens avant l'adrénarchie [55] mais ne change pas leur réponse à l'ACTH [103], sont autant d'arguments qui ont fait penser à de nombreux auteurs que la différenciation biochimique de la zone réticulée requiert un facteur additionnel à l'ACTH. L'existence de deux voies distinctes de régulation de la production de DHAS, dont l'une serait indépendante de l'ACTH a même été postulée [55].

L'existence d'un facteur de régulation propre de la biosynthèse des androgènes a longtemps été l'hypothèse la plus séduisante. De nombreux "candidats" ont tour à tour été éliminés à mesure que l'ontogénie des sécrétions pubertaires se précisait et montrait leur absence de corrélation avec les androgènes surrénaliens, que ce soit par exemple LH/FSH [62], GH [124], les estrogènes [114, 123] ou autres facteurs putatifs [1, 40]. Une autre théorie impliquant la prolactine dans le contrôle de la sécrétion des androgènes surrénaliens s'appuyait sur certaines données expérimentales (Adams, 1985 [3] ; Parker, 1980 [37] et/ou de pathologie humaine [25], n'est plus retenue [124]. En effet, même si la prolactine en relation avec le status nutritionnel peut stimuler l'activité DHA-sulfotransférase convertissant la DHA en DHAS [1], cette enzyme localisée dans la zone réticulée du cortex surrénalien y est surtout contrôlée par l'ACTH [79]. De plus la sulfotransférase est présente et très active dans le parenchyme hépatique [19], où elle est stimulée plutôt par la GH, chez le rat tout au moins [56]. Dans certaines conditions expérimentales, la prolactine augmenterait l'activité de la 17, 20-lyase, ou peut-être de la 3β -HSD [107]. En revanche, la prolactine ne stimule pas la biosynthèse des androgènes surrénaliens *in vivo* [78], pas plus que l'hypoprolac-

tinémie induite par la bromocriptine ne fait diminuer le taux des androgènes surrénaliens.

Il a ensuite été suggéré que l'adrénarchie se mettait en route grâce à une hormone spécifique, qui bien que distincte de l'ACTH, en modifierait la réponse, par le biais d'un changement d'activité des complexes enzymatiques 3β -HSD et/ou 17α -hydroxylase/17,20 lyase. Par analogie avec la régulation des sécrétions des gluco- et des minéralocorticoïdes qui sont assurées par des hormones polypeptidiques distinctes, l'hypothèse que la sécrétion des androgènes soit contrôlée par une hormone trophique analogue a été avancée depuis longtemps [82]. Cette hormone putative a été dénommée AASH (adrenal androgen stimulating hormone) [35] ou CASH (cortical androgen stimulating hormone) [113]. De plus, comme l'adrénarchie est un événement qui se produit à un âge donné tout comme la gonadarchie, il a été suggéré que le CASH soit sécrété à un stade programmé dans le développement, comme l'est la sécrétion des gonadotrophines. Le rapport de la purification du CASH à partir d'hypophyses de bovins [81] (qui ne fait pas d'adrénarchie !) a été fortement controversé. Par la suite, il a été proposé que le CASH soit un fragment de 18 acides aminés, charnière proximale du joint peptide de la proopiomélanocortine (POMC) [80]. Cependant, que ce soit à court ou long terme ce peptide n'a aucun effet propre sur la biosynthèse des cellules surrénales d'origine fœtale [68] ou adulte [83] en culture primaire. L'importance physiologique du CASH n'est toujours pas prouvée.

L'hypothèse de l'existence même du CASH est controversée par Anderson [5], pour qui l'augmentation de la production d'androgènes surrénaliens est seulement un événement local, résultant d'un changement inévitable de l'environnement hormonal intra-surrénalien. Selon cette théorie, dite de "fonctionnement zonal", les changements morphologiques et fonctionnels de la zone

la plus interne du cortex seraient induits par une concentration élevée en cortisol. Une pollution en aval et un flux d'évacuation lent des vaisseaux de la zone réticulée après chaque pulse d'ACTH exposeraient les cellules les plus internes aux taux de cortisol les plus élevés et pour un temps le plus long [5]. Les cellules les plus profondément situées réagiraient à ces taux élevés de cortisol par un changement morphologique et fonctionnel (induction d'activités enzymatiques et développement d'une zone réticulée continue). Cette théorie va dans le sens de quelques données expérimentales [27, 43, 74], mais n'explique pas pourquoi la sécrétion des androgènes surrénaliens subirait de tels changements inverses avec l'âge dans l'enfance (Figure 2), en particulier chez le nourrisson chez qui une diminution rapide des androgènes surrénaliens s'opère alors que la sécrétion du cortisol en réponse à une stimulation par l'ACTH est la plus ample observée au cours de la vie [29] (Figure 4). Elle n'explique pas non plus pourquoi la sécrétion des androgènes surrénaliens ne se maintient pas à un niveau élevé chez le sujet âgé.

L'augmentation de la sécrétion des androgènes surrénaliens reflète en premier lieu une augmentation d'activité de la 17,20-lyase. On pensait autrefois que cette activité enzymatique était portée par une enzyme distincte, mais il est actuellement bien démontré qu'un seul cytochrome P450c17 codé par un seul gène (CYP17) possède les deux activités enzymatiques 17α -hydroxylase et 17,20-lyase (revue in [69]). Puisque l'activité 17α -hydroxylase est indispensable à la biosynthèse du cortisol, il est clair que l'adrénarchie ne peut pas résulter de l'apparition d'une nouvelle enzyme. Au contraire, les activités relatives du cytochrome P450c17 doivent subir des changements au moment de l'adrénarchie.

Le rôle des facteurs nutritionnels a été évoqué [95]. Les facteurs nutritionnels modulent ou inhibent les sécrétions surrénales

dans des situations extrêmes (obésité majeure, anorexie mentale, malnutrition sévère), mais ne peuvent rendre compte de la mise en route de l'adrénarchie chez l'enfant normal.

