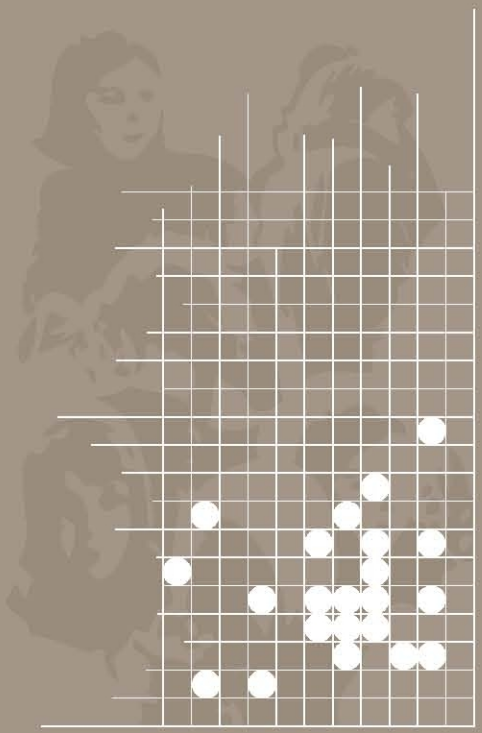


Croissance et puberté

Évolutions séculaires, facteurs environnementaux et génétiques

Expertise collective

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Croissance et puberté

Évolutions séculaires, facteurs environnementaux et génétiques

Croissance et puberté
Évolutions séculaires, facteurs environementaux et génétiques

ISBN 978-2-85598-861-6

© Les éditions Inserm, 2007 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris

Dans la même collection

- Lombalgies en milieu professionnel. Quels facteurs de risques et quelle prévention ? 2000
- Dioxines dans l'environnement. Quels risques pour la santé ? 2000
- Hormone replacement therapy. Influence on cardiovascular risk ? 2000
- Rythmes de l'enfant. De l'horloge biologique aux rythmes scolaires. 2001
- Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles. 2001
- Éducation pour la santé des jeunes. Démarches et méthodes. 2001
- Alcool. Effets sur la santé. 2001
- Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé ? 2001
- Asthme. Dépistage et prévention chez l'enfant. 2002
- Déficits visuels. Dépistage et prise en charge chez le jeune enfant. 2002
- Troubles mentaux. Dépistage et prévention chez l'enfant et l'adolescent. 2002
- Alcool. Dommages sociaux, abus et dépendance. 2003
- Hépatite C. Transmission nosocomiale. État de santé et devenir des personnes atteintes. 2003
- Santé des enfants et des adolescents, propositions pour la préserver. Expertise opérationnelle. 2003
- Tabagisme. Prise en charge chez les étudiants. 2003
- Tabac. Comprendre la dépendance pour agir. 2004
- Psychothérapie. Trois approches évaluées. 2004
- Déficiences et handicaps d'origine périnatale. Dépistage et prise en charge. 2004
- Tuberculose. Place de la vaccination dans la maladie. 2004
- Suicide. Autopsie psychologique, outil de recherche en prévention. 2005
- Cancer. Approche méthodologique du lien avec l'environnement. 2005
- Trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent. 2005
- Cancers. Pronostics à long terme. 2006
- Éthers de glycol. Nouvelles données toxicologiques. 2006
- Déficits auditifs. Recherches émergentes et applications chez l'enfant. 2006
- Obésité. Bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge. 2006
- La voix. Ses troubles chez les enseignants. 2006
- Dyslexie, dysorthographie, dyscalculie. Bilan des données scientifiques. 2007
- Maladie d'Alzheimer. Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. 2007

DANGER
LE PHOTOCOPILLAGE TUE LE LIVRE

Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1er juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants-droits.
Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).

Couverture : conception graphique © Frédérique Koulikoff, DISC Inserm

Croissance et puberté

Évolutions séculaires, facteurs environnementaux et génétiques

Expertise collective

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Cet ouvrage présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'Inserm dans le cadre de la procédure d'expertise collective (annexe 1), pour répondre à la demande du RSI (Régime social des indépendants, anciennement Canam) concernant la croissance et la puberté, leurs évolutions séculaires, les facteurs environnementaux et génétiques qui les influencent.

Ce travail s'appuie sur les données scientifiques disponibles en date du deuxième trimestre 2006. Près de 350 articles ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le Centre d'expertise collective de l'Inserm a assuré la coordination de cette expertise collective.

Groupe d'experts et auteurs

Serge AMSELEM, Bases moléculaires et cellulaires des maladies génétiques, Inserm U 654, Hôpital Armand-Trousseau, Paris

Jean-Claude CAREL, Endocrinologie et diabétologie pédiatrique, Inserm U 690, Hôpital Robert Debré, Paris

Nicolas DE ROUX, Inserm U 690, Hôpital Robert Debré, Paris

Tarik ISSAD, Département de biologie cellulaire, Université René Descartes, Institut Cochin, CNRS/Inserm, Paris

Stéfania MACCARI, Laboratoire de stress périnatal, Université de Lille 1, Villeneuve d'Ascq

Vincent PREVOT, Développement et plasticité du cerveau postnatal, Centre de recherche Jean-Pierre Aubert, Inserm U 837, Université de Lille 2, Lille

Charles SUSANNE, Laboratoire d'anthropologie, Université libre de Bruxelles, Belgique

A présenté une communication

Françoise ROVILLÉ-SAUSSE, UMR 5145 Éco-Anthropologie, Museum National d'Histoire Naturelle, Paris

Coordination scientifique, éditoriale, bibliographique et logistique

Fabienne BONNIN, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Catherine CHENU, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Jeanne ÉTIEMBLE, directrice, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Cécile GOMIS, secrétaire, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Anne-Laure PELLIER, attachée scientifique, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Chantal RONDET-GRELLIER, documentaliste, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Marie-Josèphe SAUREL-CUBIZOLLES, chargée d'expertise, Centre d'expertise collective de l'Inserm, Faculté de médecine Xavier-Bichat, Paris

Sommaire

Avant-propos XI

Analyse

1. Tendances séculaires de la croissance 1
2. Tendances séculaires de l'âge de la puberté 45
3. Lien entre obésité et puberté 59
4. Aspects génétiques de la croissance 67
5. Aspects génétiques de la puberté 85
6. Aspects neuroendocriniens de la puberté et de la croissance 99
7. Influence des stress précoces sur la puberté et la croissance 111

Synthèse et recommandations 131

Communication

Relations entre les habitudes alimentaires et la croissance des enfants dans les populations migrantes 155

Annexes 161

Avant-propos

Depuis le XIXe siècle, on observe dans les pays européens, une croissance et un développement plus rapides des enfants, des tailles moyennes plus élevées et une maturation plus précoce. Les évolutions séculaires en Europe sont clairement en relation avec l'industrialisation et les changements associés des conditions de vie, cela explique que ces modifications n'ont pas débuté à la même époque dans les différents pays européens.

L'arrêt des changements observés actuellement dans certains pays européens doit être interprété en fonction de l'ensemble des facteurs socioéconomiques et nutritionnels. Y a-t-il arrêt d'amélioration des conditions de vie ? Voire même une situation mésologique moins favorable ? Ou bien les conditions ont-elles atteint une qualité telle que le potentiel génétique s'exprime de manière optimale ?

Les évaluations régulières du statut de croissance dans une population restent importantes puisqu'elles sont un outil sensible en santé publique. En France, il n'y a pas d'études récentes représentatives de la population générale rapportant des données transversales ou longitudinales.

Dans la plupart des pays occidentaux, on observe parallèlement une augmentation constante de l'obésité chez l'enfant et une diminution de l'âge d'apparition de la puberté. Un certain nombre d'études épidémiologiques semblent indiquer que les deux phénomènes sont très probablement liés. Mais le sens de la relation reste à déterminer. Enfin, des études observationnelles ont montré des différences individuelles par rapport à l'impact du stress sur la croissance et la reproduction et des travaux expérimentaux tendent à élucider les mécanismes impliqués.

La Canam devenue le Régime social des indépendants (RSI) a demandé à l'Inserm de conduire une expertise collective sur le thème de la croissance et de la puberté et leurs évolutions pour dégager quelques pistes de réflexion utiles en santé publique et en recherche fondamentale.

Pour cela un groupe d'experts a été réuni et a analysé les travaux récents sur ces thèmes en suivant la grille de questions suivantes :

• Quelles sont les évolutions de la croissance et de l'âge de la puberté dans les années passées ? Quels sont les facteurs impliqués ? Comment ces paramètres (taille et âge de la puberté) sont-ils des indicateurs en santé publique ?

• Quels sont les déterminismes génétiques et les facteurs environnementaux impliqués dans la croissance et le développement de la puberté au niveau individuel et dans les populations ? Quelles sont les interactions entre les

facteurs environnementaux et génétiques dans le développement normal et pathologique ?

• Quel est rôle de la leptine dans la croissance et dans la survenue de la puberté chez les garçons et chez les filles ? Comment expliquer le lien avec l'obésité ?

• Quels sont les principaux mécanismes neurobiologiques du déclenchement de la puberté ? Quels pourraient être les nouveaux marqueurs cliniques et biologiques des phases précoces de la puberté ?

• Comment mettre en évidence l'influence des stress précoces sur la puberté et la croissance ?

À l'issue de l'analyse des données de la littérature internationale sur le sujet, le groupe d'experts a synthétisé les principaux messages et proposé des recommandations de recherche.

1

Tendances séculaires de la croissance

L'étude de l'interaction entre croissance et nutrition est une discipline classique de l'anthropologie. Ces études restent indispensables en épidémiologie pour évaluer les influences de facteurs mésologiques et pour situer l'état de santé à la fois d'un individu ou d'une population. En termes individuels, les enquêtes de croissance permettent d'établir des normes et donc de situer les enfants sortant de la normalité, aussi bien en excès qu'en insuffisance. Elles permettent donc d'aborder des problèmes aussi divers que celui de l'obésité, des carences nutritionnelles, des maladies ou des syndromes génétiques, des différences socioéconomiques, voire même de facteurs psychologiques (Susanne et coll., 2003).

Dès le XIXe siècle, Quételet (1796-1874) nota cette relation entre nutrition et croissance pour le poids et la taille de nouveau-nés à l'Hospice de la Maternité de Bruxelles, ainsi que pour les courbes de croissance observées à Bruxelles. Il inventa l'indice de Quételet (poids en kg divisé par la taille au carré), connu ensuite comme l'indice de masse corporelle (IMC ou BMI de la littérature anglophone).

La technique anthropométrique est non invasive, simple, rapide et reproductible ; elle est adéquate au travail sur le terrain et dans des enquêtes épidémiologiques. Taille, poids, périmètre du bras, plis sous-cutanés sont de bons indicateurs des conditions nutritionnelles, ainsi que les périmètres abdominal et de la hanche dans l'indication du type d'obésité. Ces indicateurs peuvent servir au dépistage de malnutrition protéino-énergétique ainsi que de l'obésité (Rebato, 2003).

Croissance et développement

L'analyse détaillée de la croissance et du développement se fait essentiellement sur la base de données longitudinales, c'est-à-dire des données sérielles du même sujet, permettant d'établir la courbe de croissance individuelle. La figure 1.1 illustre à partir d'un exemple les trois types principaux de courbes de croissance de dimensions corporelles : la courbe de croissance staturale typi-

que des longueurs (longueur des jambes par exemple) et de certaines largeurs (comme la largeur des épaules et des hanches) ; la courbe de croissance pondérale et la courbe de croissance du périmètre céphalique. Dans ce dernier cas, à la naissance, l'enfant a déjà atteint une large part de la dimension finale ; cette courbe est similaire pour toutes les dimensions crâniennes ainsi que pour les dimensions du visage.

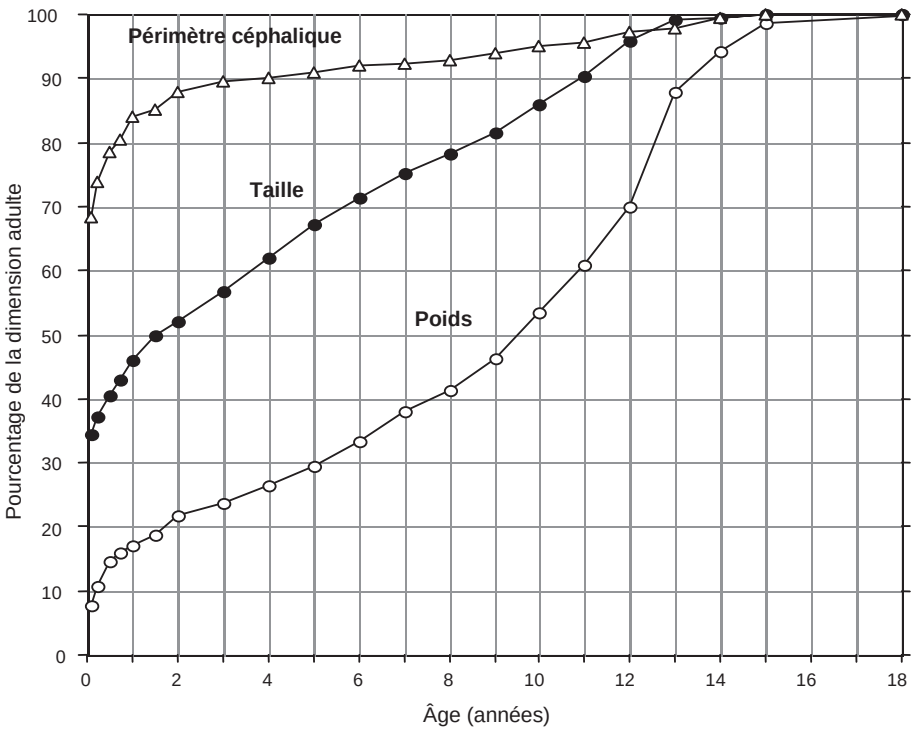


Figure 1.1 : Courbes de croissance de la taille, du poids et du périmètre céphalique d'une fille, exprimées en pourcentage des dimensions adultes (Fille nº 29 issue de l'Étude Belge de la Croissance de l'Enfant Normal : Wachholder et Hauspie, 1986 ; Hauspie et Wachholder, 1986) (d'après Hauspie, 2003)

La figure 1.2A montre que la vitesse de croissance staturale est caractérisée par une période d'accroissement rapide, mais néanmoins décélérante, durant les deux premières années de la croissance postnatale ; elle est suivie d'une période de vitesse de croissance staturale plus ou moins constante, parfois interrompue par un ou plusieurs petits pics de croissance pré-pubertaires (Butler et coll., 1989 ; Hauspie et Chrzastek-Spruch, 1993). Cette période est suivie par la période pubertaire ou l'adolescence, caractérisée par la présence d'un pic de croissance pubertaire.

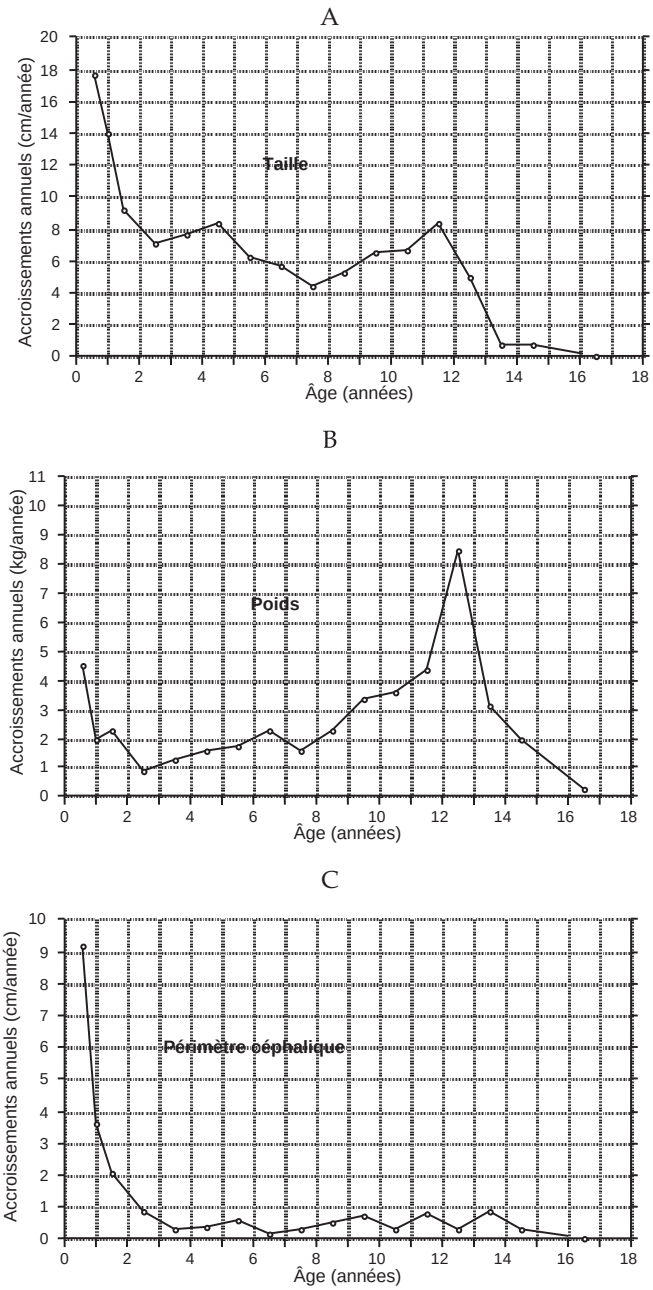


Figure 1.2 : Courbes de vitesse de croissance de la taille (A), du poids (B) et du périmètre céphalique (C) d'une fille (Fille nº 29 issue de l'Étude Belge de la Croissance de l'Enfant Normal : Wachholder et Hauspie, 1986 ; Hauspie et Wachholder, 1986) (d'après Hauspie, 2003)

La croissance du poids diffère de celle de la taille, dans la mesure où le début de la croissance pubertaire n'est pas marqué par un âge auquel la vitesse est minimale. Au contraire, un minimum de la vitesse de croissance pondérale est généralement constaté vers l'âge de 2-3 ans (figure 1.2 B) (Tanner et coll., 1966a), après lequel la vitesse augmente graduellement. La courbe de vitesse de croissance du périmètre crânien est caractérisée par une vitesse rapide mais fortement décélérante durant la première année postnatale (figure 1.2 C). Vers l'âge de 2 ans, la vitesse de croissance chute en dessous de 1 cm/an, et cela pour le reste de la période de croissance. Les dimensions de la tête et du visage ne montrent pas de pic de croissance pubertaire.

La vitesse de croissance illustre clairement la dynamique de la croissance. La figure 1.3 illustre cette vitesse calculée comme la première dérivée d'un exemple de courbe lissée de croissance de la taille par rapport à l'âge. La figure 1.3 illustre donc le fait que la taille, caractérisée par une période d'accroissement rapide à la naissance, décélère durant les deux premières années (la petite enfance) ; cette période est suivie par une période de vitesse plus stable (légèrement décélérante ou constante) pendant l'enfance, caractérisée parfois par un ou plusieurs petits pics de croissance pré-pubertaires. Cette période de l'enfance est de durée variable selon le sexe et la vitesse de maturation de l'enfant. Cette période est suivie par la période pubertaire ou l'adolescence, caractérisée par une accélération de la croissance staturale et un pic de croissance pubertaire. Après ce pic, la vitesse de croissance staturale diminue rapidement et la croissance se termine à l'âge adulte, atteint actuellement vers 16-17 ans chez les filles et 18-19 ans chez les garçons. Naturellement, les facteurs de variation sont multiples, entre populations, entre individus et entre les deux sexes ; cette variation concerne aussi bien le *timing* de développement que la taille elle-même à chaque âge.