Enfin la survenue de cas familiaux de pubarchie précoce [63], la plus grande similarité du timing et du développement de l'adrénarchie observée chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes [2], et le fait que chez les enfants présentant un retard pubertaire simple, le retard d'adrénarchie n'est qu'une des composantes d'un retard de croissance et de développement, suggèrent fortement que la maturation du cortex surrénal est, en partie tout au moins, sous le contrôle de facteurs génétiques.

ROLE DE L'ADRENARCHE

Il y a plus de 30 ans que Baulieu et Coll [14] ont montré que la DHAS est sécrétée en grande quantité par les surrénales, et pourtant le rôle physiologique des androgènes surrénaliens est toujours un sujet de controverse [31].

En terme de développement, le rôle de l'adrénarchie apparaît bien modeste. Malgré leur faible taux de conversion en $\Delta 4$ -androsténone, la DHA et la DHAS jouent certainement un rôle en tant que précurseurs d'androgènes plus actifs, testostérone et dihydrotestostérone (DHT). Ceci suffit à expliquer l'apparition précoce de poils pubiens chez l'enfant présentant des taux excessifs de DHA/DHAS (pubarchie précoce associée à une adrénarchie précoce ou tumeur de la surrénale) [109]. L'apparition de pilosité pubienne normale en absence d'adrénarchie (puberté précoce, insuffisance surrénale congénitale), fait remettre en cause le concept classique que les androgènes surrénaliens en eux-mêmes soient responsables de la pousse des poils sexuels [40, 114]. Ils ne semblent pas avoir non plus de rôle déterminant sur la croissance

somatique prépubertaire, appelée parfois le pic des 7 ans, (mid-growth spurt des anglosaxons [70]). Celle-ci est normale chez le sujet atteint d'insuffisance surrénale congénitale [31, 43] et n'est pas influencée par l'administration exogène prolongée de DHAS [40] ou de DHA [111]. Les androgènes surrénaliens n'influencent pas non plus les taux d'insuline chez l'enfant normal [115], ni le métabolisme énergétique chez l'homme [125].

L'adrénarchie apparaît au même âge chez la fille et le garçon et précède de 2-4 ans le début de la puberté gonadique (*gonadarchie*). C'est cette chronologie qui a fait suggérer que l'adrénarchie pouvait jouer un rôle permissif sur la maturation de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique (HHG) (cf. in [30]). De nombreuses situations démontrent que ces deux phénomènes sont indépendants et/ou contrôlés par des mécanismes indépendants [40, 113] : l'adrénarchie s'observe à un âge normal en l'absence de gonadarchie chez le sujet hypogonadique [20], agonadique ou dans le syndrome de Turner [21, 40] ; la gonadarchie évolue normalement en absence d'adrénarchie chez l'enfant présentant une insuffisance surrénale ou une puberté précoce [40]. Dans cette dernière situation, le traitement inhibiteur de la fonction hypophysio-gonadique n'empêche pas l'adrénarchie de se développer à un âge normal [126].

Comment expliquer alors le retard d'adrénarchie chez certains enfants présentant un retard pubertaire simple [20] ? En fait, chez ces sujets, les taux de DHA/DHAS ne sont pas effondrés (Figure 4). Il sont en fait variables, normaux ou bas pour l'âge, mais ils progressent plus lentement que ne le voudrait l'âge chronologique et sont plutôt en rapport avec l'âge osseux [40]. Si bien qu'en général adrénarchie et gonadarchie sont observés à un stade de maturation squelettique normal. C'est pourquoi nous concevons adrénarchie plutôt un "index" de maturation somatique.

ROLES PHYSIOLOGIQUES DES ANDROGENES SURRENALIENS ?

Les androgènes surrénaliens restent élevés pendant quelques années puis diminuent à nouveau [15, 77, 121]. Les raisons de cette diminution avec l'âge ne sont pas connues, mais à un âge donné les taux de DHA/DHAS varient très significativement entre les individus. Certaines études épidémiologiques récentes suggèrent que des taux circulants bas de DHAS sont corrélés avec une augmentation du taux de morbidité cardio-vasculaire chez l'homme ou de cancer du sein chez la femme [9, 10]. Il n'est pas encore possible de conclure sur l'importance biologique de ces associations, d'autant que la DHA peut avoir un rôle tout à fait indirect sur ces pathologies en particulier par son métabolisme en estrogènes.

Cependant, ces constatations ont amené les chercheurs à tenter d'élucider leur(s) rôle(s) physiologique(s) éventuel(s). Les androgènes surrénaliens n'ont aucune fonction vitale connue, comme le montrent les modèles physiologiques de l'insuffisance surrénale globale, ou le déficit corticotrope isolé ou associé à d'autres déficits hypophysaires. Ils n'ont pas de récepteurs spécifiques. Les actions que l'ont a pu mettre en évidence expérimentalement pourraient s'expliquer par le métabolisme en stéroïdes sexuels actifs. En effet, la DHA est certainement une pro-hormone, accessible au métabolisme périphérique dans un grand nombre de tissus, et en particulier dans le cerveau [3, 4, 12, 13, 49, 65, 98, 99, 119].

Les actions des androgènes surrénaliens se situent à trois niveaux. Ce sont tout d'abord des neurostéroïdes qui semblent avoir une action centrale de modulateurs des récepteurs GABA-A, NMDA et Sigma, ce qui expliquerait les effets comportementaux observés chez l'animal [99], ou l'effet de bien-être retrouvée après traitement par la DHA [72]. Au cours de la vie le cerveau est exposé à des concentrations variables de

DHA/DHAS, élevées en puberté et chez l'adulte jeune, basses dans l'enfance et le troisième âge [44]. Les concentrations relatives de cortisol et de DHA/DHAS varient en sens inverse et ce phénomène pourrait jouer un rôle dans les altérations avec l'âge des fonctions cérébrales [44].

Ils semblent avoir un effet sur la synthèse protéique dans divers tissus (os, muscle, foie, peau). Ces effets peuvent aussi s'expliquer par le métabolisme de la DHA en stéroïdes sexuels (estrogènes en particulier) plus actifs. Ce métabolisme rendrait aussi compte de l'augmentation des taux d'IGF-1 chez le sujet âgé traité par la DHA [72].

L'effet modulateur sur certains paramètres de l'immunité récemment mis en évidence (16). Chez l'homme un traitement par la DHA diminue la sécrétion d'interleukine-6 et augmente le récepteur soluble de l'interleukine-2 lequel s'abaisse normalement avec l'âge. L'administration de DHAS chez la souris diminue la sécrétion d'interleukine 2 et prévient la montée d'interleukine 10 qui survient au cours du vieillissement. Il semblerait que ces effets, éventuellement imputables aux androgènes surrénaliens eux-mêmes, implique un récepteur au niveau des cellules immuno-compétentes [76].

DHA/DHAS : FONTAINE DE JOUVENCE ?

Le concept repose sur la diminution avec l'âge des taux de DHA/DHAS [13, 44] et les effets positifs de la DHA/DHAS observés sur certains paramètres du vieillissement [11]. Celui-ci s'accompagne d'atrophie cutané, d'une diminution de la masse musculaire et des défenses immunitaires, d'une augmentation du tissu adipeux et du nombre des cancers, de l'apparition d'ostéoporose, d'athérosclérose, et d'une plus grande susceptibilité aux infections. L'effet bénéfique des estrogènes dans l'ostéoporose, de la testostérone sur la masse musculaire ou l'effet des stéroïdes sexuels sur le métabolisme lipidique

(via GH/IGF-1) est bien connu. L'effet bénéfique potentiel d'un traitement par la DHA (se transformant rapidement en DHAS) à doses pharmacologiques (?), passerait par leur métabolisme en stéroïdes sexuels ou en autres métabolites, comme l'étiocolanediol ou les ergostéroïdes [57]. Par ailleurs, il n'est pas sûr que l'administration orale ou parentérale de DHA/DHAS puisse en augmenter la concentration cérébrale.

Les données expérimentales se contredisent parfois. Il est pour l'instant difficile de tirer des conclusions définitives de l'expérimentation faite chez des animaux ne sécrétant normalement pas de DHA/DHAS. Il n'y a pas encore assez de recul dans les études épidémiologiques, ou des résultats de traitements par la DHA chez l'homme. L'on ne sait pas encore si de tels traitements ont ou non un effet nocif à long terme. Des études rigoureusement contrôlées sont donc nécessaires.

REFERENCES

- ADAMS J.B. : Control of secretion and the function of C19- Δ 5 steroids of the human adrenal gland. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1985, 41 : 1-17.
- AKAMINE Y., KATO K.I., IBAYASHI H. : Studies on changes in the concentrations of serum androgens in pubertal twins. *Acta Endocrinol. (Kbh)*, 1977, 93 : 356-364.
- AKWA Y., MORFIN R.F., ROBEL P., BAULIEU E.E. : Neurosteroid metabolism: 7 α -hydroxylation of dehydroepiandrosterone and pregnenolone by rat brain microsomes. *Biochem. J.*, 1992, 288 : 959-964.
- AKWA Y., YOUNG J., KABBADJ K. et al. : Neurosteroids: biosynthesis, metabolism and function of pregnenolone and dehydroepiandrosterone in the brain. *J. Steroid Biochem Mol. Biol.*, 1991, 40 : 71-81.
- ANDERSON D.C. : The adrenal androgen-stimulating hormone does not exist. *Lancet*, 1980, ii : 454-456.
- APTER D., PARKARININE A., HAMMOND G., VIHKO R. : Adrenocortical function in puberty. Serum ACTH, cortisol and dehydroepiandrosterone in girls and boys. *Acta Paediat. Scand.*, 1979, 68 : 599-604.
- ATTANASIO A., ROBKAMP R., BERNASCONI S. et al. : Plasma adrenocorticotropin, cortisol and dehydroepiandrosterone response to corticotropin-releasing factor in normal children during pubertal development. *Ped. Res.*, 1987, 22 : 41-44.
- AUGUST G., HUNG W., MAYES D. : Plasma androgens in premature pubarche. *J. Pediat.*, 1975, 87 : 246-249.
- BARRETT-CONNOR E., FRIEDLANDER N.J., KHAW K.T. : Dehydroepiandrosterone sulfate and breast cancer risk. *Cancer Res.*, 1990, 50 : 6571-6574.
- BARRETT-CONNOR E., GOODMAN-GRUEN D. : The epidemiology of DHEAS and cardiovascular disease. *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1995, 774 : 259-270.
- BARRETT-CONNOR E., KHAW K.T., YEN S.S.C. : A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315 : 1519-1524.
- BAULIEU E.E. : Neurosteroids: a new function in the brain. *Biol. Cell.*, 1991, 71(1-2) : 3-10.
- BAULIEU E.E. : Studies on dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulphate during aging. *C. R. Acad. Sci. [III]*, 1995, 318 : 7-11.
- BAULIEU E.E., CORPECHOT C., DRAY F. et al. : An adrenal secreted «androgen» «dehydroepiandrosterone sulfate». Its metabolism and a tentative generalization on other steroids conjugates in man. *Recent Prog. Horm. Res.*, 1965, 21 : 411-500.
- BELANGER A., CANDAS B., DUPONT A. et al. : Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 79 : 1086-1090.
- CASSON P.R., ANDERSEN R.N., HERROD H.G. et al. : Oral dehydroepiandrosterone in physiologic doses modulates immune function in postmenopausal women. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1993, 169 : 1536-1539.
- COHEN H.N., BEASTALL G.H., WALLACE A.M., FOGELMAN I., THOMPSON J.A. : Clinical value of adrenal androgen measurement in the diagnosis of delayed puberty. *Lancet*, 1981, i : 681-692.
- COHEN H.N., PATERSON K.R., WALLACE A.M. et al. : Dissociation between adrenarche and gonadarche in diabetes mellitus. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1984, 20 : 717-724.
- COMER K.A., FALAMY C.N. : Immunological characterization of dehydroepiandrosterone sulfotransferase from human liver and adrenals. *Mol. Pharmacol.*, 1992, 41 : 645-651.