Les études longitudinales, basées sur des mesures séquentielles, permettent de décrire avec précision ces modes de croissance. Les courbes de croissance peuvent être considérées comme « lisses », même si des études récentes, basées sur des techniques précises (telles que la knémométrie) et des mesures fréquentes (journalières ou hebdomadaires), indiquent des irrégularités de rythme de croissance (Hermanussen, 1998 ; Lampl, 1999).

De nombreux modèles mathématiques (plus de 200 fonctions) ont été proposés pour décrire et lisser la courbe de croissance (Marubini et Milani 1986 ; Bogin, 1988 ; Hauspie, 1989 et 1998a). Les avantages et désavantages des modèles les plus utilisés ont été envisagés par Hauspie et coll. (1991) et par Hauspie et Chrzastek-Spruch (1999). Le modèle I de Preece et Baines (PB1) est très couramment utilisé pour décrire la croissance de la taille et des dimensions post-crâniennes entre l'âge de 2-5 ans et l'âge adulte (Preece et Baines, 1978) ; la fonction logistique triple (Bock et Thissen, 1980) et le modèle JPA-2 (Jolicoeur et coll., 1992) le sont lorsque la courbe est étudiée à partir de la naissance.

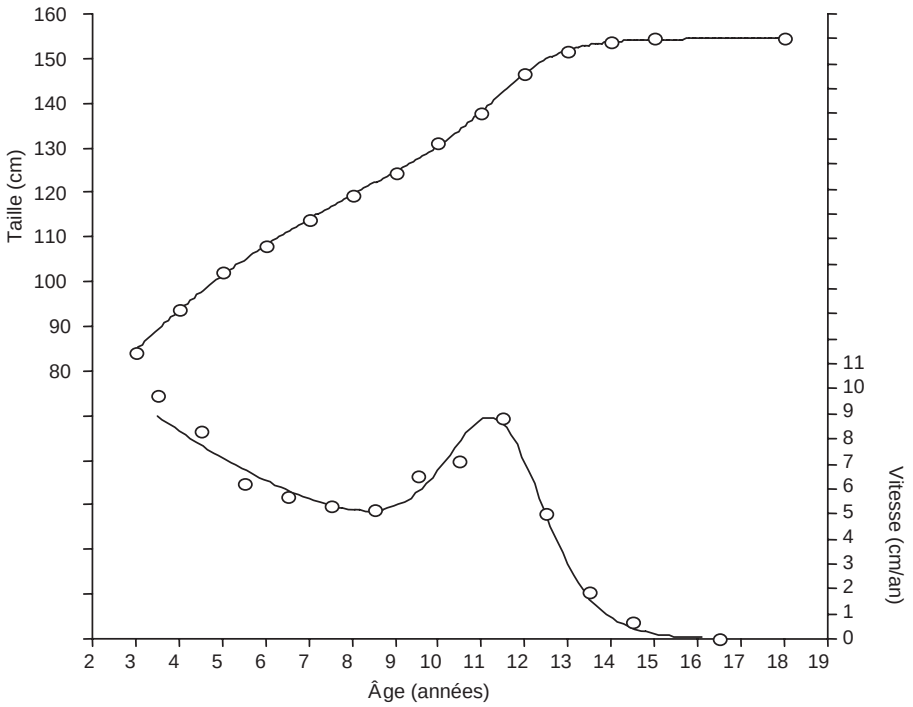


Figure 1.3 : Courbe de croissance de la taille d'une fille. La partie supérieure du graphique montre la taille atteinte à chaque âge et la courbe de croissance lisse estimée par le modèle PB1. La partie inférieure montre les accroissements annuels de la taille ainsi que la première dérivée du modèle PB1 (Fille n° 29 issue de l'Étude Belge de la Croissance de l'Enfant Normal : Wachholder et Hauspie, 1986 ; Hauspie et Wachholder, 1986) (d'après Hauspie, 2003)

Des données biologiques, telles que l'âge de la vitesse minimale juste avant le pic de croissance pubertaire, l'âge au pic de croissance pubertaire, la vitesse de croissance à ces âges, et la durée du pic de croissance pubertaire, peuvent être estimées par le modèle I de Preece et Baines (PB1). Le modèle PB1 permet donc une interprétation fonctionnelle de la courbe de croissance :

$$y = h_1 - \frac{2(h_1 - h_\theta)}{e^{s_0(t-\theta)} + e^{s_1(t-\theta)}}$$

où y =taille en cm, t=âge en années, et h_1, h_θ, s_0, s_1, θ sont les cinq paramètres de la fonction. Le paramètre h_1 correspond à l'asymptote supérieure de la fonction et représente donc une estimation de la dimension finale. h_θ est la dimension atteinte à l'âge θ. Les paramètres s_0 et s_1 sont des constantes de vitesse, contrôlant respectivement la vitesse de croissance pré-pubertaire et pubertaire.

La modélisation est donc une technique qui permet de résumer l'étude longitudinale de la croissance d'un individu en un petit nombre de paramètres ; les moyennes de ces paramètres au niveau d'une population, introduites dans le modèle mathématique, permettent de calculer une courbe de croissance lisse caractéristique de cette population et la courbe de vitesse de croissance instantanée est obtenue par la première dérivée de la fonction. Dans le cas du modèle PB1, la courbe de vitesse de croissance est :

$$y' = \frac{2(h_1 - h_\theta)\left(s_0 e^{s_0(t-\theta)} + s_1 e^{s_1(t-\theta)}\right)}{\left(e^{s_0(t-\theta)} + e^{s_1(t-\theta)}\right)^2}$$

La figure 1.3 illustre l'ajustement du modèle PB1 et les accroissements annuels ainsi que la courbe de vitesse de croissance instantanée. Les valeurs des paramètres du modèle PB1 figurent dans le tableau 1.I. L'erreur standard de l'estimation, qui correspond à la racine carrée de la variance résiduelle, est souvent utilisée comme une mesure de la qualité de l'ajustement.

$$\text{Erreur standard de l'estimation} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N} (y_i - \hat{y}_i)^2}{N-k}}$$

avec y_i la taille à l'âge x_i, $\hat{y}_i$ la valeur de la courbe ajustée à l'âge x_i, N le nombre de mesures de la taille, et k le nombre de paramètres dans le modèle (5 dans le cas du modèle PB1).

« On considère l'ajustement d'un modèle de croissance comme adéquat, si l'erreur standard de l'estimation est de l'ordre de l'erreur de mesure de la variable en question (typiquement 0,5 cm pour la taille). Au contraire, un biais systématique dans l'ajustement peut être estimé par un test de « runs », par exemple (Siegel, 1956) » (Hauspie, 2003).

Pour d'autres caractères corporels, tels que le poids, l'indice de la masse corporelle (IMC ou BMI) et les plis cutanés, des modèles non-structurels, comme des fonctions polynomiales, sont plus utilisés (Largo et coll., 1978 ; Gasser et coll., 1984).

Au niveau de la puberté, ces modèles sont donc particulièrement utiles puisqu'ils permettent d'estimer des paramètres biologiques tels que l'âge, la dimension et la vitesse au début du pic de croissance pubertaire et au moment de la vitesse maximale lors de l'adolescence.

Tableau 1.I : Paramètres de la fonction et paramètres biologiques obtenus par l'ajustement du modèle 1 de Preece et Baines (PB1) aux données longitudinales de la Fille n° 29 de l'Étude Belge de la Croissance de l'Enfant Normal (d'après Hauspie, 2003)

Paramètres de la fonction	Paramètres biologiques
h_1	154,4 cm
h_θ	143,7 cm
S_0	0,1374
S_1	1,450
θ	11,63 années
Variance résiduelle	0,144 cm^2
Erreur standard de l'estimation	0,380 cm
Âge au début du pic	8,33 années
Taille au début du pic	121,2 cm
Vitesse au début du pic	5,1 cm/an
Âge à la vitesse maximale	11,18 années
Taille à la vitesse maximale	139,8 cm
Vitesse maximale	8,9 cm/an
Accroissement pubertaire	33,2 cm

Comme nous l'avons déjà indiqué, les facteurs de variation sont nombreux et ne concernent pas uniquement des variations de taille atteinte à chaque âge, mais également le rythme de croissance, et la vitesse avec laquelle un individu atteint sa taille finale. Cette vitesse de maturation est corrélée à d'autres marqueurs de maturation, tels que les caractères sexuels secondaires ou l'âge osseux.

La figure 1.4 illustre un exemple théorique soulignant les effets principaux de la variation du rythme de croissance sur la forme de la courbe de croissance. Le graphique montre la taille atteinte, ainsi que la vitesse de croissance de la taille, pour des enfants à maturation avancée, moyenne et tardive, ayant la même taille à la naissance et à l'âge adulte. Ces trois sujets théoriques ont le même potentiel pour atteindre une certaine taille finale, mais ils diffèrent considérablement en ce qui concerne le temps nécessaire pour arriver à cette maturation complète. Par conséquent, on observe des différences considérables de la taille et de la forme de la courbe de croissance entre ces trois degrés de rythme de croissance tout au long de la période de l'enfance et surtout à l'adolescence. L'effet de différences de rythme de croissance sur la taille atteinte est d'autant plus grand que l'enfant devient plus âgé et que la pente de la courbe de croissance est plus aiguë, ce qui explique que l'effet de différences de rythme de croissance sur

la taille atteinte est plus prononcé lors du pic de croissance pubertaire (Hauspie, 2003).

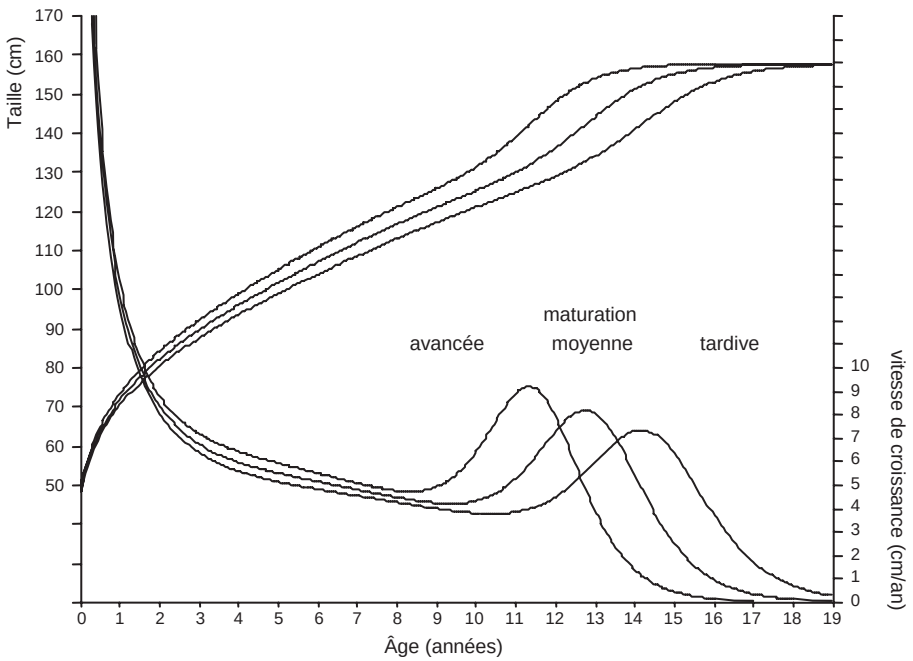


Figure 1.4 : Effet de variation de rythme de croissance (vitesse de maturation) sur la courbe de croissance : un exemple théorique (d'après Hauspie, 2003)

Cet exemple est théorique mais correspond cependant au fait que dans des populations réelles, il n'y a quasiment pas de corrélations entre la taille finale et l'âge auquel s'installe le pic de croissance pubertaire (Largo et coll., 1978 ; Cameron et coll., 1982 ; Zacharias et Rand, 1983 ; Marshall et Tanner 1986 ; Malina et Bouchard, 1991 ; Beunen et coll., 1994 ; Bielicki et Hauspie, 1994 ; Qin et coll., 1996 ; Gasser et coll., 2001). Ainsi par exemple, les enfants à maturation avancée ont une période de croissance moins longue mais une vitesse de croissance plus élevée pendant l'enfance et, surtout au moment du pic de croissance pubertaire. Au contraire, des enfants à maturation tardive auront une période de croissance plus longue mais le pic de croissance pubertaire sera moins élevé. Il existe donc une corrélation négative entre la vitesse maximale lors du pic de croissance pubertaire et l'âge auquel cette vitesse maximale est atteinte : ceci est le cas pour la taille et bien d'autres caractères (Tanner et coll., 1976 ; Largo et coll., 1978 ; Hauspie, 1980).

Normes de croissance

Si ce que nous avons décrit provient essentiellement d'études longitudinales, la majorité des études de croissance sont en fait transversales, c'est-à-dire réalisées à partir de mesures uniques prises chez des sujets différents à chaque âge. Les résultats des études transversales peuvent être intéressants également, car ils permettent d'estimer la tendance centrale d'une population et la variation de données de croissance à chaque âge. C'est aussi à partir de données transversales que des courbes percentilées (ou normes de croissance ou courbes de référence) sont établies, illustrant la croissance « moyenne » et les limites de la variation « normale » dans une population. Ces études transversales de la croissance sont donc intéressantes au niveau épidémiologique et au niveau de l'analyse de l'influence des facteurs génétiques et mésologiques. Les figures suivantes illustrent les courbes percentilées établies récemment pour la population flamande (Belgique) pour la taille et le poids (figure 1.5) et pour l'IMC (figure 1.6) (Hauspie, 2005).

Cependant, ces courbes ne permettent pas d'analyser la dynamique du processus de croissance individuel. Elles sont statiques et leur caractère moyen atténue les caractéristiques de la poussée de croissance pubertaire. Ainsi, dans la courbe d'accroissement des moyennes (il ne s'agit donc pas d'une vitesse), la hauteur du pic de croissance pubertaire est réduite, et la poussée de croissance pubertaire est également beaucoup plus étalée. La figure 1.6 illustre ces courbes d'accroissement des moyennes pour la même population que la figure 1.5. L'allure d'une courbe moyenne d'une étude transversale diffère nettement de celle de courbes individuelles longitudinales. Pendant la puberté, la courbe de croissance d'un enfant ne suit pas une des lignes percentilées des normes de croissance transversale et ces lignes percentilées ne permettent pas d'évaluer la normalité de l'évolution de la croissance dans le temps. Cependant, on peut tenir compte dans des courbes de référence de ces différences de rythme de croissance (Tanner et coll., 1966a et b). Wachholder et Hauspie (1986) et Hauspie et Wachholder (1986) ont par exemple utilisé des courbes de « constantes-moyennes » pour estimer l'allure typiquement moyenne (Hauspie, 1989), alors que les courbes de référence pour les enfants à maturation avancée ou tardive étaient obtenues par une analyse de régression des paramètres du modèle Preece et Baines (PB1) sur l'âge à la vitesse maximale lors de la puberté (Wachholder et Hauspie, 1986 ; Hauspie et Wachholder, 1986). La figure 1.7 illustre de telles courbes pour la population de Sarsuna-Barisha (Hauspie et coll., 1980).

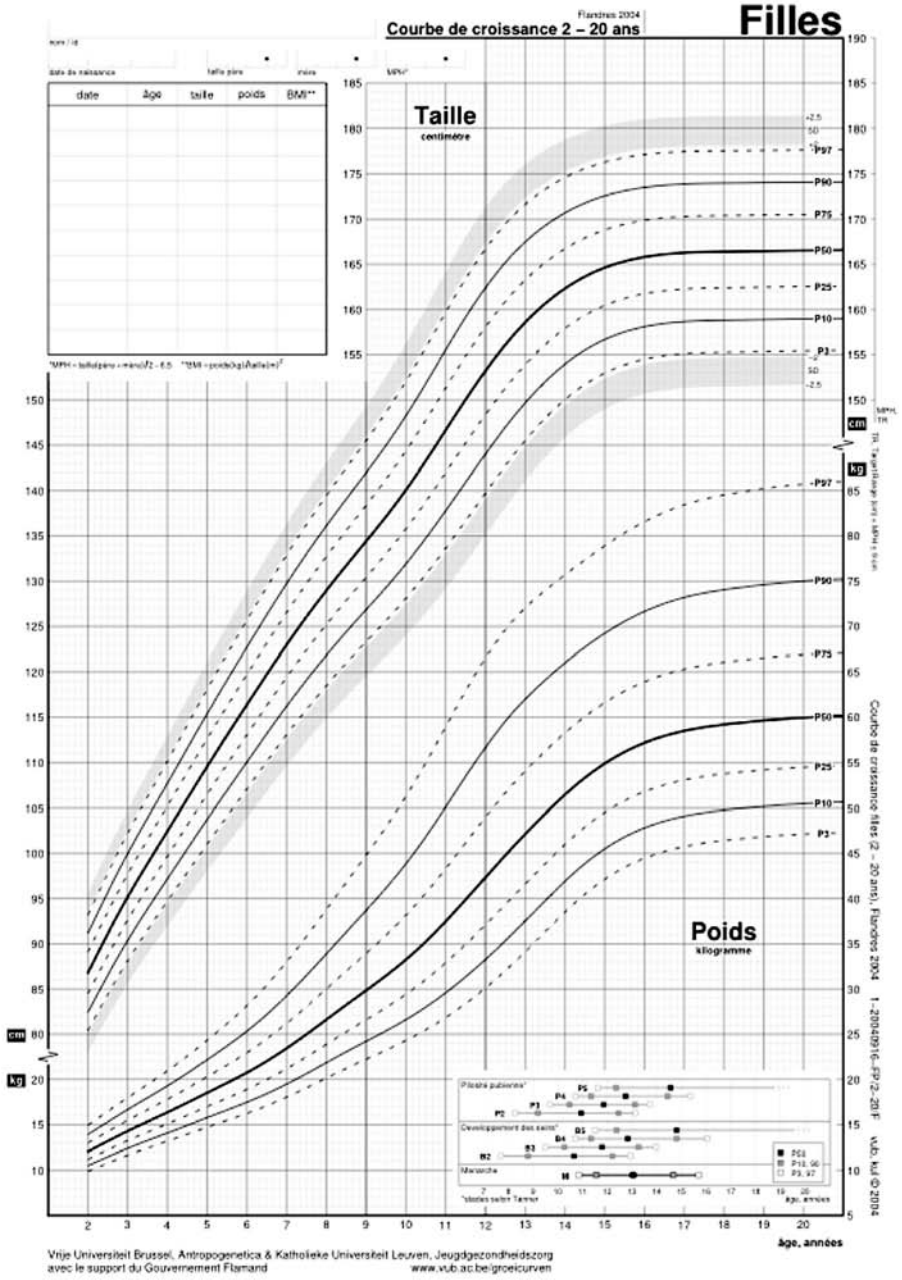


Figure 1.5 : Courbes percentilées de la taille, du poids ainsi que les normes féminines relatives au *timing* de la puberté calculées pour la population flamande (Belgique) (Hauspie, 2005)