20. COPELAND K.C., PAUNIER L., SIZONENKO P.C. : The secretion of adrenal androgens and growth patterns of patients with hypogonadotropic hypogonadism and idiopathic delayed puberty. *J. Pediatr.*, 1977, 91 : 985-990.
21. COUNTS D.R., PESCOVITZ O.H., BARNES K.M. et al. : Dissociation of adrenarche and gonadarche in precocious puberty and in isolated hypogonadotropic hypogonadism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987, 64 : 1174-1178.
22. CRAVE J.C., FIMBEL S., LEJEUNE H. et al. : Effects of diet and metformin administration on sex hormone binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80 : 2057-2062.
23. CUTLER JR G.B., DAVIS S.E., JOHNSON-BAUGH R.E., LORIAUX D.L. : Dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion in patients with secondary adrenal insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1979, 49 : 604-609.
24. CUTLER JR G.B., GLENN M., BUSH M. et al. : Adrenarche : a survey of rodents, domestic animals and primates. *Endocrinology*, 1978, 103 : 2112-2118.
25. DEWAILLY D., GOUGEON E., BUVAT J. et al. : Elevation du DHA-S plasmatique au cours de l'hyperprolactinémie : effet de la dexaméthasone et de la β 1-24-corticotrophine. *Rev. Franç. Endocrinol. Clin.*, 1985, 26 : 53-58.
26. DHOM G. : The prepubertal and pubertal growth of the adrenal (adrenarche). *Beitr. Pathol.*, 1973, 150 : 357-377.
27. DICKERMAN Z., GRANT D.R., FAIMAN C., WINTER J.S.D. : Intraadrenal steroid concentrations in man: zonal differences and developmental changes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 59 : 1031-1036.
28. DUCHARME J.R., FOREST M.G., PERETTI de E. et al. : Plasma adrenal and gonadal sex steroids in human pubertal development. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976, 42 : 468-476.
29. FOREST M.G. : Age-related response of plasma testosterone, Δ 4-androstenedione, and cortisol to adrenocorticotropin in infants, children and adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 47 : 931-937.
30. FOREST M.G. : Control of the onset of Puberty. In : Crossignani P.G., Rubin B.L. eds *Endocrinology of human infertility*; New aspects. London, Academic Press, 1981 : 267-306.
31. FOREST M.G. : Role des androgènes surrénaliens et des hormones sexuelles dans la croissance post-natale. In : Rochiccioli P. ed *Facteurs endocriniens de croissance et leur pathologie*. Paris, Doin, 1988 : 115-136.
32. FOREST M.G. : Physiological changes in circulating androgens. In : Forest M.G. ed. *Androgens in childhood*, *Pediatr. Adolesc. Endocrinol.* vol 19. Basel, Karger, 1989 : 104-129.
33. FOREST M.G. : Adrenal diseases and steroids. *Curr. Opin. Pediatr.*, 1990, 2 : 775-785.
34. FOREST M.G. : Adrenal function tests. In : Ranke M.B. ed. *Diagnostic of endocrine function in children and adolescents*. Heidelberg, Johann Ambrosius Barth Verlag, 1996 : 370-413.
35. FOREST M.G., PERETTI de E., BERTRAND, J. : Age related shifts in the response of plasma Δ 4- and Δ 5-androgens, their C-21 precursors and cortisol to ACTH, from infancy to puberty. In : Cacciari E., Prader A. eds. *Pathophysiology of puberty*. London, Academic Press, 1980 : 137-155.
36. FOREST M.G., PERETTI de E., BERTRAND J. : Adrenarche et puberté : modification des hormones gonadiques et surrénaliennes. In : *Rapports du XXXIV^e Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française*. Paris, L'Expansion Scientifique Française, 1975 : 109-135.
37. FOREST M.G., PERETTI de E., BERTRAND J. : Developmental pattern of the plasma levels of testosterone, Δ 4-androstenedione, 17 α -hydroxyprogesterone, dehydroepiandrosterone and its sulfate in normal infants and prepubertal children. In : James V.H.T., Serio M., Guisti M., Martini M. eds. *The Endocrine function of the adrenal cortex*. London, Academic Press, 1978 : 561-582.
38. FOREST M.G., PERETTI de E., BERTRAND J. : Testicular and adrenal androgens and their binding to plasma proteins in the perinatal period : developmental patterns of plasma testosterone, 4-ene-androstenedione, dehydroepiandrosterone and its sulfate in premature and small for date infants as compared with that of full-term infants. *J. Steroid Biochem.*, 1980, 12 : 25-36.
39. FOREST M.G., PERETTI de E., DAVID M. : Late onset 21-OH deficiency (21-OHD) can be misdiagnosed as «typical premature pubarche» (PP) in childhood. *Pediatr. Res.*, 1985, 19 : 624.
40. FOREST M.G., PERETTI de E., DAVID M., SEMPE M. : L'adrénarche joue-t-elle vraiment un rôle déterminant dans le développement pubertaire ? Etude des dissociations entre adrénarche et gonadarche. Echec du traitement par la déhydroépiandrosterone sulfate dans les retards d'adrénarche. *Ann. Endocrinol. (Paris)*, 1982, 43 : 465-495.
41. FRANKSON J.R.M., LEJEUNE-LENAIN C., WOLTER R. : Basal levels and responsiveness of 11 β -hydroxyandrostenedione secretion in normal prepubertal children. In : Genazzani A.R., Thijssen J.H.H., Siiteri P.K. eds. *Adrenal*. New York, Raven Press, 1980 : 167-172.