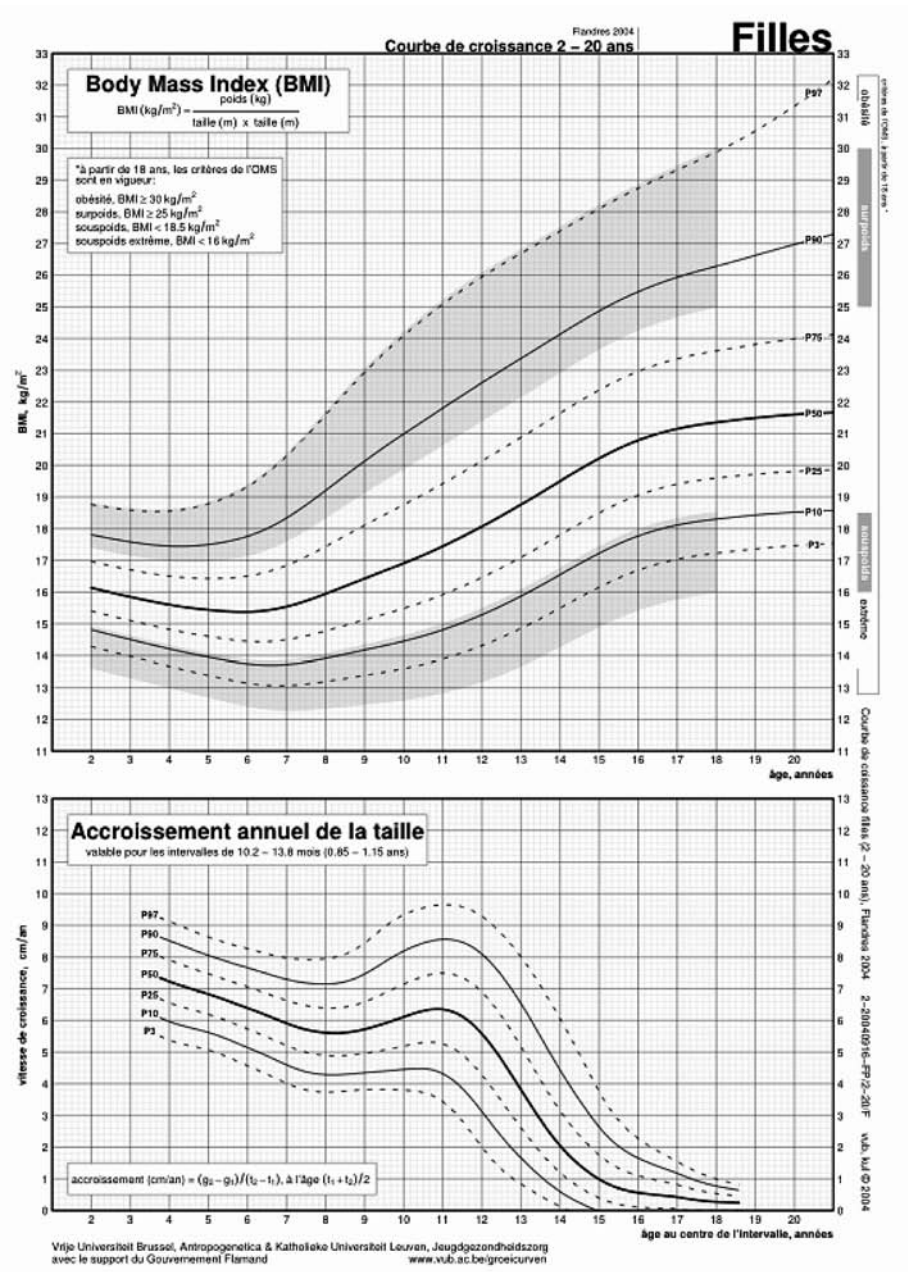


Figure 1.6 : Courbes percentilées de l'IMC (BMI) des filles ainsi que les normes des accroissements annuels de la taille calculées pour la population flamande (Belgique) (Hauspie, 2005)

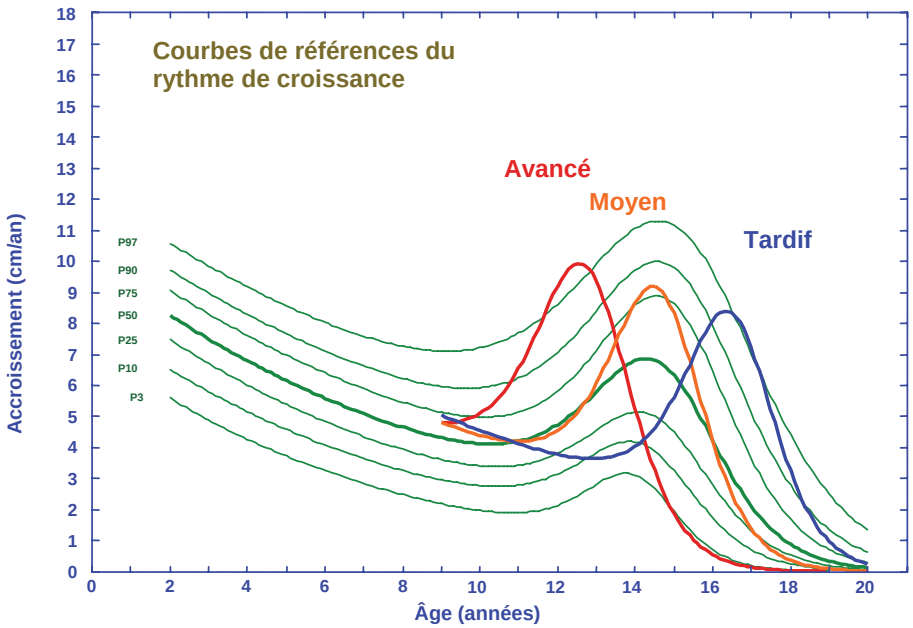


Figure 1.7 : Courbes de référence pour la population de Sarsuna-Barisha (Hauspie et coll., 1980)
Tenant compte des différences de rythme de croissance : les courbes de « constantes-moyennes » estiment l'allure typiquement moyenne, alors que les courbes de référence pour les enfants à maturation avancée ou tardive ont été obtenues par une analyse de régression des paramètres du modèle Preece et Baines (PB1) sur l'âge à la vitesse maximale lors de la puberté.

Dimorphisme sexuel

Des différences de croissance entre les deux sexes existent à tous les âges, c'est-à-dire dès la vie fœtale jusqu'à l'adulte, mais elles sont peu prononcées avant la puberté. Le dimorphisme sexuel des caractéristiques anthropométriques s'établit essentiellement pendant la période pubertaire. En termes de courbe de croissance moyenne de taille, les dimensions corporelles sont légèrement supérieures chez les garçons pendant l'enfance, puis il y aura une période d'à peu près deux ans où les filles auront des dimensions plus élevées que celles des garçons (en raison des poussées de croissance pubertaire plus précoces des filles) ; enfin au moment de leur puberté, les garçons deviennent plus grands que les filles pour quasiment toutes les dimensions corporelles.

À nouveau, les données longitudinales permettent de mieux comprendre comment ce dimorphisme sexuel s'établit au cours du processus de croissance (Tanner et coll., 1976 ; Hauspie et coll., 1985 ; Hauspie, 1986 ; Koziel et coll., 1995). En effet, en comparant les courbes de constantes moyennes

des garçons et des filles, obtenues après ajustement d'un modèle mathématique aux sujets individuels de l'échantillon, on peut décomposer le dimorphisme sexuel de la taille adulte en trois parties :

• la différence d'accroissement pubertaire entre les deux sexes ;

• la différence de croissance pré-pubertaire, c'est-à-dire à l'âge où les filles commencent leur poussée de croissance pubertaire ;

• la différence de croissance due à la croissance pubertaire plus tardive des garçons, c'est-à-dire le gain de croissance acquis par les garçons entre l'âge du début de la poussée de croissance pubertaire des filles et des garçons.

La figure 1.8 montre les courbes de constantes moyennes pour la population belge. Le début de la poussée de croissance pubertaire est indiqué par les points noirs, alors que l'accroissement pubertaire est la croissance acquise depuis le début de la poussée de croissance pubertaire jusqu'à la taille finale.

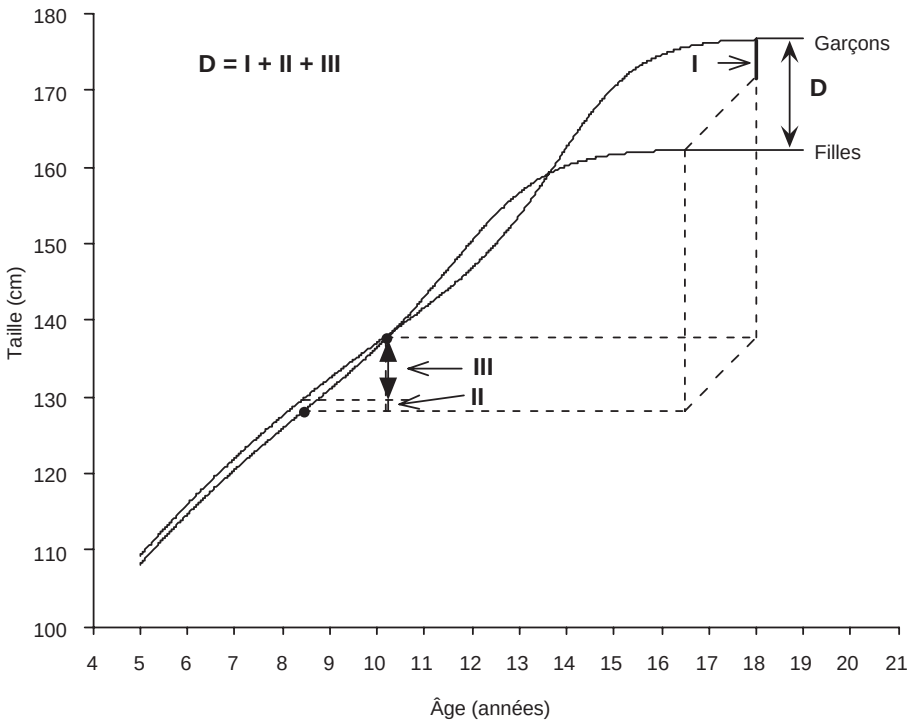


Figure 1.8 : Décomposition du dimorphisme sexuel de la taille adulte (D) à partir des courbes de croissance de constantes moyennes (modèle PB1)
La partie I est due à la différence d'accroissement pubertaire, la partie II à la différence de croissance pré-pubertaire, et la partie III à la différence due au retard de l'installation de la poussée de croissance pubertaire chez les garçons (d'après Hauspie, 2003)

Le tableau 1.II montre les résultats d'une telle analyse pour la population belge en ce qui concerne la taille et la taille assis (Hauspie, 2003).

Tableau 1.II : Décomposition du dimorphisme sexuel de la taille et de la taille assis en trois composantes additives (population belge : Koziel et coll., 1995)

	Taille (cm)	Taille assis (cm)
Dimorphisme	13,5	6,5
I	4,9	2,8
II	0,4	0,5
III	8,2	3,2

La partie I est due à la différence d'accroissement pubertaire, la partie II est due à la différence de croissance pré-pubertaire, et la partie III à la différence due au retard de l'installation de la poussée de croissance pubertaire chez les garçons

Le tableau 1.II indique que le dimorphisme sexuel de la taille adulte était de 13,5 cm dans la population belge, décomposé en 0,4 cm de différences pré-pubertaires de taille, 4,9 cm de pic pubertaire plus élevé chez les garçons et surtout 8,2 cm dû au retard dans le *timing* de la poussée de croissance pubertaire chez les garçons.

Loesch et coll. (1995) ont suggéré que le début plus précoce de la puberté chez les filles est associé à une sécrétion plus précoce d'œstrogènes, qui accélère plus la maturation squelettique que la croissance en taille, et réduit donc le gain en taille pendant la période pubertaire. Chez les garçons, la testostérone stimule la croissance en taille et accélère la maturation squelettique.

Des tendances similaires s'observent pour la taille assis, alors que la largeur des épaules est plus grande chez les garçons dû à un plus grand accroissement pubertaire. Pour la largeur des hanches, le dimorphisme est quasiment inexistant avant la puberté ou à l'âge adulte ; en effet, l'accroissement pubertaire est plus important chez les filles mais il est quasiment entièrement compensé par le gain en largeur des hanches chez les garçons en raison de leur période de croissance pré-pubertaire prolongée (Hauspie et coll., 1985).

Modèle multifactoriel

Les paramètres de croissance correspondent à un modèle multifactoriel sous influence de facteurs génétiques polygéniques mais aussi de facteurs mésologiques.

Au niveau génétique, des études longitudinales de la croissance dans des échantillons de jumeaux ou des échantillons familiaux ont clairement démontré que le rythme de croissance est déterminé génétiquement (Hauspie et coll., 1982 ; Sharma, 1983 ; Mueller, 1986 ; Byard et coll., 1993 ; Hauspie, 1998b). Ainsi, une étude de Hauspie et coll. (1994) sur des jumeaux monozygotes et dizygotes montre une composante génétique importante, en particulier dans la variation de l'âge au pic de croissance pubertaire. L'influence génétique peut être évaluée par un cœfficient d'héritabilité, défini comme la proportion de la variation due aux facteurs génétiques par rapport à la variation totale. Cependant, dans l'examen des relations familiales, à la composante génétique s'ajoute la transmissibilité culturelle et mésologique.

L'influence des conditions mésologiques est aussi abondamment illustrée. Dans des conditions de vie médiocre, la croissance et le développement peuvent être freinés, pour permettre ainsi à l'enfant de mieux répondre à ses besoins physiologiques et métaboliques. Lorsque les conditions environnementales s'améliorent, on observera une période de croissance de rattrapage jusqu'au moment où la trajectoire originale de sa croissance est à nouveau atteinte (Tanner, 1986 ; Golden, 1998). Mais si la période de stress dure trop longtemps, la croissance répondra à un modèle de maturation tardive. Les exemples sont nombreux, que ce soit pour des raisons de malnutrition chronique mais légère (Hansen et coll., 1971), des raisons médicales de maladies chroniques comme l'asthme (Hauspie et coll., 1977 et 1979), des raisons de stress psychosocial (Widdowson, 1951 ; Powell et coll., 1967 ; Skuse, 1998), des raisons de milieu familial socialement défavorisé (Bielicki, 1986), ou encore chez des enfants vivant à haute altitude (Malik et Hauspie, 1986). « Tous ces enfants sont légèrement en retard pour atteindre leur poussée de croissance pubertaire, la maturation sexuelle et la taille finale. Au contraire, la taille finale n'est, en moyenne, pas réduite (c'est-à-dire conforme à la moyenne de la population), sauf si les conditions contraignantes sont trop sévères (Froment, 1986 ; Tanner, 1986) » (Hauspie, 2003).

Évolution séculaire en Europe

Les anthropologues ont de longue date illustré les changements séculaires de la croissance en liaison avec les processus d'industrialisation et de modernisation. En effet, on observe dans les pays européens depuis le XIXe siècle, une croissance et un développement plus rapides, des tailles moyennes plus élevées et une maturation plus précoce (Bodzsar et Susanne, 1998 ; Susanne et coll., 2001) (figures 1.9 et 1.10).

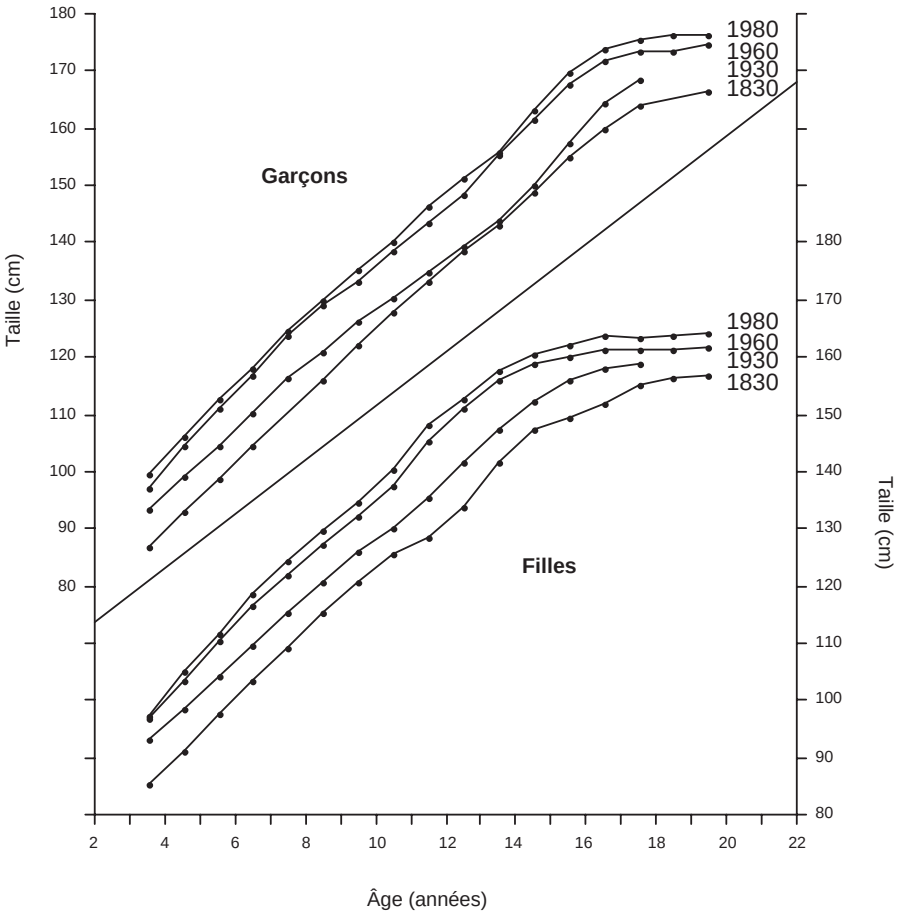


Figure 1.9 : Évolution séculaire en Belgique (d'après Vercauteren, 2003)

Bodzsar et Susanne (1998) ont montré que l'évolution séculaire de la taille continue à être observée dans la plupart des régions européennes (figure 1.11) : elle est plus faible dans les pays nordiques comme la Suède et la Norvège (de l'ordre de 0,3 cm par décennie) et plus élevée dans les pays de l'est et du sud (2,5 cm par décennie en Pologne, Espagne, Bulgarie, Italie et 3,5 cm par décennie en Grèce). En Europe occidentale, elle reste de l'ordre de 1 cm par décennie (Hauspie et coll., 1997).

L'évolution séculaire peut s'observer en trois périodes distinctes : avant 2 ans où l'évolution est faible ; de 2 ans à la puberté, où l'évolution est plus élevée liée à l'accélération pubertaire ; et post-pubertaire où l'évolution atteint celle de l'âge adulte (figure 1.12).