42. GRANOFF A.B., CHASALOW F.I., BLETHEN S.L. : 17-hydroxyprogesterone responses to adrenocorticotropin in children with premature adrenarche. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 60 : 409-415.
43. GRANT D.B., BARNES N.D., MONCRIEFF M., SAVAGE M.O. : Clinical presentation, growth and pubertal development in Addison's disease. *Arch. Dis. Child.*, 1985, 60 : 925-928.
44. GUAZZO E.P., KIRKPATRICK P.J., GOODYER I.M., SHIERS H.M., HERBERT J. : Cortisol, dehydroepiandrosterone (DHEA), and DHEA sulfate in the cerebrospinal fluid of man : relation to blood levels and the effect of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81 : 3951-3960.
45. HAUFFA B.P., KAPLAN S., GRUMBACH M.M. : Dissociation between plasma adrenal androgens and cortisol in Cushing's disease and ectopic ACTH-producing tumour; relation to adrenarche. *Lancet*, 1984, i : 1373-1375.
46. HAWKINS L.A., CHASALOW F.I., BLETHEN S.L. : The role of adrenocorticotropin testing in evaluating girls with premature adrenarche and hirsutism/pligomenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 74 : 248-253.
47. HUQ M.S., PFAFF M., JESPERSEN D., ZUCKER I.R., KIRSCHNER M.A. : Concurrence of aldosterone, androgen, and cortisol secretion in adrenal venous effluents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976, 42 : 230-238.
48. IBANEZ L., VIRDIS R., POTAU N. ET AL. : Natural history of premature pubarche. An auxological study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 74 : 254-257.
49. JUNGTESTAS I., SCHUMACHER M., ROBEL P., BAULIEU E.E. : Actions of steroid hormones and growth factors on glial cells of the central and peripheral nervous system. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1994, 48 : 145-154.
50. KAPLOVITZ P.B., COCKRELL J.L., YOUNG R.B. : Premature adrenarche: clinical and diagnostic features. *Clin. Pediatr.*, 1986, 25 :
51. KELNAR C.J.H., BROOK C.G.D. : A mixed longitudinal study of adrenal steroids excretion in childhood and the mechanism of adrenarche. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1983, 19 : 117-129.
52. KENNY F., PREEYASOMBAT C., C M. : Cortisol production rate: normal infants , children and adults. *Pediatrics*, 1966, 37 : 34-42.
53. KORTH-SCHUTZ S., LEVINE L., NEW M.I. : Evidence for the adrenal source of androgens in precocious adrenarche. *Acta Endocrinol. (Kbh)*, 1976, 82 : 342-352.
54. KORTH-SCHUTZ S., LEVINE L., NEW M.I. : Serum androgens in normal prepubertal and pubertal children and in children with precocious adrenarche. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976, 42 : 117-124.
55. KREIZER P.M., BLETHEN S.L., FESTA R.S., CHASALOW F.I. : Dehydroepiandrosterone sulfate levels are not suppressible by glucocorticoids before adrenarche. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1989, 69 : 1309-1311.
56. LABRIE Y., COUET J., SIMARD J., LABRIE F. : Multihormonal regulation of dehydroepiandrosterone sulfotransferase messenger ribonucleic acid levels in adult rat liver. *Endocrinology*, 1994, 134(4) : 1693-1699.
57. LARDY H., PARTRIDGE B., KNEER N., WEI Y. : Ergosteroids: induction of thermogenic enzymes in liver of rats treated with steroids derived from dehydroepiandrosterone. *Proc Acad Sci USA*, 1995, 92 : 6617-6619.
58. LASHANSKY G., SAENGER P., FISHMAN K. et al. : Normative data for adrenal steroidogenesis in a healthy pediatric population: age- and sex-related changes after adrenocorticotropin stimulation. *J clin Endocrinol Metab*, 1991, 73 : 674-686.
59. LEBRETHON M.C. Adrénarche et prématuré adrénarche. (Thèse Doctorat de médecine). Université de Rennes, Faculté de Médecine, 1992.
60. LEE P.A., CJ M. : Puberty in boys : correlation of plasma levels of gonadotrophins (LH, FSH), androgens (testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone and its sulphate), œstrogens (œstrone and œstradiol), and progestins (progesterone and 17-hydroxyprogesterone). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1975, 41 : 556-562.
61. LEE P.A., GAREIS F.J. : Gonadotrophins and sex steroid response to luteinizing hormone-releasing hormone in patients with premature adrenarche. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976, 43 : 195-197.
62. LEE P.A., KOWARSKI A., MIGEON C.J., BLIZARD R. : Lack of correlation between gonadotrophins and adrenal androgen levels in agonadal children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1975, 40 : 664-669.
63. LEE P.A., MIGEON C.J., BIAS W.B., JONES G.S. : Familial hypersecretion of adrenal androgens transmitted as a dominant non-HLA linked trait. *Obstet. Gynecol.*, 1987, 69 : 259-264.
64. LEE P.A., XENAKIS T., WINER J., MATSEN-BAUGH S. : Puberty in girls : correlation of serum levels of gonadotrophins, prolactin, androgens, œstrogens, and progestins with physical changes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976, 43 : 775-784.

65. LEGOASCOGNE C., SANANES N., EYCHENNE B. et al. : Androgen biosynthesis in the stomach: expression of cytochrome p450 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase messenger ribonucleic acid and protein, and metabolism of pregnenolone and progesterone by parietal cells of the rat gastric mucosa. *Endocrinology*, 1995, 136 : 1744-1752.
66. LEVINE L.S., NEW M.I., PITT P., PETERSON R.E. : Androgen production in boys with sexual precocity and congenital adrenal hyperplasia. *Metabolism*, 1972, 21 : 457-464.
67. MARTEL C., RHÉAUME E., TAKAHASHI M. et al. : Distribution of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase gene expression and activity in human tissues. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 1992, 41 : 597-603.
68. MELLON S.H., SHIVELY J.E., MILLER W.L. : Human proopiomelanocortin-(79-96), a proposed androgen stimulatory hormone, does not affect steroidogenesis in cultured human fetal adrenal cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, 72 : 19-22.
69. MILLER W.L. : Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocr.Rev.*, 1988, 9 : 295-318.
70. MOLINARI L., LARGO R.H., PRADER A. : Analysis of growth spurt at age seven (mid-growth spurt). *Helv. Pediatr. Acta*, 1980, 35 : 325-334.
71. MONTALDO J., YONG A.B.W., FUNDER J.W., CONNELLY J.F. : Serum 5-androstene-3 β ,17 β -diol sulphate, sex hormone binding globulin and free androgen index in girls with premature adrenarche. *J. Steroid Biochem.*, 1989, 35 : 1149-1154.
72. MORALES A.J., NOLAN J.J., NELSON J.C., YEN S.S.C. : Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78 : 1360-1367.
73. MUSCATELLI F., STROM T.M., WALKER A.P. ET AL. : Mutations in the DAX-1 gene give rise to both x-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Nature*, 1994, 372 : 672-676.
74. NEVILLE A.M., O'HARE M.J. : in *The human adrenal cortex*. Berlin, Springer-Verlag, 1982 : 12-14.
75. NICOLAS M.H., CRAVE J.C., FIMBEL S., SIMEAN A., PUGEAT M. : Hyperandrogénie de la femme hirsute et obèse, effets d'un régime hypocalorique. *Press. Méd.*, 1993, 22 : 19-22.
76. OKABE T., HAJI M., TAKAYANAGI R. et al. : Up-regulation of high-affinity dehydroepiandrosterone binding activity by dehydroepiandrosterone in activated human t lymphocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80 : 2993-2996.
77. ORENTREICH N., BRIND J.L., VOGELMAN J.H., ANDRES R., BALDWIN H. : Long-term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 75 : 1002-1004.
78. PARKER A.N., ATIENZA V., HAGGANS O.C., ODELL W.D. : Failure of prolactin infusion to elicit adrenal androgen secretion. *Arch. Androl.*, 1981, 6 : 323-326.
79. PARKER JR C.R., STANKOVIC A.K., FALANY C.N., FAYE-PETERSEN O., GRIZZLE W.E. : Immunocytochemical analyses of dehydroepiandrosterone sulfotransferase in cultured human fetal adrenal cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80 : 1027-1031.
80. PARKER L., LIFRAK E., SHIVELY J.J. ET AL. : Human adrenal gland cortical androgen-stimulating hormone (CASH) is identical with a portion of the joining peptide of pituitary pro-opiomelanocortin (POMC). *Program & Abstracts of the 71th Meeting of the Endocrine Society*, 1989, : 97 (abstr 299).
81. PARKER L.N., LIFRAK E.T., ODELL W.D. : A 600,00 molecular weight human pituitary glycopeptide stimulates adrenal androgen secretion. *Endocrinology*, 1983, 113 : 2092-2096.
82. PARKER L.N., ODELL W.D. : Control of adrenal androgen secretions. *Endocr. Rev*, 1980, 1 : 392-410.
83. PENHOAT A., SANCHEZ P., JAILLARD C. ET AL. : Human proopiomelanocortin-(79-96), a proposed androgen stimulatory hormone, does not affect steroidogenesis in cultured human adult adrenal cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, 72 : 23-26.
84. PERETTI de E., ASECIO M.J., MAPPUS E., FOREST M.G. : 5-androstene-3 β ,17 β -diol (diol) in human. *Exerpta Medica Intern Congress Series*, 1984, 352 : 506.
85. PERETTI de E., FOREST M.G. : Unconjugated dehydroepiandrosterone plasma levels in normal subjects from birth to adolescence in humans : the use of a sensitive radioimmunoassay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1976, 43 : 982-991.
86. PERETTI de E., FOREST M.G. : Pattern of plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in human from birth to adulthood : evidence for testicular production. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1978, 47 : 572-577.
87. PERETTI de E., FOREST M.G., BERTRAND J. : Le sulfate de déhydroépiandrostérolone plasma tique en endocrinologie pédiatrique. *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1980, 37 : 28-32.