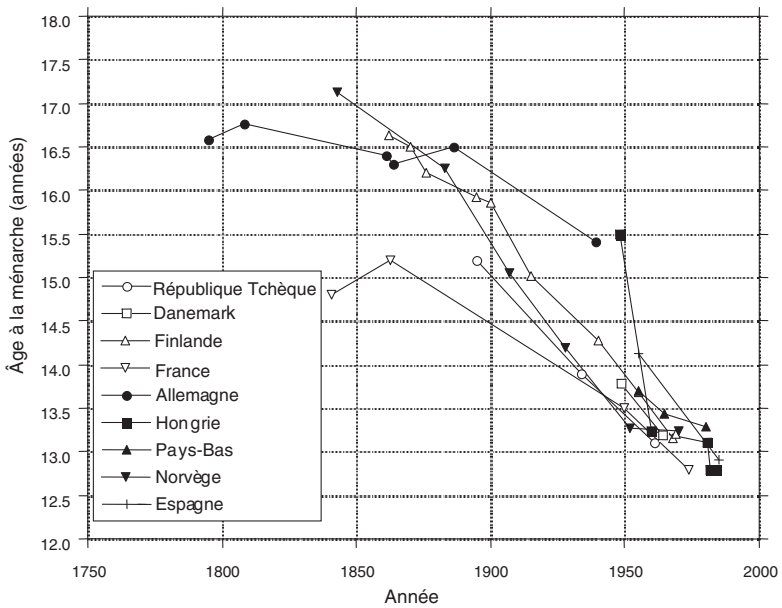


Figure 1.10 : Évolution séculaire de l'âge à la ménarche en Europe (d'après Susanne et coll., 2001)

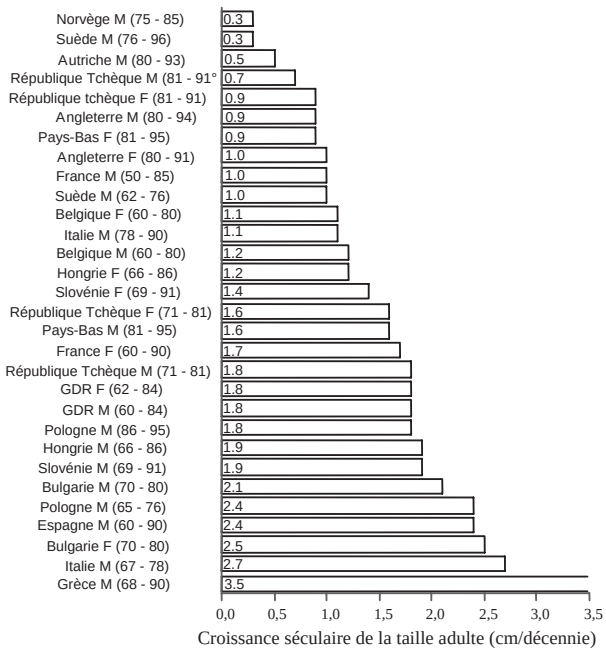


Figure 1.11 : Quelques exemples de l'évolution séculaire de la stature adulte durant la 2e partie du XXe siècle (d'après Vercauteren, 2003)

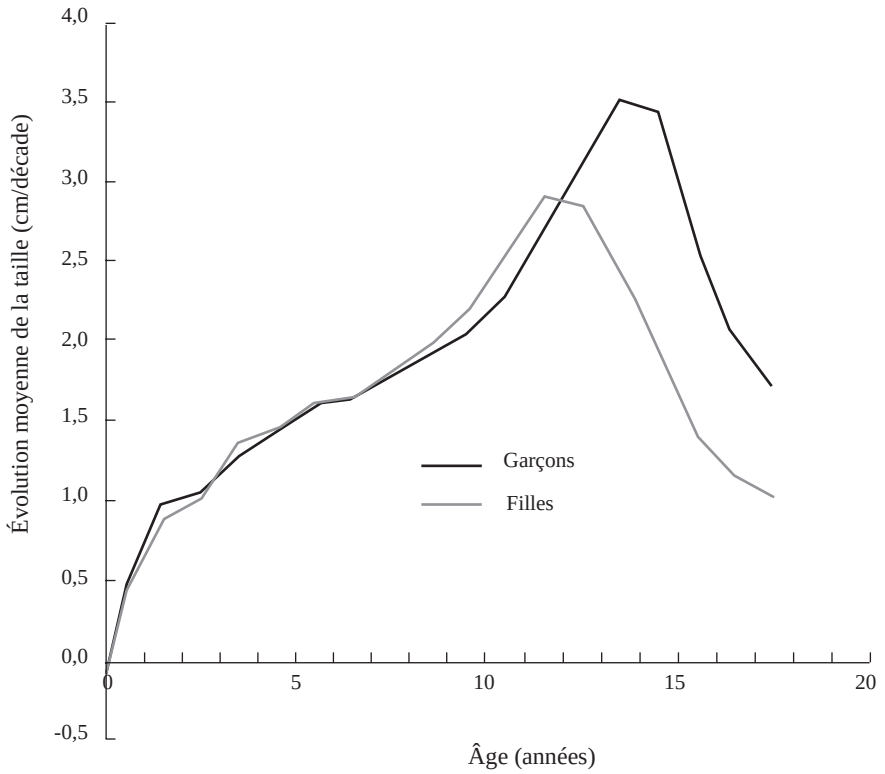


Figure 1.12 : Évolution séculaire moyenne de taille d'enfants japonais entre 1950 et 1990 (d'après Cole, 2003)

Évolution séculaire de la taille

À la naissance, les changements séculaires sont négligeables (Ward et Ward, 1984 ; Garn, 1987 ; Rosenberg, 1988). Ils prennent place cependant dès les premières années de vie, mais l'évolution séculaire de la taille est souvent plus élevée durant la période pubertaire : Eveleth et Tanner (1990) évaluent, pour la période 1880-1980, les changements à 1,5 cm par décennie pendant l'enfance, 2,5 cm par décennie pendant la puberté et à 1 cm par décennie à l'âge adulte. En fait, cette observation est liée au développement pubertaire progressivement plus précoce. Ainsi, la figure 1.13 relative à l'évolution séculaire en Belgique montrant les différences entre les données de 1980 avec celles de 1960, 1930 et 1830, met en évidence des différences plus élevées pendant l'âge de la puberté mais uniquement par rapport à 1930 et 1830 où l'augmentation est due à l'accroissement de taille mais aussi à une accélération de tempo. Au contraire, par rapport à 1960, les différences observées sont du

même ordre de grandeur : dans ce cas, les différences ne sont plus dues qu'à l'accroissement de taille.

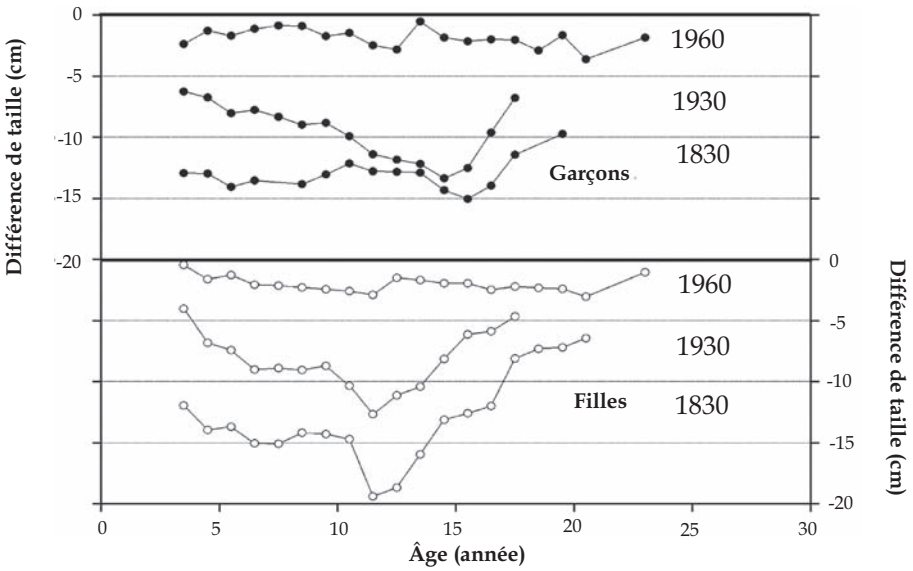


Figure 1.13 : Différence de taille entre 1980 (0) et respectivement 1960, 1930 et 1830 pour des garçons et filles belges (Hauspie et Vercauteren, 2004)

Dans d'autres régions européennes, le changement séculaire n'est également pas plus élevé pendant la puberté que pendant l'enfance, c'est le cas pour la Norvège et la Pologne (au niveau urbain). Cette observation n'est cependant pas encore générale, les données tchèques, slovènes, polonaises et celles de Jena témoignent encore d'un effet d'accélération (Bodzsar et Susanne, 1998).

Couplée aux changements de rythme de croissance, la durée du processus de croissance diminue. Certains moments de cette croissance se déroulent donc plus précocément, comme le début de la croissance pubertaire, l'âge au pic de croissance pubertaire.

L'évolution séculaire ne s'est naturellement pas réalisée de manière linéaire : ainsi, pour la Belgique, et l'âge au pic de croissance pubertaire (PHV) estimé par le modèle Preece et Baines, l'évolution a été lente de 1830 à 1920 (0,34 mois/décennie), plus rapide de 1930 à 1960 (3,44 mois/décennie) et plus lent à nouveau à partir de 1960 (1,14 mois/décennie) (Susanne et Vercauteren, 1997 ; Vercauteren, 2003).

Actuellement, l'évolution séculaire de la taille à l'âge adulte se ralentit ou est même stoppée dans certains pays européens. Deux raisons peuvent expliquer cette décélération, soit que les conditions mésologiques sont devenues optimales pour l'expression complète du génotype, soit que les conditions

mésologiques cessent de s'améliorer dans les dernières décennies (Susanne et Bodzsar, 1998 ; Hauspie et Vercauteren, 2004).

L'évolution séculaire de la taille est essentiellement liée à celle de la longueur des membres inférieurs (Himes, 1979 ; Tanner et coll., 1982 ; Vercauteren et coll., 1983 ; Tanner, 1990 ; Susanne, 1993 ; Takaishi, 1995).

Certains auteurs (Eveleth et Tanner, 1990 ; Kuh et coll., 1991) mentionnent une plus grande plasticité des garçons, c'est-à-dire que les garçons seraient plus plastiques aux changements mésologiques, seraient plus affectés par de mauvaises conditions et croîtraient plus rapidement lorsque les conditions sont favorables.

Évolution séculaire d'autres mensurations

L'évolution séculaire ne se limite naturellement pas à la taille mais implique l'ensemble des dimensions et des proportions corporelles. Par rapport à la taille, le diamètre biacromial, la longueur des bras et les dimensions thoraciques diminueraient.

Concernant les diamètres du bassin, la littérature est contradictoire (Susanne et Bodzsar, 1998 ; Susanne et coll., 2001) mais indique souvent un type de silhouette plus longiligne, comme en Belgique (Susanne, 1993 ; Vercauteren et coll., 1998), Suède (Lindgren, 1998) et Allemagne (Jaeger, 1998) (figure 1.14), bien que des différences régionales et socioéconomiques existent.

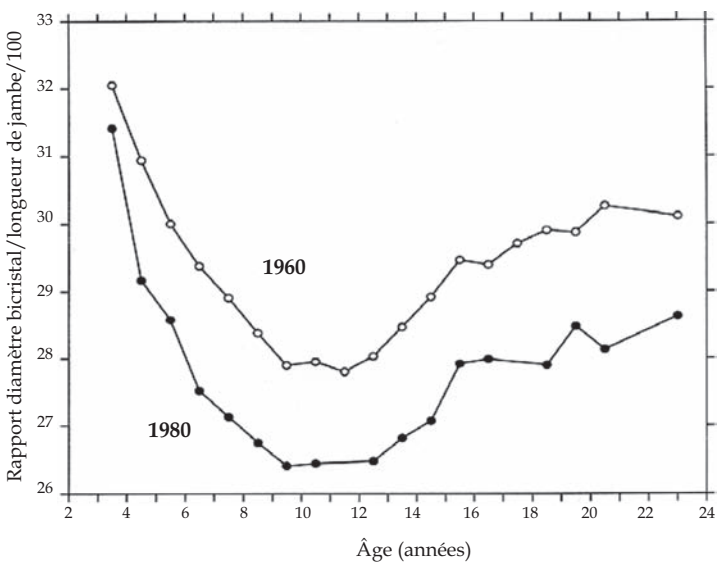


Figure 1.14 : Évolution entre 1960 et 1980 du rapport diamètre bicristal/ longueur de jambe chez des filles belges (d'après Susanne et coll., 2001)

Au niveau des dimensions céphaliques, des changements séculaires s'observent aussi, comme une face plus étroite, une réduction de la largeur céphalique combinée à une augmentation de la longueur céphalique, et donc connue sous le nom de débrachycéphalisation : ces observations concernent notamment la Belgique (Vercauteren et coll., 1983 ; Susanne et coll., 1988 ; Vercauteren et coll., 1998), la Bulgarie (Stoev et Yordanov, 1998), la France (Demoulin, 1998), l'Allemagne (Jaeger, 1998), la Hongrie (Gyenis, 1994) et la République tchèque (Vignerova et Blaha, 1998) (figure 1.15).

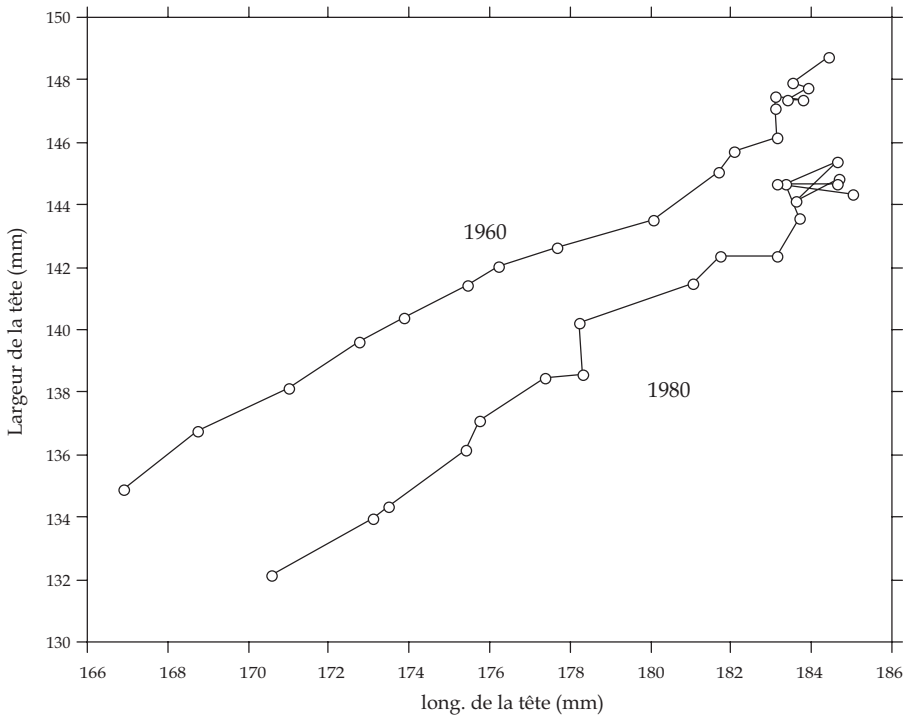


Figure 1.15 : Évolution entre 1960 et 1980 du rapport largeur / longueur de tête chez des garçons belges (d'après Susanne et coll., 2001)

Évolution séculaire du poids

Avec l'évolution séculaire de la taille, il est normal d'observer des changements de poids, aussi bien chez les enfants que les adultes (Liestol et Rosenberg, 1995 ; Susanne et coll., 2001).

Cependant, dans les périodes 1970, un poids relatif moins élevé a été observé comme en Tchéquie (Vignerova et Blaha, 1998, pour les filles de plus de 15 ans), en Slovénie (Stefancic et Tomazo-Ravnik, 1998, à partir de 13 ans), en Belgique (Susanne, 1993 ; Hauspie et coll., 1997, à partir de 13 ans) et à Jena (Jaeger, 1998, aux tailles supérieures à 150 cm).

À partir des années 1980, des travaux démontrant une tendance inverse vers un alourdissement relatif ont été publiés par Cernerud (1993) et Lindgren (1998) pour la Suède, Liestol et Rosenberg (1995) pour la Norvège, Rona (1998) pour l'Angleterre, Sorensen et Price (1990) pour le Danemark, Kiess et coll. (2001) pour l'Allemagne (ces auteurs observent une augmentation du 97e percentile alors que le 3e percentile reste constant) ainsi que Zellner et coll. (2004) pour l'Allemagne (figure 1.16).

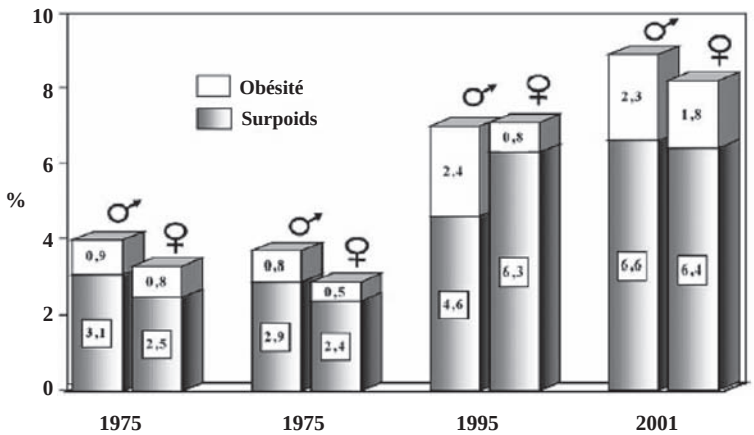


Figure 1.16 : Évolution de 1975 à 2001 de la fréquence de surpoids et d'obésité à Jena chez des enfants de 7-14 ans (basé sur les 90e et 97e percentiles d'IMC des enfants allemands (d'après Zellner et coll., 2004)

Cela reflète l'épidémie croissante d'obésité observée dans le monde occidental. Elle est le plus souvent documentée par une augmentation d'IMC (ou de plis cutanés ou de circonférences) : son évolution suit un autre *timing* que celle de la taille et répond manifestement à une autre étiologie.

L'obésité adulte manifeste des signes d'augmentation depuis les années 1970 en Europe, mais seulement après 1980 chez les enfants ; ces signes sont apparus plus tôt aux États-Unis (Bielicki et coll., 2000). L'obésité est actuellement observée à des âges de plus en plus jeunes (Bundred et coll., 2001 ; Zellner et coll., 2004).

L'évolution du poids à la naissance est peu sensible, et ne semble pas suivre un processus d'évolution séculaire. En fait, durant la seconde moitié du XIXe siècle, on a noté une baisse du poids à la naissance (Ward et Ward, 1984 ; Rosenberg, 1988). Au XXe siècle, il est resté stable mais il existe des signes récents aux États-Unis d'une augmentation, liée probablement à l'obésité maternelle (Alberman, 1991) et à une augmentation de diabète gestationnel.

Diverses populations ne présentent pas d'évolution séculaire, il s'agit essentiellement de pays en voie de développement comme les Yucatec Maya de

Mexico (McCullough, 1982), les Indiens du Guatémala (Bogin et McVean, 1984), les Khatris en Inde (Sethi et coll., 1995), les Indiens Xingu au Brésil (Eveleth et coll., 1974), à Hyderabab en Inde (Shatrugna et Rao, 1987).

Mais, également en Europe, pendant les périodes mésologiquement difficiles une évolution négative peut être observée. C'est le cas en Pologne, vers les années 1980 pour l'âge à la ménarche (Hulanicka et Waliszko, 1991) (figure 1.17) ; c'est aussi le cas en Europe au début du XIXe siècle pour la taille sous l'effet de la révolution industrielle, et de faibles récoltes (Komlos, 1985 ; Floud et coll., 1990), et également durant les deux guerres mondiales (Eiben, 1989).

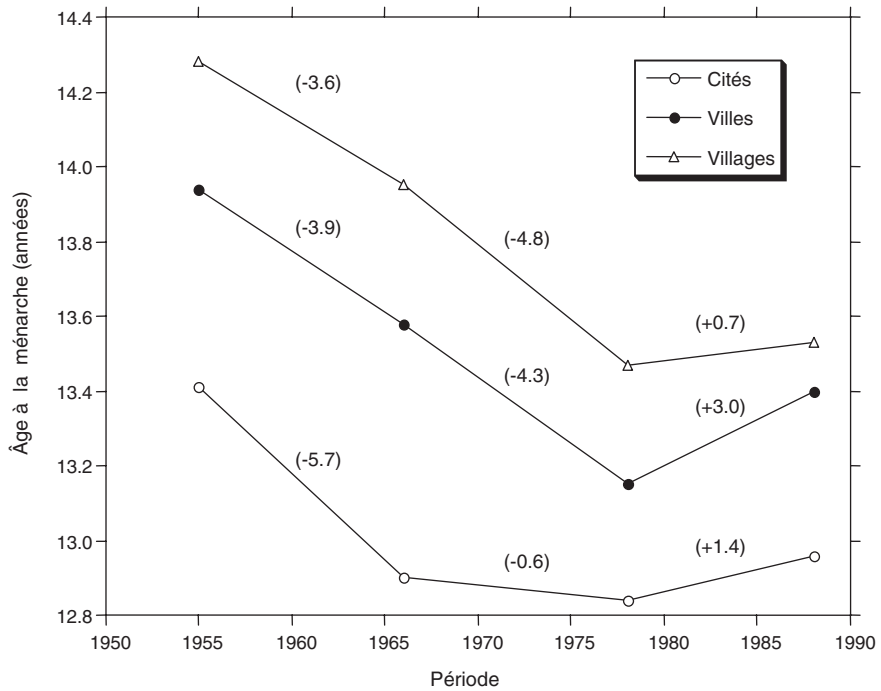


Figure 1.17 : Changement séculaire de l'âge à la ménarche en Pologne. Les nombres entre parenthèses représentent le changement séculaire (d'après Hulanicka et Waliszko, 1991) (d'après Susanne et coll., 2001)

Et en France ?

Une synthèse de l'évolution séculaire en France a été effectuée par Demoulin (1998). Cette observation d'évolution séculaire est essentiellement basée sur des tailles masculines adultes, à savoir des conscrits de 18-20 ans qui cependant n'ont pas atteint nécessairement leur taille définitive. L'évolution séculaire y est de 0,7 cm par décennie entre 1900 et 1960 et de 1 à 2 cm par décennie entre 1960 et 1990.

Une autre étude française commencée en 1984-1985 dans les mêmes conditions que l'étude de référence française (Sempé et coll., 1979) a montré que les enfants actuels sont plus grands et ont un poids plus élevé. Elle montre également un avancement du rebond d'adiposité et une vitesse augmentée de la croissance au début de la vie (Deheeger et Rolland-Cachera, 2004 ; Rolland-Cachera et coll., 2006).

L'analyse de moyennes de taille masculine par département montre, à part une hétérogénéité inter-départementale de taille, une augmentation plus élevée entre 1960 et 1989 pour les départements où la taille moyenne était initialement moins élévée, résultant donc en une diminution de l'hétérogénéité inter-départementale en 1989 (Pineau, 1993). À titre d'exemple, la figure 1.18 illustre la situation en 1989, où un gradient nord-est vers sud-ouest est observé, des tailles les plus élevées au nord et nord-est vers les moins élevées au sud et sud-ouest.

La diminution de l'âge à la ménarche est bien illustrée également, au moins sur la région parisienne. Entre 1840 et 1980, elle a diminué de 2 ans, soit environ 0,15 an par décennie. Elle était en 1980 de 12,8 ans (écart-type : 1,3).

Le mode de croissance a été étudié par trois enquêtes longitudinales dans la région parisienne :
• enfants nés en 1987-1990 et suivis de la naissance à 2 ans (Demoulin, 2003) ;
• enfants nés en 1984 et suivis de 10 mois à 8 ans (Deheeger et coll., 1994) ;
• enfants nés de 1953 à 1960 et suivis jusqu'à 21 ans (Sempé et coll., 1979 ; Rolland-Cachera et coll., 1991).

Des études plus récentes concernant des données transversales ou des données longitudinales d'enfants nés après les années 1960 manquent. Les courbes de références de la population française figurant dans le carnet de santé ont été établies à partir de l'étude de Sempé et coll. (1979) et Rolland-Cachera et coll. (1991) (voir en annexe 2).

Facteurs affectant l'évolution séculaire

L'évolution séculaire résulte de l'effet combiné d'un accroissement de taille à chaque âge et d'une accélération du processus de croissance : elle s'observe dès les premières années de la vie. La majeure partie de l'évolution séculaire de la taille adulte est d'ailleurs atteinte dès l'âge de 2 ans. L'accélération de la croissance implique pour sa part un raccourcissement de la période totale de croissance, ainsi, l'âge de pic de croissance pubertaire est plus précoce et la taille adulte est atteinte plus tôt également.

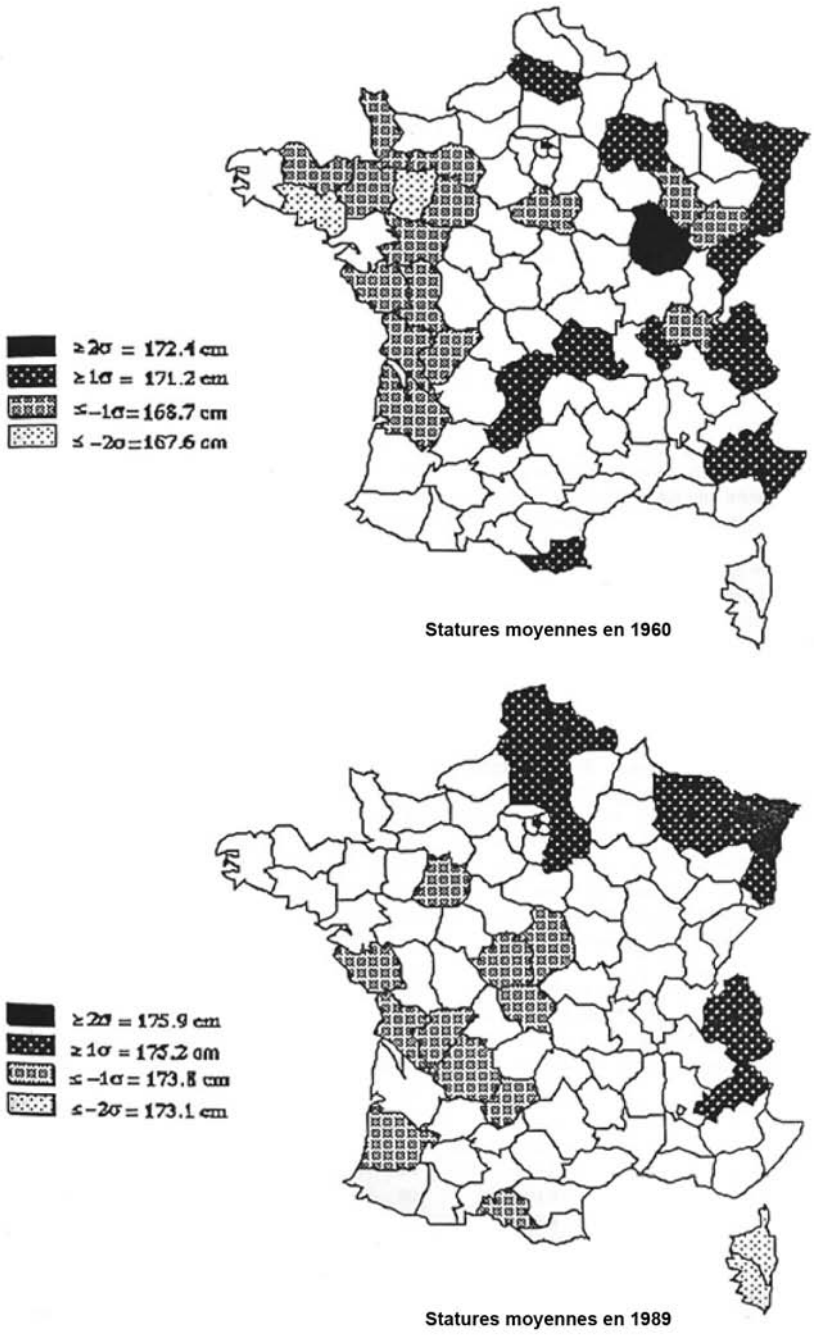


Figure 1.18 : Stature moyenne des départements français en 1960 et 1989 (Pineau, 1993)

Facteurs de taille

Si à 2 ans, la majeure partie de l'évolution séculaire de la taille est atteinte, essentiellement par l'allongement des jambes, il s'agit de la période postnatale à taux de croissance le plus élevé et donc aussi la plus sensible aux conditions mésologiques néfastes. Le phénomène de taille réduite pour l'âge (*stunting*) est bien connu dans les pays du tiers-monde et il est le plus souvent observé entre 1 et 2 ans.

Il est généralement admis que des changements observés au niveau de la croissance et du développement sont de bons indicateurs des conditions de vie d'une société, en particulier de la situation nutritionnelle et sanitaire (Susanne, 1985). Tanner (1992) a même proposé le terme d'épidémiologie auxologique et sa phrase « la croissance est le miroir des conditions de la société » est devenue célèbre.

Le retard de croissance semble lié à trois causes : la nutrition, les infections et l'interaction mère-enfant (Waterlow, 1994). La génétique jouerait un rôle peu important dans le processus d'évolution séculaire puisque des enfants de milieu favorisé dans le tiers-monde croissent de manière assez semblable à ceux de populations de pays développés (Hauspie et coll., 1980 ; Bhandari et coll., 2002). Les différences observées entre populations différentes mais de niveau socioéconomique élevé sont relativement moins élevées que celles observées entre les niveaux socioéconomiques différents au sein de populations identiques.

Au niveau prénatal, des indicateurs d'influence sur la croissance sont le poids à la naissance et le tabagisme maternel ; au niveau postnatal, ces indicateurs sont notamment la grandeur de la famille, le statut socioéconomique, l'éducation parentale, les conditions de logement, le stress psychosocial et l'âge maternel à la naissance.

Facteurs socioéconomiques

Déjà en 1829, Louis-René Villermé avait noté que les personnes plus riches étaient plus grandes, de même si elles avaient une meilleure nutrition et de meilleures conditions de logement (Tanner, 1981). Quételet avait fait des observations identiques à Bruxelles ainsi que l'effet délétère du travail infantile sur la taille finale.

L'évolution séculaire traduit donc les conditions de santé d'une population et elle met aussi en évidence des inégalités de santé au sein d'une même population.

Il semble établi également que des facteurs socioéconomiques peuvent aussi influencer les processus séculaires, ainsi les changements séculaires sont plus rapides dans les groupes sociaux défavorisés (Susanne et Heyne, 1972 ; Salzer, 1975 ; Lindgren, 1976 ; Smith et coll., 1980 ; Rona et Chinn, 1986 ; Vercauteren, 1993 ; Weber et coll., 1995 ; Hauspie et coll., 1996 et 1997 ;

Vercauteren et coll., 1998). Ainsi, en Pologne, l'amplitude des inégalités sociales en terme de moyenne de taille a décliné par une évolution séculaire plus élevée des groupes sociaux les moins favorisés (Bielicki et coll., 1992 et 1998) (figure 1.19).

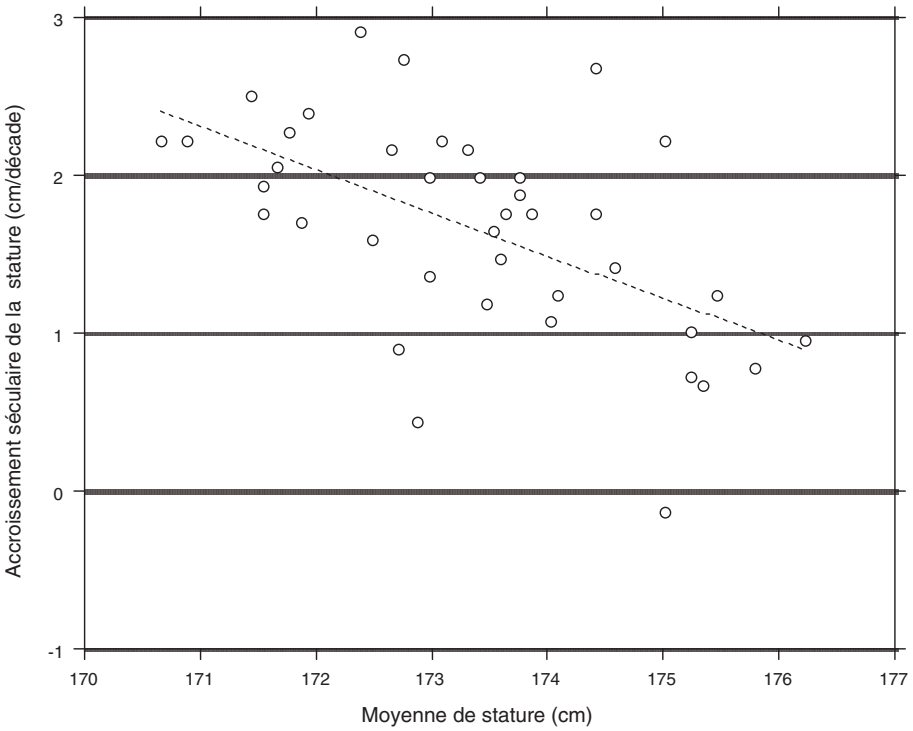


Figure 1.19 : Relation entre la taille moyenne de 40 groupes sociaux de conscrits polonais âgés de 19 ans en 1976 et le gain séculaire de taille dans chacun de ces groupes entre 1976 et 1986 (d'après Bielicki et coll., 1992 ; Susanne et coll., 2001)

Vercauteren (1993) démontre également que des enfants belges dont le père a un haut niveau d'éducation (universitaire ou école supérieure) n'ont pas subi une évolution séculaire de taille finale entre 1960 et 1980 alors que ceux dont le père a un niveau d'éducation plus faible (maximum 9 ans de scolarité) subissent une évolution positive de 3,6 cm (figure 1.20).

Ce phénomène de « récupération » plus importante des groupes socialement défavorisés pourrait s'accompagner d'une évolution séculaire positive plus importante des percentiles peu élevés par rapport aux percentiles élevés. Cette estimation des percentiles peu élevés reste donc importante puisqu'elle détermine le caractère « normal » ou « abnormal » de la croissance (Hauspie et coll., 1996).

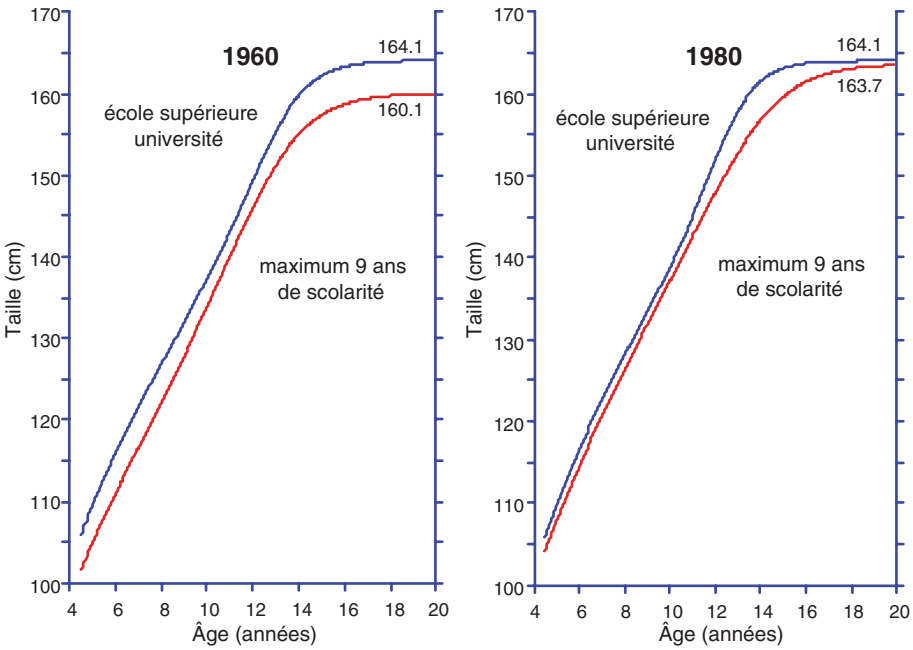


Figure 1.20 : Comparaison en 1960 et 1980 de la croissance de filles belges regroupées selon le niveau d'éducation de leurs pères (d'après Vercauteren, 2003)

L'influence des facteurs socioéconomiques sur l'évolution séculaire est donc abondamment documentée, comme en ce qui concerne la classe sociale (Kuh et coll., 1991 ; Bielicki et coll., 1992 ; Bielicki et Szklarska, 1999 ; Li et coll., 2004 ; Gyenis et coll., 2004), les revenus et l'éducation (Meyer et Selmer, 1999), la grandeur de la famille (Chinn et coll., 1989), les différences ville-campagne (Weber et coll., 1995 ; Padez et Johnston, 1999), la surpopulation de l'habitation (Foster et coll., 1983).

Tous ces facteurs affectent plus ou moins directement la santé des enfants en croissance par l'intermédiaire du confort environnemental et de l'hygiène.

Les changements séculaires en Europe sont clairement en relation avec l'industrialisation et les changements associés des modes de vie (Vercauteren et Susanne, 1997) : cela explique que les changements séculaires n'ont pas débuté à la même époque dans les différents pays européens, débutant au XIXe siècle en Angleterre, après dans des pays comme la Belgique (Vercauteren et coll., 1998) et les pays scandinaves, seulement au début du XXe siècle en France (Demoulin, 1998) et même après en Espagne (Rebato, 1998).

Ces évolutions différentielles amènent également des fluctuations au niveau géographique. Ainsi en Espagne, l'industrialisation a débuté tardivement, essentiellement dans les années 1960 et ceci principalement à Barcelone, Madrid et au Pays Basque donnant lieu à des différences géographiques éle-

vées de moyenne de taille (Rebato, 1998). L'évolution séculaire fut aussi non uniforme et plus élevée pendant la période 1970-1985. De plus, la variabilité inter-régionale de taille et d'âge à la ménarche diminue régulièrement de 1960 à 1990 (Rebato, 1998), le taux le plus élevé d'évolution séculaire étant observé pour les régions au départ les plus défavorisées (figure 1.21).