88. PERETTI de E., FOREST M.G., DAVID L., FRANÇOIS R., BERTRAND J. : Dehydroepiandrosterone, its sulfate, 17-hydroxyprogesterone and cortisol levels in panhypopituitarism and isolated GH deficiency. Evidence for a pituitary hormone controlling adrenal androgen biosynthesis. *Pediatr. Res.*, 1976, 12 : 151.
89. PESCOVITZ O.H., COMITE F., CASSORLA F. et al. : True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984, 58 : 857-861.
90. PINTOR C., GENAZZANI A.R., PUGGIONI R. et al. : Effect of weight loss on adrenal androgen plasma levels in obese prepubertal girls. In : Genazzani A.R., Thijssen J.H.H., Siiteri P.K. eds. *Adrenal androgens*. New York, Raven Press, 1980 : 259-266.
91. PRATT J.H., MANATUNGA A.K., WAGNER M.A., JONES J.J., MEANEY F.J. : Adrenal androgens excretion during adrenarche. Relation to race and blood pressure. *Hypertension*, 1990, 16 : 462-467.
92. RANKE M.B., ROSENDAH W., GUPTA D. : Responsiveness of cortisol and dehydroepiandrosterone to ACTH in children. *Horm. Res.*, 1982, 16 : 32-41.
93. RAPPAPORT R., FOREST M.G., BAYARD F. et al. : Plasma androgens and LH in scoliotic patients with premature adrenarche. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1974, 38 : 401-406.
94. REITER E.O., FULDANER V.G., ROOT A.W. : Secretion of the adrenal androgen, dehydroepiandrosterone sulfate, during normal infancy, childhood and adolescence in sick infants and in children with endocrinologic abnormalities. *J. Pediatr.*, 1977, 90 : 766-770.
95. REMER T., PIETRZIK K. : Concept of the importance of nutritional status in the regulation of adrenal androgen secretion. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 1987, 3 : 179-187.
96. RICH B.H., ROSENFIELD R.L., LUCKY A.W., HELKE J.C., OTTO P. : Adrenarche : changing adrenal response to adrenocorticotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1981, 52 : 1129-1136.
97. RIDDICK L.M., GARIBALDI L.R., WANG M.E. et al. : 3 α -androstenediol glycuronide in premature development of sexual hair. *J. Pediatr.*, 1991, 79 : 260-266.
98. ROBEL P., BAULIEU E.E. : Neurosteroids. A new function of the brain. *Med. Sciences*, 1990, 6 : 252-260.
99. ROBEL P., BAULIEU E.E. : Neurosteroids. Biosynthesis and function. *Trends Endocrinol. Metab.*, 1994, 5 : 1-8.
100. ROMANOFF L.P., MOORIS C.W., WELCH P., RODRIGUEZ R.M., PINCUS G. : The metabolism of cortisol-4-¹⁴C in young and elderly men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1961, 21 : 1413-1425.
101. ROSENFELD R.S., HELLMAN L., ROFFWARG H. et al. : Dehydroepiandrosterone is secreted episodically and synchronously with cortisol by normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1971, 33 : 87-92.
102. ROSENFIELD R. : Plasma 17-ketosteroids and 17-hydroxysteroids in girls with premature development of sexual hair. *J. Pediatr.*, 1971, 79 : 260-266.
103. ROSENFIELD R.L., HALKE J., LUCKY A.W. : Dexamethasone preparation does not alter cortisol and androgen responses to adrenocorticotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 60 : 585-589.
104. ROSENFIELD R.M., RICH B.H., LUCKY A.W. : Adrenarche as a cause of benign pseudopuberty in boys. *J. Pediatr.*, 1982, 101 : 1005-1009.
105. SAENGER P., REITER E.O. : Editorial. Premature Adrenarche : a normal variant of puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 74 : 236-238.
106. SCHIEBINGER R.J., ALBERTSON B.D., CASORLA F.G. et al. : The developmental changes in plasma adrenal androgens during infancy and during adrenarche are associated with changing activities of adrenal microsomal 17-hydroxylase and 17,20-desmolase. *J. Clin. Invest.*, 1981, 67 : 1177-1182.
107. SCHIEBINGER R.J., CHROUSOS G.P., CUTLER JR G.B., LORIAUX D.L. : The effect of serum prolactin on plasma adrenal androgens and the production and metabolic clearance rate of DHA-sulfate in normal and hyperprolactinemic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1986, 62 : 202-209.
108. SIEGEL S.F., FINEGOLD D.N., URBAN M.D., MCVIE R., LEE P.A. : Premature pubarche: etiological heterogeneity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 74 : 239-247.
109. SILVERMAN S.H., MIGEON C.J., ROSENBERG E., WILKINS L. : Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development ; «premature pubarche», a constitutional variation of adolescence. *Pediatrics*, 1952, 10 : 426-431.
110. SIZONENKO P.C., PAUNIER L. : Hormonal changes in puberty. III. Correlation of plasma dehydroepiandrosterone, testosterone, FSH, and LH with stages of puberty and bone age in normal boys and girls and in patients with Addison's disease or hypogonadism or with premature or late adrenarche. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1975, 41 : 894-904.

111. SIZONENKO P.C., PAUNIER L. : Failure of dehydroepiandrosterone enanthate to promote growth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1986, 62 : 1322-1324.
112. SIZONENKO P.C., PAUNIER L., CARMIGNAC D. : Hormonal changes in puberty. IV. Longitudinal study of adrenal androgen secretions. *Horm. Res.*, 1976, 7 : 288-302.
113. SKLAR C.A., KAPLAN S.L., GRUMBACH M.M. : Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche : studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotropin deficiency, and constitutionally delayed growth and adolescence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 51 : 548-556.
114. SKLAR C.A., KAPLAN S.L., GRUMBACH M.M. : Lack of effect of estrogens on adrenal androgen secretion in children and adolescents with a comment on estrogens and pubic hair growth. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1981, 14 : 311-320.
115. SMITH C.P., DUNGER D.B., K W.A.J. et al. : Relationship between insulin, insulin-like growth factor I, and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations during childhood, puberty, and adult life. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1989, 68 : 932-937.
116. SWINYARD C.A. : Growth of the human suprarenal glands. *Anat. Rec.*, 1943, 87 : 141-150.
117. TELLER W.M., HOMOKI J., WUDY S., SCHLICKENRIEDER J.H.M. : Adrenarche is dissociated from gonadarche. Studies in patients with Turner's syndrome. *Acta Endocrinol. (Copenh)*, 1986, 113 : 232-240.
118. TEMEK J.W., PANG S., NELSON C., NEW M.I. : Genetic defects of steroidogenesis in premature pubarche. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987, 64 : 609-617.
119. THOMAS G., FRENOY N., LEGRAIN S. et al. : Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels as an individual marker. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 79 : 1273-1276.
120. VERMEULEN A. : Les androgènes circulants. In : *Les Androgènes*. Paris, Mason, 1979 : 1-20.
121. VERMEULEN A., DESLYPERE J.P., SCHELFHOUT N., VERDONK C., RUBENS R. : Adrenocortical function in old age: response to acute adrenocorticotropin stimulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, 54 : 187-191.
122. VOUTILAINEN R., PERHEENTUPA J., APTER D. : Benign premature adrenarche : clinical features and serum levels. *Acta Paediat. Scand.*, 1983, 72 : 707-711.
123. WARNE G., CARTER J., FAIMAN C., F R., WINTER J.S.D. : Hormonal changes in girls with precocious adrenarche : a possible role for estradiol or prolactin. *J. Pediatr.*, 1978, 92 : 743-747.
124. WARNE G.L., CARTER J.N., FAIMAN C., REYES F., WINTER J.S.D. : The relationship of adrenal androgens to the secretory patterns for cortisol, prolactin, and growth hormone during early puberty. *Pediatr. Res.*, 1979, 13 : 211-213.
125. WELLE S., JOZEFOWICZ R., STATT M. : Failure of dehydroepiandrosterone to influence energy and protein metabolism in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 71 : 1259-1264.
126. WIERMAN M.E., BEARDSWORTH D.E., CRAWFORD J.D. et al. : Adrenarche and skeletal maturation during luteinizing hormone releasing hormone analogue suppression of gonadarche. *J. Clin. Invest.*, 1986, 77 : 121-126.