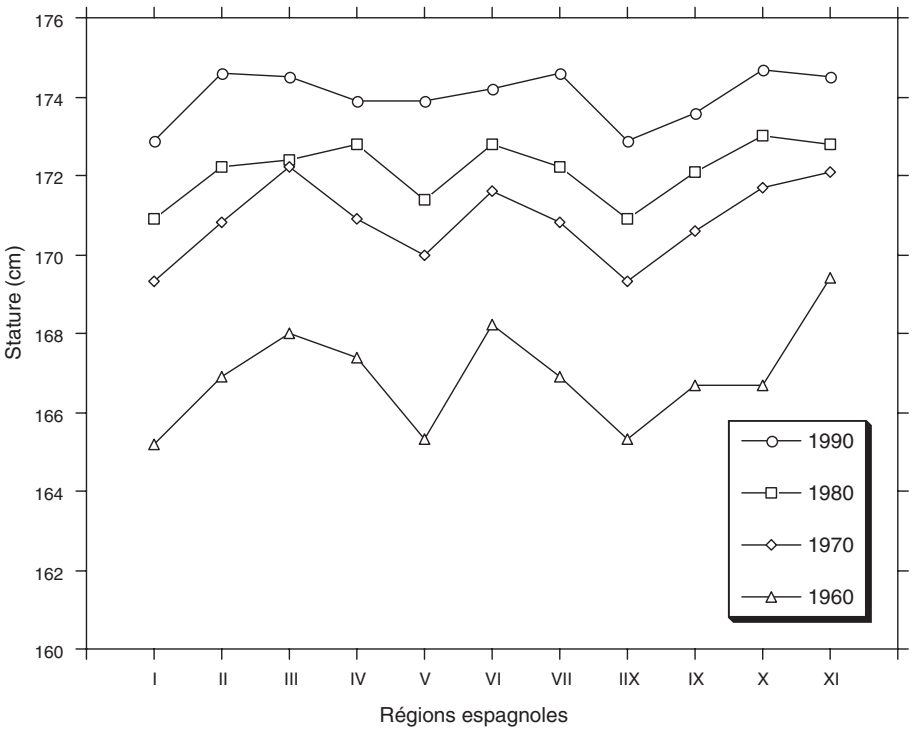


Figure 1.21 : Évolution séculaire de la taille dans différentes régions militaires espagnoles entre 1960 et 1990 (d'après Rebato, 1998 ; Susanne et coll., 2001)

(I) Andalousie, (II) Aragon, Navarre et La Rioja, (III) Iles Canaries, (IV) Asturies et Cantabria, (V) Castille-Leon, (VI) Iles Baléares et Catalogne, (VII) Extremadura et Castille-La Manche, (VIII) Galicie, (IX) Valencia et Murcia, (X) Madrid, (XI) Région basque

Dans d'autres cas, une diminution de variabilité inter-régionale a été aussi observée, comme au nord et centre de l'Italie *versus* le sud (Floris et Sanna, 1998) et les différents départements français (Demoulin, 1998), où l'augmentation de taille a été plus grande dans les régions où au départ les tailles moyennes étaient moins élevées.

Facteurs nutritionnels

Ces changements séculaires de croissance et de développement vont de pair avec des changements de nutrition et d'habitudes alimentaires observés dans

une perspective historique, illustrés par van Otterloo (1990) pour les Pays-Bas, par Facchini et coll. (1982), Ulizzi et Terrenato (1982) pour l'Italie, par Ochoa Zamora et coll. (1981), Tojo et coll. (1987), Rebato (1998) pour l'Espagne, et par Bielicki (1986), Bielicki et coll. (1997) pour la Pologne.

Au niveau pré-industriel, la majorité des habitants vivent de féculents, tels que pommes de terre ou riz. L'apport alimentaire est limité, fluctue en fonction des saisons, ne peut être transporté efficacement et préservé, et des périodes de famine existent. La situation était souvent meilleure en milieu rural qu'urbain. Avec l'industrialisation, la distribution alimentaire devient graduellement meilleure grâce à une amélioration des conditions de transport. La consommation de viande et de graisse augmente lentement, bien que ces aliments étaient trop chers pour les ouvriers, qui dépensaient au moins 2/3 de leur salaire à l'alimentation. La société devient de plus en plus consciente de l'influence de la qualité alimentaire et de l'hygiène sur la santé et la croissance des enfants.

En Europe, après 1900, cette conscience résulte en une attention politique et en certains contrôles gouvernementaux en terme de distribution alimentaire et d'éducation. Les populations urbaines commencent à avoir un meilleur pronostic de croissance que les populations rurales, mais les groupes économiquement pauvres restent extrêmement sensibles. La vulnérabilité de ces groupes socioéconomiques peu favorisés est évidente durant la crise économique des années 1930 et durant les deux guerres mondiales. L'augmentation de richesse ne deviendra évidente qu'à partir des années 1955. Aujourd'hui, les problèmes d'approvisionnement, de transport, de conservation, de distribution ont été résolus. Les aliments de l'ensemble du monde sont disponibles et circulent largement, les fluctuations saisonnières ont disparu, les préparations alimentaires sont plus hygiéniques et seuls environ 15 % des revenus sont consacrés en moyenne à l'alimentation.

La nutrition est clairement un facteur critique. Cependant, en Europe, l'apport nutritionnel n'est probablement plus un facteur limitant. La qualité, plutôt que la quantité, de l'apport nutritionnel est suffisante, à savoir les protéines animales, les micronutriments et les vitamines (Allen et Uauy, 1994).

À l'appui de cette hypothèse, figurent différentes observations en Europe et au Japon. Les changements nutritionnels ont été conséquents en Europe pendant les dernières décennies. Dans les régions européennes de l'OCDE (1985), des modifications significatives de consommation ont été observées de 1955 à 1988 (Susanne et coll., 1987 ; Susanne et Lepage, 1990 et 1992). Ainsi, la consommation de protéines essentiellement animales a augmenté, ainsi que la consommation de graisse d'origine animale et végétale. L'évolution de la consommation de sucre est plus contrastée ; elle augmente essentiellement dans les pays du sud (Espagne, Italie, Portugal) où elle partait en 1955 de valeur très basse, mais diminue dans les pays nordiques où la valeur de 1955 était élevée. Comparant les changements séculaires de la taille avec

la consommation nutritionnelle, certains parallélismes semblent apparaître pour les pays européens (Susanne et coll., 2001) en termes de consommation de protéines animales (figure 1.22) mais la relation est moins nette pour les graisses et absente pour le sucre. Aussi, en Galicie (nord-ouest de l'Espagne), des changements très significatifs sont apparus entre 1970 et 1985 avec essentiellement un accroissement de consommation de protéines animales, correspondant aussi à une intensification de l'évolution séculaire (Tojo et coll., 1987 ; Rebato, 1998).

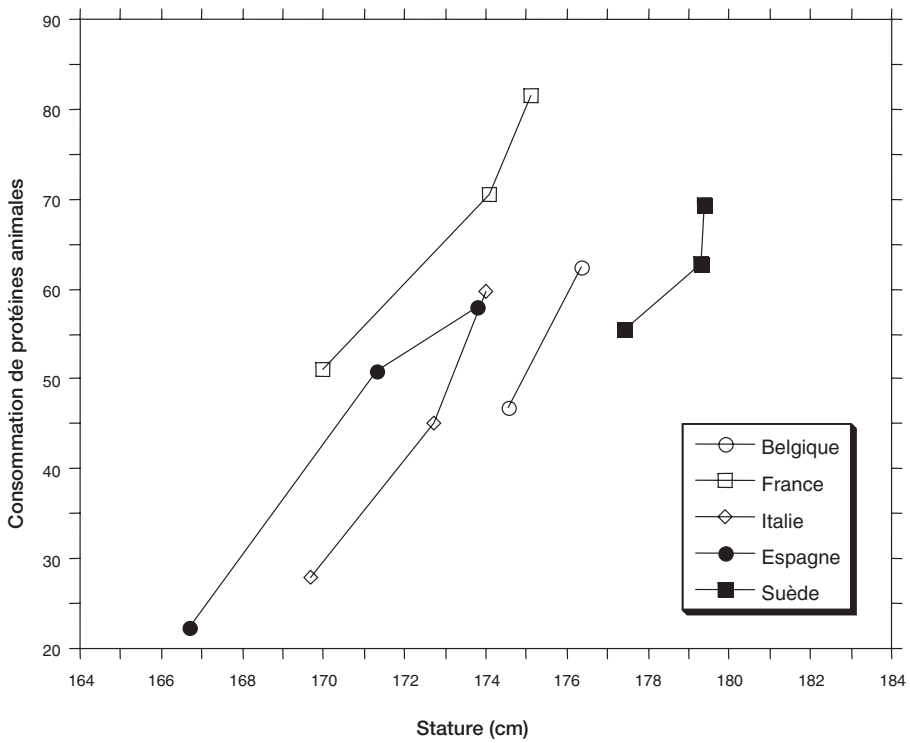


Figure 1.22 : Changements séculaires de taille entre 1955 et 1985 dans différentes régions européennes en fonction du niveau de consommation de protéines animales (d'après Susanne et coll., 2001)

Les différences sociales de consommation nutritionnelle apparaissent également comme en Pologne (Bielicki et coll., 1981) : en fonction du niveau salarial plus élevé, la consommation de viande, d'œufs, de fromage, de fruits et de légumes augmente. Cette consommation est aussi plus faible dans des familles nombreuses par rapport à des familles de taille plus réduite (Bielicki et coll., 1992).

Entre l'évolution séculaire de la taille et la consommation nutritionnelle, certains parallélismes semblent donc apparaître :
• pour la Pologne (Bielicki et coll., 1997 ; Sekula et coll., 1997) en termes de consommation de viande, de graisse et de sucre ;
• pour la Pologne, le lien n'est pas net pour le total de protéines et il est absent pour la pomme de terre ;
• pour d'autres pays européens (OCDE, 1985) en termes de consommation de protéines animales ;
• pour ces mêmes pays, la relation est moins nette pour les graisses et elle est absente pour le sucre.

Au Japon, Takahashi (1984) lie l'évolution séculaire à la forte augmentation de consommation de lait après la 2e guerre mondiale.

Les infections interagissent avec la nutrition également par des dommages gastro-intestinaux, de la malabsorption en particulier de micronutriments.

L'appétit est un autre facteur indirect de nutrition par la préparation de la nourriture, l'attention accordée à l'enfant pendant les repas. L'état de santé joue à nouveau un rôle par des réductions d'appétit que la maladie peut provoquer.

L'obésité qui a commencé à apparaître dans les années 1980 chez les enfants et adolescents, est un phénomène lié à l'apport et à l'utilisation d'énergie ; l'alimentation et l'exercice étant donc tous deux impliqués. Lorsque l'utilisation d'énergie diminue (la télévision et la vie sédentaire en sont des facteurs), la possibilité de réguler l'apport nutritionnel est rompue et la réserve de graisse s'accumule.

En conclusion, l'évolution séculaire ayant trait à des caractères multifactoriels sous contrôle à la fois génétique et mésologique, l'effet de l'hétérosis[1] a parfois été postulé (Hulse, 1957 ; Wolanski, 1974). Cette hypothèse trouve son origine dans la mobilité croissante des populations, mobilité à la fois externe et interne, engendrant un plus haut degré d'exogamie. Aucune étude ne met cependant en évidence un lien avec la croissance.

Au niveau génétique, les populations humaines changent continuellement par l'intermédiaire des migrations. Comment considérer ces nouvelles populations ? Pour les études futures de changements séculaires, une solution pourrait être de considérer uniquement les enfants issus de parents autochtones. Cela faciliterait la comparaison avec les données plus anciennes, mais ce ne serait pas

1. L'effet d'hétérosis désigne en génétique l'accroissement particulièrement prononcé de la performance des individus hybrides ou métis.

tenir compte du devenir d'une population, qui intégrerait les enfants issus de mariages mixtes ou même d'enfants de couples nouvellement nationalisés.

Mais, même dans des populations considérées comme homogènes, l'influence de migrations internes n'est peut-être pas négligeable. Des migrations sélectives, bien que jamais démontrées dans des populations humaines, ne peuvent être exclues. Dans des populations plus hétérogènes, telles qu'en Espagne, France, Italie, la présence de sous-populations doit être considérée.

Il est généralement accepté que les changements de conditions environnementales, et surtout de nutrition, forment les causes principales des changements séculaires (Susanne, 1984 ; van Wieringen, 1986). Les facteurs mésologiques, de santé et de nutrition, semblent, en effet, essentiels. Des parallélismes existent entre des changements séculaires et les revenus moyens ou le produit national brut, mais ils existent également pour les facteurs nutritionnels en termes quantitatifs, de consommation de protéines, de graisse et/ou de sucre. Les éléments les plus significatifs semblent être la consommation de viande ou de protéines animales. Des facteurs qualitatifs peuvent aussi avoir une influence, telles qu'une quantité plus importante de protéines animales par rapport à des protéines végétales, des graisses animales par rapport à des graisses végétales, des produits laitiers améliorés en vitamines, du calcium et du phosphore, des changements nutritionnels chez les nouveau-nés.

Les changements positifs doivent donc être interprétés en fonction de l'ensemble de ces facteurs, aussi lorsqu'ils sont négatifs pendant les périodes de crise.

Les changements séculaires doivent être interprétés en fonction de l'ensemble des facteurs socioéconomiques et nutritionnels. L'arrêt de changements observés actuellement dans certains pays européens doit aussi en tenir compte. Y a-t-il arrêt d'amélioration des conditions de vie ? Voire même une situation mésologique moins favorable ? Ou, les conditions ont-elles atteint une qualité telle que le potentiel génétique s'exprime de manière idéale ?

Des évaluations régulières du statut de croissance dans une population restent donc importantes puisqu'elles sont un outil sensible en santé publique.

BIBLIOGRAPHIE

ALBERMAN E. Are our babies becoming bigger ? *J Roy Soc Med* 1991, **84** : 257-260

ALLEN LH, UAUY R. Guidelines for the study of mechanisms involved in the prevention or reversal of linear growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr* 1994, **48** : S212-216

BEUNEN G, MALINA R, LEFEVRE J, CLAESSENS A, RENSON R, et coll. Size, fatness and relative fat distribution of males contrasting maturity status during adolescence and as adults. *Int J Obesity* 1994, **18** : 670-678

BHANDARI N, BAHL R, TANEJA S, DE ONIS M, BHAN MK. Les enfants indiens de familles aisées ont une croissance comparable à celle des enfants des pays développés. *B WHO* 2002, **80** : 189-195

BIELICKI T. Physical growth as a measure of the economic well-being of populations: the twentieth century. *In* : Volume 3 - Methodology, Ecological, Genetic, and Nutritional Effects on Growth. FALKNER F, TANNER JM (eds). Plenum Press, New York et Londres, 1986 : 283-305

BIELICKI T, WALISZKO H. Stature, upward social mobility and the nature of statural differences between social classes. *Ann Hum Biology* 1992, **19** : 589-593

BIELICKI T, HAUSPIE RC. On the independence of adult stature from the timing of the adolescent growth spurt. *Am J Hum Biol* 1994, **6** : 245-247

BIELICKI T, HULANICKA B. Secular trends in stature and menarcheal age in Poland. *In* : Secular growth changes in Europe. BODZSAR E, SUSANNE C (eds). Budepast: Eòtvòs Lorand Univ, Budapest, 1998

BIELICKI T, SZKLARSKA A. Secular trends in stature in Poland : national and social class-specific. *Ann Hum Biol* 1999, **26** : 251-258

BIELICKI T, SZCZOTKA H, CHARZEWSKI J. The influence of three socio-economic factors on body height in Polish military conscripts. *Hum Biol* 1981, **153** : 543-555

BIELICKI T, MALINA RM, WALISZKO H. Monitoring the dynamic of social stratification: statural variation among Polish conscripts in 1976 and 1986. *Am J Hum Biol* 1992, **4** : 345-352

BIELICKI T, SZKLARSKA A, WELON Z, MALINA RM. Variation in the body mass index among young adult Polish males between 1965 and 1995. *Int J Obesity* 2000, **24** : 658-662

BOCK RD, THISSEN DM. Statistical problems of fitting individual growth curves. *In* : Human Physical Growth and Maturation. JOHNSTON FE, ROCHE AF, SUSANNE C (eds). Plenum Press, New York et Londres, 1980 : 265-290

BODZSAR E, SUSANNE C. Secular growth changes in Europe: do we observe similar trends? Considerations for future research. *In* : Secular growth change in Europe. BODZSAR E, SUSANNE C (eds). Budapest : Eòtvòs Lorand Univ, Budapest, 1998

BOGIN B. Patterns of Human Growth. Cambridge University Press, New York, 1988 : 267p

BOGIN B, MCVEAN RB. Growth status of non-agrarian, semiurban living Indians in Guatemala. *Hum Biol* 1984, **56** : 527-538

BUNDRED P, KITCHINER D, BUCHAN I. Prevalence of overweight and obese children between 1989 and 1998: population based series of cross-sectional studies. *Br Med J* 2001, **322** : 326-328

BUTLER, GE, MCKIE M, RATCLIFFE SG. An analysis of the phases of mid-childhood growth by synchronisation of growth spurts. *In* : Auxology 88, Perspectives in the Science of Growth and Development. TANNER JM (ed). Smith-Gordon et Comp. Ltd., Londres, 1989 : 77-84

BYARD PJ, GUO S, ROCHE AF. Family resemblance for Preece-Baines growth curve parameters in the Fels Longitudinal Growth Study. *Am J Hum Biol* 1993, **5** : 151-157

CAMERON N, TANNER JM, WHITEHOUSE RH. A longitudinal analysis of the growth of limb segments in adolescence. *Ann Hum Biol* 1982, **9** : 211-220

CERNERUD L. Height and body mass index of seven-year-old Stockholm schoolchildren from 1940-1990. *Paediatr* 1993, **82** : 304-305

CHINN S, RONA RJ, PRICE CE. The secular trend in height of primary school children in England and Scotland 1972-79 and 1979-86. *Ann Hum Biol* 1989, **16** : 387-396

COLE TJ. The secular trend in human physical growth: a biological view. *Econ Hum Biol* 2003, **1** : 161-168

DEHEEGER M, ROLLAND-CACHERA MF, LABADIE M, ROSSIGNOL C. Étude longitudinale de la croissance et de l'alimentation d'enfants examinés de l'âge de 10 mois à 8 ans. *Cah Nutr Diet* 1994, **39** : 16-23

DEHEEGER M, ROLLAND-CACHERA MF. Étude longitudinale de la croissance d'enfants parisiens suivis de l'âge de 10 mois à 18 ans. *Archives de pédiatrie* 2004, **11** : 1139-1144

DEMOULIN E. The studies on secular trend in Spain: a review. *In* : Secular growth change in Europe. BODZSAR E, SUSANNE C (eds). Eòtvòs Lorand Univ, Budapest, 1998

DEMOULIN F. Croissance fœtale humaine. *In* : Anthropologie biologique. Évolution et biologie humaine. SUSANNE C, REBATO E, CHIARELLI B (eds). De Boeck Université, Bruxelles, 2003 : 487-501

EIBEN OG. Secular trend in Hungary. *Humanbiologia Budapestinensis* 1989, **19** : 161-168

EVELETH PB, TANNER JM. Worldwide variation in human growth. 2d edition. Cambridge University Press, Cambridge, 1990 : 397p

EVELETH PB, SALZANO FM, DE LIMA PE. Child growth and adult physique in Brazilian Xingu Indians. *Am J Phys Anthropol* 1974, **41** : 95-102

FACCHINI F, GUALDI RUSSO E. Secular anthropometric changes in a sample in Italian adults. *J Hum Evol* 1982, **11** : 703-710

FLORIS G, SANNA E. Some aspects of the secular trends in Italy. *In* : Secular growth change in Europe. BODZSAR E, SUSANNE C (eds). Eòtvòs Lorand Univ, Budapest, 1998

FLOUD R, WACHTER K, GREGORY A. Height, health and history. Nutritional status in the United Kingdom, 1750-1980. Cambridge University Press, 1990 : 378p

FOSTER JM, CHINN S, RONA RJ. The relation of the height of primary school children to population density. *Int J Epid* 1983, **12** : 199-204

FROMENT A. Croissance. *In* : L'homme, son évolution, sa diversité – Manuel d'anthropologie physique. FEREMBACH D, SUSANNE C, CHAMLA MC (eds). Doin Editeurs, Paris, 1986 : 359-368

GARN SM. The secular trend in size and maturational timing and its implications for nutritional assessment. *J Nutr* 1987, **117** : 817-823

GASSER T, KÖHLER W, MÜLLER HG, KNEIP A, LARGO R, et coll. Velocity and acceleration of height growth using kernel estimation. *Ann Hum Biol* 1984, **11** : 397-411

GASSER T, SHEEHY A, MOLINARI L, LARGO R. Growth of early and late maturers. *Ann Hum Biol* 2001, **28** : 328-336

GOLDEN MHN. Catch-up growth in height. *In* : The Cambridge Encyclopedia of Human Growth and Development. ULIJASZEK SJ, JOHNSTON FE, PREECE MA (eds). Cambridge University Press, Cambridge, 1998 : 346-347

GYENIS G. Rapid change of head and face measurements in university students in Hungary. *Anth Anz* 1994, **52** : 149-158

GYENIS G, JOUBERT K. Socioeconomic determinants of anthropmetric trends among Hungarian youth. *Econ Hum Biol* 2004, **2** : 321-333

HANSEN JDL, FREESEMANN C, MOODIE AD, EVANS DE. What does nutritional growth retardation imply? *Pediatr* 1971, **47** : 299-313

HAUSPIE R. Adolescent Growth. *In* : Human Physical Growth and Maturation: Methodologies and Factors. JOHNSTON FE, ROCHE AF, SUSANNE C (eds). Plenum Press, New York et Londres, 1980 : 161-175

HAUSPIE R. Aspects nutritionnels de l'anthropologie. *In* : L'homme, son évolution, sa diversité – Manuel d'anthropologie physique. FEREMBACH D, SUSANNE C, CHAMLA MC (eds). Doin Editeurs, Paris, 1986 : 347-357

HAUSPIE RC. Mathematical models for the study of individual growth patterns. *Rev Epidemiol Sante* 1989, **37** : 461-476

HAUSPIE RC. Curve fitting. *In* : The Cambridge Encyclopedia of Human Growth and Development. ULIJASZEK SJ, JOHNSTON FE, PREECE MA (eds). Cambridge University Press, Cambridge, 1998a : 114-115

HAUSPIE RC. The genetics of child growth. *In* : The Cambridge Encyclopedia of Human Growth and Development. ULIJASZEK SJ, JOHNSTON FE, PREECE MA (eds). Cambridge University Press, Cambridge, 1998b : 124-128

HAUSPIE R. Croissance et développement. *In* : Anthropologie biologique. Évolution et biologie humaine. SUSANNE C, REBATO E, CHIARELLI B (eds). De Boeck Université, Bruxelles, 2003 : 475-486

HAUSPIE R. Courbes de croissance de la population flamande (Belgique). http// www.vub.ac.be/groeicurven, 2005

HAUSPIE RC, WACHHOLDER A. Clinical standards for growth velocity in height of Belgian boys and girls, aged 2 to 18 years. *Int J Anthropol* 1986, **1** : 327-338

HAUSPIE RC, CHRZASTEK-SPRUCH H. The analysis of individual and average growth curves: some methodological aspects. *In* : Kinanthropometry IV. DUQUET W, DAY JAP (eds). E&FN Spon, Londres, 1993 : 68-83

HAUSPIE R, CHRZASTEK-SPRUCH H. Growth models: possibilities and limitations. *In* : Human Growth in Context. JOHNSTON FE, ZEMEL B, EVELETH PB (eds). Smith-Gordon, Londres, 1999 : 15-24

HAUSPIE R, VERCAUTEREN M. Secular trend. *In* : Physiological and pathological auxology. NICOLETTI I, BENSO L, GILLI G (eds). Centro Studi Auxologici, Italie, 2004

HAUSPIE R, SUSANNE C, ALEXANDER F. Maturational delay and temporal growth retardation in asthmatic boys. *J Allergy Clin Immun* 1977, **59** : 200-206

HAUSPIE R, GYENIS G, ALEXANDER F, SIMON G, SUSANNE C, MADACH A. Heights and weights of Hungarian and Belgian asthmatic boys. *Hum Biol* 1979, **51** : 507-521

HAUSPIE RC, DAS SR, PREECE MA, TANNER JM. A longitudinal study of the growth in height of boys and girls of West Bengal (India) aged six months to 20 years. *Ann Hum Biol* 1980, **7** : 429-441

HAUSPIE RC, DAS SR, PREECE MA, TANNER JM. Degree of resemblance of the pattern of growth among sibs in families of West Bengal (India). *Ann Hum Biol* 1982, **9** : 171-174

HAUSPIE R, DAS SR, PREECE MA, TANNER JM, SUSANNE C. Decomposition of sexual dimorphism in adult size of height, sitting height, shoulder width and hip width in a British and West Bengal sample. *In* : Human Sexual Dimorphism. GHESQUIRE J, MARTIN RD, NEWCOMBE F (eds). Taylor & Francis, Londres et Philadelphie, 1985 : 207-215

HAUSPIE RC, LINDGREN G, TANNER JM, CHRZASTEK-SPRUCH H. Modelling individual and average human growth data form childhood to adulthood. *In* : Problems and Methods in Longitudinal Research - Stability and Change. MAGNUSSON D, BERGMAN LR, TÖRESTAD B (eds). Cambridge University Press, Cambridge, 1991 : 28-46

HAUSPIE RC, BERGMAN P, BIELICKI T, SUSANNE C. Genetic variance in the pattern of the growth curve for height: a longitudinal analysis of male twins. *Ann Hum Biol* 1994, **21** : 347-362

HAUSPIE R, VERCAUTEREN M, SUSANNE C. Secular changes in growth. *Horm Res* 1996, **45** : 817

HAUSPIE R, VERCAUTEREN M, SUSANNE C. Secular changes in growth and maturation: an update. *Acta Paediatr Suppl* 1997, **423** : 20-27

HERMANUSSEN M. The analysis of short-term growth. *Hormone Research* 1998, **49** : 53-64

HIMES JH. Secular changes in body proportions and composition. *In* : Secular trends in human growth, maturation and development. ROCHE AF (ed). *Mon Soc Res Child Dev* 1979, **44** : 28-58

HULANICKA B, WALISZKO A. Deceleration of age at menarche in Poland. *Ann Hum Biol* 1991, **18** : 507-513

HULSE FS. Exogamie et heterosis. *Archives Suisses d'Anthropologie et de Génétique* 1957, **22** : 103-125

JAEGER U. Secular trend in Germany. *In* : Secular growth change in Europe. BODZSAR E, SUSANNE C (eds). Eòtvòs Lorand Univ, Budapest, 1998

JOLICOEUR P, PONTIER J, ABIDI H. Asymptotic models for the longitudinal growth of human stature. *Am J Hum Biol* 1992, **4** : 461-468

KIESS W, GAUSCHE R, KELLER A, BURMEISTER J, WILLGERODT H, KELLER E. Computer-guided, population-based screening system for growth disorders (CrescNet) and on-line generation of normative data for growth and development. *Horm Res* 2001, **56 suppl 1** : 59-66

KOMLOS J. Stature and nutrition in the Habsburg monarchy: the standard of living and economic development. *Am Hist Rev* 1985, **90** : 1149-1161

KOZIEL SK, HAUSPIE RC, SUSANNE C. Sex differences in height and sitting height in the Belgian population. *Int J Anthropol* 1995, **10** : 241-247

KUH DL, POWER C, ROGERS B. Secular trends in social class and sex differences in adult height. *Int J Epidemiol* 1991, **20** : 1001-1009

LAMPL M. Saltation and stasis in human growth: Evidence, methods and theory. Smith-Gordon, Nishimura, 1999 : 148p

LARGO RH, GASSER TH, PRADER A, STÜTZLE W, HUBER PJ. Analysis of the adolescent growth spurt using smoothing spline functions. *Ann Hum Biol* 1978, **5** : 421-434

LI L, MANOR O, POWER C. Are inequalities in height narrowing? Comparing effects of social class on height in two generations. *Arch Dis Child* 2004, **89** : 1018-1023

LIESTOL K, ROSENBERG M. Height, weight and menarcheal age of schoolgirls in Oslo - an update. *Ann Hum Biol* 1995, **22** : 199-205

LINDGREN G. Height, weight and menarche in Swedish urban school children in relation to socio-economic and regional factors. *Ann Hum Biol* 1976, **3** : 501-528

LINDGREN G. Secular growth changes in Sweden. *In* : Secular growth change in Europe. BODZSAR E, SUSANNE C (eds). Eòtvòs Lorand Univ, Budapest, 1998

LOESCH DZ, HOPPER JL, ROGUCKA E, RUGGINS R. Timing and genetic rapport between growth in skeletal maturity and height around puberty: similarities and differences betwwen girls and boys. *Am J Hum Genet* 1995, **56** : 753-759

MALIK SL, HAUSPIE R. Age at menarche among high altitude Bods of Ladakh (India). *Hum Biol* 1986, **58** : 541-548

MALINA RM, BOUCHARD C. Growth, maturation and physical activity. *In* : Human Kinetics, Champaign, IL, 1991

MARSHALL WA, TANNER JM. Puberty. *In* : Human Growth. Vol. 2. FALKNER F, TANNER JM (eds). Plenum Press, New York, 1986 : 171-209

MARUBINI E, MILANI S. Approaches to the analysis of longitudinal data. *In* : Human Growth - A comprehensive treatise. FALKNER F, TANNER JM (eds). 2nd ed, Plenum Press, New York et Londres, 1986 : 79-94

MCCULLOUGH JM. Secular trend for stature in adult male Yucatec maya to 1968. *Am J Phys Anthropol* 1982, **58** : 221-225

MEYER HE, SELMER R. Income, educational level and body height. *Ann Hum Biol* 1999, **26** : 219-227

MUELLER WH. The genetics of size and shape in children and adults. *In* : Human Growth. Vol. 3 - Methodology, Ecological, Genetic, and Nutritional Effects on Growth. FALKNER F, TANNER JM (eds). Plenum Press, New York et Londres, 1986 : 145-168

OCHOA ZAMORA F, PÉREZ DÍAZ C, CANADILLA V. Variabilidad geográfica de los cambios seculares en escolares españoles. *Revista mexicana de estudios antropológicos* 1981, **27** : 221-231

OECD (ORGANISATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT). Food consumption's statistics 1955-1974; 1973-1982. Organisation for Cooperation and Development, Paris, 1985

OTTERLOO AH VAN. Eten en eetlust in Nederland 1940 - 1990: een historisch - sociologische studie. Bert Bakker, Amsterdam, 1990 : 87p

PADEZ C, JOHNSTON F. Secular trends in male adult height 1904-1996 in relation to place of residence and parent's educational level in Portugal. *Ann Hum Biol* 1999, **26** : 387-298

PINEAU JC. La stature en France depuis un siècle: évolution générale et régionale. *B Mém Soc Anthr Paris* 1993, **5** : 257-268

POWELL GF, BRASEL JA, BLIZZARD RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. *New Engl J Med* 1967, **276** : 1271-1283

PREECE MA, BAINES MK. A new family of mathematical models describing the human growth curve. *Ann Hum Biol* 1978, **5** : 1-24

QIN T, SHOHOJI T, SUMIYA T. Relationship between adult stature and timing of the pubertal growth spurt. *Am J Hum Biol* 1996, 8 : 417-426

REBATO E. The studies on secular trend in Spain: a review. *In* : Secular growth change in Europe. BODZSAR E, SUSANNE C (eds). Budapest : Eòtvòs Lorand Univ, Budapest, 1998

REBATO E. Obésité. *In* : Anthropologie biologique. Évolution et biologie humaine. SUSANNE C, REBATO E, CHIARELLI B (eds). De Boeck Université, Bruxelles, 2003 : 609-616

ROLLAND-CACHERA MF, COLE T, SEMPÉ M, TICHET J, ROSSIGNOL C, CHARRAUD A. Body mass index variations, centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr* 1991, **45** : 13-21

ROLLAND-CACHERA MF, DEHEEGER M, MAILLOT M, BELLISLE F. Early adiposity rebound : causes and consequences for obesity inchildren and adults. *Int J Obesity* 2006, **30** : S11-S17

RONA RJ. Secular trend of stature and body mass index (BMI) in Britain in the 20th century. *In* : Secular growth change in Europe. BODZSAR E, SUSANNE C (eds). Budapest: Eòtvòs Lorand Univ, Budapest, 1998

RONA RJ, CHINN S. National study of health and growth: social and biological factors associated with height of children from ethnic groups living in England. *Ann Hum Biol* 1986, **5** : 453-471

ROSENBERG M. Birth weight in three Norwegian cities 1860-1984. Secular trends and influencing factors. *Ann Hum Biol* 1988, **15** : 275-288

SALZER A. Die Akzeleration - ein gesellschaftlich und biologisch gesteuerter Prozess. *Anthropologiai Közlemények* 1975, **19** : 195-200

SEKULA W, NIEDZIALEK Z, FIGURSKA K, BORUC T. Spozycie zywnosci w Polsce w latach 1950-1996 w przeliczeniu na energie i skladniki odzywcze; Prace Instytutu Zywnosci i Zywienia 84, Warszawa 1997 (Food consumption in Poland in 1950-1996. Energy and components)

SEMPÉ M, PÉDRON G, ROY-PERNOD M. Auxologie. Méthode et séquences. Thérapix, Paris, 1979 : 205p

SETHI HK, SIDHU LS, SINGAL P. Estimates of ageing and secular changes using total arm length. *Am J Hum Biol* 1995, **7** : 363-368

SHARMA JC. The genetic contribution to pubertal growth and development studies by longitudinal growth data on twins. *Ann Hum Biol* 1983, **10** : 163-171

SHATRUGNA V, RAO KV. Secular trends in the heights of women from theurban poor community of Hyderabad. *Ann Hum Biol* 1987, **14** : 375-377

SIEGEL S. Nonparametric statistics for the behavioral sciences. McGraw-Hill, Ltd, Londres, 1956

SKUSE DH. Growth and psychosocial stress. *In* : The Cambridge Encyclopedia of Human Growth and Development. ULIJASZEK SJ, JOHNSTON FE, PREECE MA (eds). Cambridge University Press, Cambridge, 1998 : 341-342

SMITH AM, CHINN S, RONA RJ. Social factors and height gain of primary schoolchildren in England and Scotland. *Ann Hum Genet* 1980, **7** : 115-124

SORENSEN TI, PRICE RA. Secular trends in body mass index among Danish young men. *Int J Obesity* 1990, **14** : 411-419

STEFANIC M, TOMAZO-RAVNIK T. Fifty two years of secular trend in Ljubljiana school children. *In* : Secular growth change in Europe. BODZSAR E, SUSANNE C (eds). Eòtvòs Lorand Univ, Budapest, 1998

STOEV R, YORDANOV J. Secular trend in Bulgaria. *In* : Secular growth change in Europe. BODZSAR E, SUSANNE C (eds). Eòtvòs Lorand Univ, Budapest, 1998

SUSANNE C. Biological differences between migration and nonmigration. *In* : Migration and Mobility. BOYCE T (ed). Taylor and Francis, London, 1984 : 174-193

SUSANNE C. Living conditions and secular trend. *J Hum Evol* 1985, **14** : 357-370

SUSANNE C. Croissance et nutrition. *B Mem Soc Anthropol Paris* 1993, **5** : 69-83

SUSANNE C, HEYNE D. Stature, poids et capacité vitale des étudiants et étudiantes de l'Université Libre de Bruxelles. *B Soc R Belg Anthrop Prehist* 1972, **83** : 101-105

SUSANNE C, LEPAGE Y. Fats, sugar, animal proteins: a new way of life. *J Hum Ecol* 1990, **1** : 49-61

SUSANNE C, LEPAGE Y. Evolution of nutritional factors and of growth in Belgium. *Ecol Food Nutr* 1992, **27** : 291-306

SUSANNE C, VERCAUTEREN M. Focus on physical and sexual maturation: the case of Belgium. *Acta Biol Szeged* 1997, **42** : 287-297

SUSANNE C, BODZSAR E. Patterns of secular change of growth and development. *In* : Secular growth change in Europe. BODZSAR E, SUSANNE C (eds). Eòtvòs Lorand Univ, Budapest, 1998

SUSANNE C, HAUSPIE R, LEPAGE Y, VERCAUTEREN M. Nutrition and growth. *World Rev Nutr Diet* 1987, **643** : 69-170

SUSANNE C, VERCAUTEREN M, KRASNICANOVA H, JAEGER U, HAUSPIE R, BRUZEK J. Évolution séculaire des dimensions céphaliques. *B Mem Soc Anthropol Paris* 1988, **5** : 151-162

SUSANNE C, BODZSAR E, BIELICKI T, HAUSPIE R, HULANICKA B, et coll. Changements séculaires de la croissance et du développement en Europe. www.didac.ehu.es/antropo, 2001

SUSANNE C, REBATO E, CHIARELLI B. Anthropologie biologique. Évolution et biologie humaine. De Boeck Université, Bruxelles, 2003 : 763p

TAKAHASHI E. Secular trend in milk consumption and growth in Japan. *Hum Biol* 1984, **56** : 427-437

TAKAISHI M. Growth standards for Japanese children - an overview with special reference to secular change in growth. *In* : Essays on Auxology Presented to James Mourilyan Tanner by Former Colleagues and Fellows. HAUSPIE R, LINDGREN G, FALKNER F (eds). Welwyn Garden City, Herts, Castlemead publications, 1995 : 302-311

TANNER JM. A History of the Study of Human Growth. Cambridge University Press, Cambridge, 1981

TANNER JM. Growth as a target-seeking function - catch-up and catch-down growth in Man. Vol 1 *In* : Developmental Biology, Prenatal Growth. FALKNER F, TANNER JM (eds). Plenum Press, New York et Londres, 1986 : 167-179

TANNER JM. Growth as a mirror of conditions in society. *In* : Growth as a mirror of conditions in society. LINDGREN G (ed). Stockholm Instit, Education Press, Stockholm, 1990 : 9-70

TANNER JM. Growth as a measure of nutritional and hygienic status of a population. *Horm Res* 1992, **38** : 106-115

TANNER JM, WHITEHOUSE RH, MARUBINI E, RESELE LF. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden study. *Ann Hum Biol* 1976, **3** : 109-126

TANNER JM, HAYASHI T, PREECE MA, CAMERON N. Increase in length of leg relative to the trunk in Japanese children and adults from 1975 to 1977: comparison with British and with Japanese Americans. *Ann Hum Biol* 1982, **9** : 411-423

TANNER JM, WHITEHOUSE RH, TAKAISHI M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. Part I. *Arch Dis Child* 1966a, **41** : 454-471

TANNER JM, WHITEHOUSE RH, TAKAISHI M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. Part II. *Arch Dis Child* 1966b, **41** : 613-635

TOJO R, IGLESIES C, CASTRO J, ALONSO B, SEGADA R, MORES A. Secular trend in Galicicia 1900-1985. Evolución del crecimiento, maduración y desarrollo humano. *Bol Soc Cast Ast Leon de Pediatria* 1987, **28** : 289-300

ULIZZI L, TERRENATO L. A comparison between the secular trends of stature and of some socio-economic factors in Italy. *J Hum Evol* 1982, **11** : 715-722

VAN WIERINGEN JC. Secular growth changes. *In* : Human Growth: a Comprehensive Treatise. Vol 3, 2nd edition. FALKNER F, TANNER JM (eds). Plenum Press, New York, 1986 : 307-331

VERCAUTEREN M. Croissance, facteurs socio-familiaux et évolution séculaire. *B Mem Soc Anthropol Paris* 1993, **5** : 85-92

VERCAUTEREN M. Évolution séculaire au 20e siècle. *In* : Anthropologie biologique. Évolution et biologie humaine. SUSANNE C, REBATO E, CHIARELLI B (eds). De Boeck Université, Bruxelles, 2003 : 539-548

VERCAUTEREN M, SUSANNE C. Secular changes in growth and maturation: an update. *Acta Paediatr Suppl* 1997, **423** : 20-27

VERCAUTEREN M, SUSANNE C, ORBAN R. Évolution séculaire des dimensions céphaliques chez les enfants belges, entre 1960-1980. *B Mem Soc Anthropol Paris* 1983, **10** : 13-24

VERCAUTEREN M, HAUSPIE R, SUSANNE C. Biometry of Belgian boys and girls: changes since Quételet. *In* : Secular growth change in Europe. BODZSAR E, SUSANNE C (eds). Budapest: Eòtvòs Lorand Univ, Budapest, 1998

VIGNEROVA J, BLAHA P. The growth of the Czech child during the 40 years. *In* : Secular growth change in Europe. BODZSAR E, SUSANNE C (eds). Eòtvòs Lorand Univ, Budapest, 1998

WACHHOLDER A, HAUSPIE RC. Clinical standards for growth in height of Belgian boys and girls aged 2 to 18 years. *Int J Anthropol* 1986, **1** : 339-348

WARD WP, WARD PC. Infant birth weight and nutrition in industrialising Montreal. *Am Hist Rev* 1984, **89** : 324-345

WATERLOW JC. Summary of causes and mechanisms of linear growth retardation. *Eur J Clin Nutr* 1994, **48 (**Suppl 1) : S210

WEBER G, SEIDLER H, WILFING H, HAUSER G. Secular change in height in Austria: an effect of population stratification? *Ann Hum Biol* 1995, **22** : 277-288

WIDDOWSON EM. Mental contentment and physical growth. *Lancet* 1951, **1** : 1316-1318

WOLANSKI N. The problem of heterosis in man. *In* : Bevölkerungsbiologie Bernhard et kandkler (eds). Fischer Verlag, 1974 : 16-30

ZACHARIAS L, RAND WM. Adolescent growth in height and its relation to menarche in contemporary American girls. *Ann Hum Biol* 1983, **10** : 209-222

ZELLNER K, JAEGER U, KROMEYER-HAUSCHILD K. Height, weight and BMI of school-children in Jena, Germany - are the secular changes levelling off? *Econ Hum Biol* 2004, **2** : 281-294

2

Tendances séculaires de l'âge de la puberté

La puberté représente une étape importante de la maturité. Elle met en œuvre des modifications corporelles, physiologiques et psychologiques. La croissance durant la puberté représente 15 à 20 % de la taille atteinte à l'âge adulte. Les liens entre l'évolution séculaire de la taille adulte et celle de l'âge de la puberté ont été largement étudiés ces dernières années. Différents facteurs génétiques et environnementaux ont été explorés dans leurs relations avec l'âge du développement pubertaire.