ABSTRACT

Adrenal puberty or adrenarche

M.G. FOREST

The androgens produced by the adrenal glands are mainly Δ^5 steroids, first dehydroepiandrosterone (DHA) and its sulfate (DHAS). Adrenal androgens, very high at birth, decrease rapidly the first few months of life, remaining very low from 1 to 6 years of life. Adrenarche is defined as the changes in the pattern of adrenal secretions which occur several years before the onset of gonadal puberty (gonadarche). Developmental patterns of adrenal androgens differ markedly among species and only the chimpanzee exhibits an adrenarche comparable to that of man. Adrenarche starts in both sexes around age 7. The increase in DHA/DHAS has a rather abrupt onset and is thereafter progressive. Before the onset of gonadarche mean levels of DHA and DHAS have increased by about 10 and 20 fold respectively. The prepubertal rise in plasma Δ^5 -androgens is accompanied by that of Δ^4 -androstenedione and 11β -hydroxy- Δ^4 -androstenedione occurring likely at

about the same time but being very progressive and more modest are only significant after age 8 in both sexes. Adrenal androgens continue to rise during puberty. Plasma levels of DHA and DHAS continue to rise from pubertal stages 1 to 5 and remain similar in both sexes until age 15. At pubertal stage P5, plasma DHA levels are similar to that seen in young adults with no sex difference while that of DHAS continue to rise in boys and become significantly higher than in girls.

Developmental changes in adrenal androgen secretions are also observed in the response to ACTH stimulation. Whether estimated as absolute levels or Δ of response, the rise in all unconjugated adrenal androgens to a short or prolonged ACTH stimulation, is greater with increasing age, with no sex difference, and is somewhat correlated to basal levels. Plasma levels of DHAS do not vary significantly the 2 hours following a bolus injection of ACTH (21, 34) but its response to long-term (3-days) ACTH stimulation is also increasing with age. Morphological and functional changes in the adrenal cortex also occur during development. Focal development of a *Zona reticularis* starts at 5 years of age, and progressively becomes continuous. The development of the zona reticularis is parallel to the increase in adrenal androgen secretions, and is completed only by age 15. This is accompanied by a rise in 17-hydroxylase and 17,20-desmolase activity in the adrenals.

In a normal timing of physiological events, the onset of adrenarche occurs several years before the onset of gonadarche, 2-3 years in girls and 3-4 years in boys. This relation does not preclude that the processes are independent events. Indeed, the onset of adrenarche and gonadarche are dissocia-

ted in a variety of disorders of sexual maturation

Adrenal androgen secretions are under the control of ACTH, as shown by a series of observations. However, the specific increase of adrenal androgen secretions during development without any detectable change in ACTH stimulation, the dissociation between adrenarche and gonadarche in several conditions, have led to postulate that the biochemical differentiation of the zona reticularis may require the action of an «adrenal factor» in addition to ACTH. Among the proposed «trophic» factors of adrenal androgen secretion, LH/FSH and estrogens are no longer believed to be involved. The evidences for the existence of a separate and specific pituitary cortical androgen-stimulating hormone (CASH) are not yet convincing. Prolactin, linked to nutritional status, may stimulate the activity of the adrenal hydroxysteroid sulfotransferase. The functional zonal theory» is attractive, but it does not explain why changes in adrenal androgens occur at a given age. Finally, the occurrence of familial cases of premature pubarche, the study of the changes in adrenal androgens in monozygotic or dizygotic twins and the observation that in idiopathic delayed puberty the delay in adrenarche is only one part of a generalized growth and developmental delay, strongly suggests that maturation of the adrenal cortex is regulated, at least in part, by genetic factors.

The physiological importance of adrenal androgens remains a matter of controversy. Classical "dogma" dictates that adrenal androgens are responsible for pubic hair development. It has also been suggested that they contribute to somatic growth or epiphyseal advancement in childhood.

This is mainly based on the observation that premature adrenarche is accompanied by premature pubarche, tall stature and advanced bone age. However, adequate androgen secretion alone does not ensure normal sexual hair development in many patients with gonadal dysgenesis. Moreover, in children with a lack or delayed adrenarche long-term treatment with DHAS at dosages such as to restore normal levels for age, failed to induce growth of sexual hair or any change in growth rate, bone maturation velocity, or to advance puberty. Although new hypotheses favour the view that Δ^5 -androgens, particularly Δ^5 -androstenediol, have some characteristic properties of estrogens, the physiological role of adrenal androgens, if any, remains to be established.

DHAS may well be only a prohormone. There are ample evidences that all tissues possess active sulfatases which transform it into DHA, a steroid with high turn-over. Administration of DHA to experimental animals has shown

beneficial effects on various endocrine-metabolic parameters, enhanced immunoprotective functions and reduced carcinogenesis. DHA prevents diabetes in genetically diabetic and obese mice. The importance of *in vivo* and *in vitro* experimental findings is underscored by epidemiological data showing that low DHA levels are correlated with increased cardiovascular morbidity in men, breast cancer in women and a decline in immune competence. Human studies are at the moment controversial. It remains possible that DHAS influence breast cancer risk earlier in life, and/or that there are more complex interactions with other hormones or the intracellular metabolism of DHA/DHAS. Indeed, the tissue concentrations of DHAS may be important since it may act indirectly via its metabolism into estradiol or other steroids. Further long-term studies are needed to conclude whether DHA/DHAS are a youth fountain.

Key-words : Adrenarche, adrenal androgens, DHA/DHAS, gonodarche, hyperandrogenism.