Développement pubertaire

La puberté correspond à l'activation de la fonction hypothalamo-hypophysogonadique, aboutissant au développement complet des caractères sexuels, à l'acquisition de la taille définitive, de la fonction de reproduction et de la fertilité. Les différents stades du développement pubertaire sont cotés de 1 (stade prébubère) à 5 (stade adulte) selon la classification de Tanner portant sur les caractères sexuels secondaires (tableau 2.I).

Tableau 2.I : Classification de Tanner des stades de développement pubertaire

Stades de développement pubertaire
Pilosité pubienne garçons et filles
P1 Absence de pilosité
P2 Quelques poils longs sur le pubis
P3 Pilosité pubienne au dessus de la symphyse
P4 Pilosité pubienne fournie
P5 La pilosité s'étend à la racine des cuisses et s'allonge vers l'ombilic chez le garçon
Développement mammaire
S1 ou B1 Absence de développement mammaire
S2 ou B2 Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole
S3 ou B3 La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole
S4 ou B4 Développement maximum du sein (apparition d'un sillon sous-mammaire), saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande
S5 ou B5 Aspects adulte, disparition de la saillie de l'aréole

Stades de développement pubertaire
Développement des organes génitaux externes du garçon
G1 Testicules et verge de taille infantile
G2 Augmentation du volume testiculaire de 4 à 6 ml (L 25 à 30 mm)
G3 Continuation de l'accroissement testiculaire de 6 à 12 ml (L 30-40 mm), accroissement de la verge
G4 Accroissement testiculaire de 12 à 16 ml (L 40-50 mm) et de la verge
G5 Morphologie adulte

Chez la fille

La première manifestation pubertaire est le développement des glandes mammaires. Dans les pays occidentaux, ce développement commence en moyenne à partir de 10,5/11 ans (voir plus loin les variations observées). Le développement de la pilosité pubienne et axillaire survient en général après le stade S2, de même que les modifications de la vulve. La ménarche survient en moyenne entre 2 ans et 2,5 ans après le stade S2, mais le délai est variable d'un individu à l'autre et d'autant plus bref que la puberté est tardive (tableau 2.II). Leur date de survenue est considérée comme physiologique entre 10 et 15,5 ans. La maturation osseuse est sous la dépendance des stéroïdes sexuels, d'où une certaine concordance entre l'âge osseux de 11 ans (10 à 12 ans) correspondant à l'apparition du sésamoïde du pouce et le début de la puberté chez la fille (B2). Il existe cependant une grande variabilité dans la concordance entre maturation pubertaire clinique et vitesse de croissance pubertaire (Coste et coll., 2002).

Tableau 2.II : Normes traditionnellement utilisées pour la puberté chez la fille (d'après Marshall et Tanner, 1969)

Stades	Âges (ans)	Stades	Âges (ans)
S2	11,5 ± 1,1	P2	11,6 ± 1,2
S3	12,1 ± 1,1	P3	12,3 ± 1,1
S4	13,1 ± 1,1	P4	12, 9 ± 1,1
S5	15,3 ± 1,7	P5	14,4 ± 1,2
Ménarche	13,5 ± 1,1		

Chez le garçon

Le premier signe de puberté est l'augmentation du volume testiculaire qui se produit en moyenne vers l'âge de 12-13 ans (tableau 2.III). Les autres signes de maturation pubertaires sont le développement de la pilosité pubienne et axillaire, l'augmentation de la taille de la verge.

De même, l'apparition du sésamoïde du pouce correspond à un âge osseux de 13 ans et concorde approximativement avec le début de la puberté chez le garçon.

Tableau 2.III : Normes traditionnellement utilisées pour la puberté chez le garçon (d'après Marshall et Tanner, 1970)

Stades	Âges (ans)	Stades	Âges (ans)
G2	11,6 ± 1,1	P2	13,4 ± 1,1
G3	12,9 ± 1,1	P3	13,9 ± 1,0
G4	13,8 ± 1,0	P4	14,4 ± 1,1
G5	14,9 ± 1,7	P5	15,2 ± 1,1

Âges du développement pubertaire normal

L'estimation de l'âge moyen de la puberté dans une population pose différents problèmes méthodologiques : type de recueil des données (questionnement, inspection visuelle, palpation), stade considéré. De plus, l'activation biologique de l'axe gonadotrope n'est jamais documentée dans les études et les signes pubertaires sont donc une mesure subrogée de cette activation. L'évaluation des stades de Tanner peut être réalisée par auto-appréciation ou par le médecin, ce qui constitue une approche plus sûre bien qu'il existe d'importantes variations inter-observateurs (Hergenroeder et coll., 1999).

Les études menées aux États-Unis rapportent un âge moyen de survenue des premières règles (ménarche) vers 12,8 ans (Mac Mahon, 1973 ; Tanner et Davies, 1985). Une étude américaine récente réalisée auprès de 17 000 filles (*Academy of pediatrics-pediatric research in office settings*, 1997) donne un âge moyen du stade B2 (thélarche) de 10 ans chez les filles blanches (ménarche : 12,8 ans) et de 8,9 ans chez les filles noires (ménarche : 12,1 ans). Ces valeurs sont très significativement plus basses que celles utilisées traditionnellement et dérivant des données de Marshall et Tanner. Cependant, cette étude présente un biais méthodologique : le développement mammaire a été évalué visuellement, alors que la palpation est nécessaire pour distinguer entre tissus adipeux et mammaire, ce qui a pu conduire à une surestimation du développement mammaire. Dans la grande étude du *National Health and Nutrition Examination Survey* (Nhanes III, 1997) l'âge médian du stade B2 est de 9,7 ans (10,4 ans pour les filles blanches et 9,5 ans pour les filles noires). L'étude *Bogalusa Heart Study* (Wattigney et coll., 1999) rapporte sur une cohorte de 1 082 filles un âge moyen des premières règles de 11,4 et 11,5 ans (africaines-américaines et blanches-américaines).

En Europe, l'âge des premières règles varie entre 12 ans en Italie et 13,5 ans en Allemagne (Borneman et coll., 1995 ; Engelhard et coll., 1995). En France, cet âge moyen est de 12,6 ans (de la Rochebrochard, 1999).

Chez les garçons, différentes études américaines et européennes s'accordent sur un âge moyen de 11,6 ans pour le stade G2 (Marshall et Tanner, 1970 ; Largo et Prader, 1983 ; Lindgren, 1996 ; Mul et coll., 2001). L'étude de la cohorte Nhanes III trouve un âge médian de 9,7 ans pour ce même paramètre (Herman-Giddens et coll., 2001). Un biais lié à l'estimation visuelle sans palpation est évoqué pour expliquer ces différences entre études (Parent et coll., 2003).

La distribution normale (courbe de Gauss) de l'âge de la puberté conduit à définir la limite normale de l'âge de la puberté comme égal à la moyenne ± 2 écarts-types. En Europe, la plupart considèrent comme précoce un stade B2 survenant avant 8 ans chez les filles et un stade G2 survenant avant 9 ans chez les garçons (Klein, 1999 ; Lebreton et Bourguignon, 2000). La définition de ces limites est très importante dans la perspective d'interventions thérapeutiques lors d'un développement précoce anormal. Cependant, le seul écart aux normes ne définit pas la pathologie mais appelle une évaluation biologique (stéroïdes sexuels, gonadotrophines…) et radiologique (échographie pelvienne, IRM hypophysaire) (Tauber, 2002).

Évolution séculaire de l'âge de la puberté

Entre le milieu du XIXe siècle et le milieu du XXe siècle, l'âge moyen des premières règles a particulièrement diminué, passant de 17 ans à 14 ans aux États-Unis et dans plusieurs pays de l'Europe de l'ouest (Zacharias et Wurtman, 1969 ; Eveleth, 1978 ; van Wieringen, 1978 ; Wyshak et Frisch, 1982 ; Eveleth et Tanner, 1990 ; Grumbach et Styne, 1998). La courbe de cette évolution varie d'un pays à l'autre : une diminution de 0,3 ans par décennie a été calculée pour les données norvégiennes et finlandaises (Eveleth, 1978 ; Wyshak et Frisch, 1982 ; Eveleth et Tanner, 1990) et dans les études prospectives américaines (Zacharias et Wurtman, 1969 ; Wyshak et Frisch, 1982) ; en France, la diminution est de 0,175 ans par décennie (Ducros et Pasquet, 1978) (figure 2.1).

Il faut noter l'existence d'un gradient Nord-Sud au XIXe siècle avec un âge de ménarche plus bas dans les pays du sud de l'Europe (France) que dans les pays du nord (Scandinavie) (Ducros et Pasquet, 1978 ; van Wieringen, 1978 ; Wyshak et Frisch, 1982).

Les études réalisées après 1960 donnent des résultats moins uniformes quant à l'évolution de l'âge de la puberté qui varie d'un pays à l'autre. Globalement, il semble que cette évolution séculaire tende à se stabiliser, voire à s'arrêter. En Grande-Bretagne, Suède et Belgique, une petite augmentation de l'âge de la ménarche est observée (+0,14, +0,05, +0,03 année par décennie, Vercauteren et Susanne, 1985 ; Lindgren et coll., 1990 ; Dann et Roberts, 1993). Aux États-Unis, Danemark, Finlande, Pays-Bas, Russie, France et Grèce, l'évolution reste

négative (-0,12 ans par décennie) mais modérée (Rimpelä et Rimpelä, 1993 ; Dubrova et coll., 1995 ; Helm et Grolund, 1998 ; Papadimitriou et coll., 1999 ; Fredriks et coll., 2000 ; de Muinck et Mul, 2001 ; Sultan et coll., 2001 ; Anderson et coll., 2003 ; Chumlea et coll., 2003). Une diminution lente est observée (-0,14 an par décennie) à Hong-Kong, au Venezuela et au Cameroun (Huen et coll., 1997 ; Pasquet et coll., 1999). En Espagne, la diminution reste marquée au cours des années 1990 (-0,22 an par décennie, Marrodan et coll., 2000). Dans certains pays, la diminution est aussi importante qu'elle l'était dans les pays occidentaux avant 1960, c'est le cas en Inde, Chine, Bulgarie (Singh et Malhotra, 1988 ; Bodzsar et Susanne, 1998 ; Graham et coll., 1999).

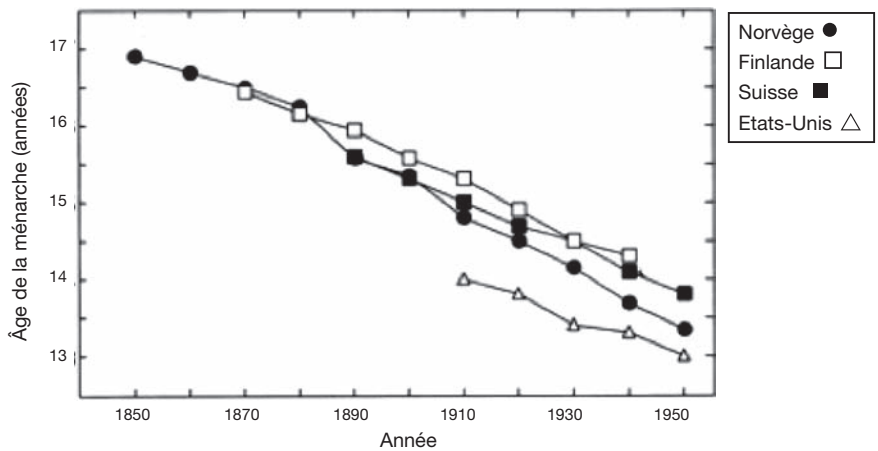


Figure 2.1 : Évolution séculaire de l'âge des premières règles dans 4 pays

Ces évolutions sont en réalité en concordance avec l'évolution des conditions de vie dans les différents pays. L'évolution séculaire de l'âge des premières règles serait associée à l'élévation de l'indice de masse corporelle (Anderson et coll., 2003). Plusieurs auteurs notent que des variations au sein de sous-groupes de population vivant dans des conditions socioéconomiques différentes peuvent ne pas être visibles dans les données globales de la population (Eveleth, 1978 ; Eveleth et Tanner, 1990 ; Olesen et coll., 2000). Cependant, la variabilité de l'âge pubertaire (ménarche) au sein d'une population ne suit pas toujours la même évolution séculaire que la diminution de l'âge de la puberté, ce qui suppose qu'elle n'est pas influencée par les mêmes facteurs ou qu'elle l'est différemment (Zacharias et Wurtman, 1969 ; Graham et coll., 1999).

D'autres études se sont intéressées à l'évolution séculaire de marqueurs tels que le développement mammaire (filles) ou des organes génitaux (garçons). En Suède et en Grande-Bretagne, le développement mammaire est plus précoce en 1980 que dans les années 1960 ou 1970 (de Muinck et Mul,

2001). Au Danemark, l'âge moyen de la poussée de développement mammaire passe de 10,6 ans en 1964 à 11,2 ans en 1990-1991 (Mau et coll., 2002). On n'observe pas en Europe, la diminution de l'âge d'apparition du stade B2 observée aux États-Unis (Herman-Giddens et coll., 1997 ; Nhanes III, 1997). Chez les garçons, l'âge du stade G2 a augmenté au cours des dernières décennies aux Pays-Bas et a diminué en Suède (de Muinck et Mul, 2001). Ces données soulignent d'une part l'existence de variations d'un pays à l'autre et d'autre part montrent l'importance du marqueur utilisé pour évaluer l'évolution de l'âge de la puberté (ménarche, stade de Tanner).

Facteurs impliqués dans les variations de l'âge pubertaire

Les études épidémiologiques ont tenté d'isoler différents facteurs corrélés avec des variations de l'âge de la puberté, essentiellement chez les filles.

Conditions socioéconomiques

Les filles vivant dans des milieux dits « privilégiés » au sein de pays en voie de développement (Asie, Afrique, Amérique du sud) ont un âge moyen de la ménarche comparable à celui des filles des pays occidentaux du pourtour méditerranéen mais différent de celui des filles vivant dans les mêmes pays dans des conditions moins privilégiées (Parent et coll., 2003). Le « tempo » de la puberté est parfois différent d'un pays à l'autre, l'âge du stade B2 varie pour un âge de ménarche identique par exemple entre Hong-Kong et la Grèce (Huen et coll., 1997 ; Papadimitriou et coll., 1999).

Par ailleurs, les études sur les enfants migrants ou adoptés dans des pays étrangers montrent des résultats hétérogènes selon le pays d'origine. Dans une étude Belge, le pourcentage de filles originaires de Colombie, Inde, Sri-Lanka, présentant une puberté précoce est élevé mais ce n'est pas le cas pour les filles d'Éthiopie ou des Philippines (Krstevska-Konstantinova et coll., 2001). Au Danemark, le risque de puberté précoce est 15 à 20 fois plus élevé après adoption internationale que chez les enfants autochtones (Teilmann et coll., 2006).

Facteurs génétiques

Les études réalisées avec des jumeaux indiquent que 70 % à 80 % de la variance de l'âge de la puberté peuvent être expliqués par des facteurs génétiques (Fischbein, 1977 ; Treloar et Martin, 1990 ; Meyer et coll., 1991 ; Kaprio et coll., 1995 ; Chumlea et coll., 2003).

Bien que de nombreux composants de l'axe gonadotrope aient été identifiés en physiologie et en pathologie (gènes impliqués dans les hypogonadismes centraux par exemple), les variants géniques impliqués dans la variabilité de la puberté ne sont pas identifiés. Plusieurs études ont fait état de liaison avec des régions génétiques, mais aucun gène n'a été clairement identifié (Guo et coll., 2006a et b ; Rothenbuhler et coll., 2006 ; Zhao et coll., 2007).

Nutrition

Une relation entre le poids corporel et l'âge de survenue de la puberté a été suggérée depuis longtemps par Frisch et Revelle (1970, 1971). Par ailleurs, le cycle menstruel requiert un minimum de 22 % de masse grasse dans la composition corporelle. Cependant, les déterminants nutritionnels du cycle ovarien peuvent être différents de ceux du contrôle du *timing* pubertaire. Les filles qui ont une puberté précoce sont plus souvent obèses que les filles qui ont une puberté tardive (Stark et coll., 1989), alors que l'inverse est observé chez les garçons (Wang, 2002). Un indice de masse corporelle élevé dès 36 mois est associé avec une puberté précoce chez les filles américaines (Lee et coll., 2007). De nombreuses études indiquent l'influence de l'indice de masse corporelle (IMC) dans l'enfance sur la date de survenue de la puberté. Par exemple, dans l'étude de la *Bogalusa heart study*, les filles dont l'IMC était au dessus de la médiane avaient en moyenne leurs premières règles un an plus tôt que celles dont l'IMC était plus bas (Freedman et coll., 2002). De même, dans l'étude longitudinale menée en Australie par Sloboda, l'IMC à 8 ans était un fort prédicteur de la survenue des premières règles et les filles dont l'IMC était supérieur à la médiane avaient en moyenne leurs premières règles 0,4 année avant l'autre moitié de la population (Sloboda et coll., 2007).

La relation entre statut nutritionnel et les variations de l'âge de la puberté est significative, mais d'autres facteurs interagissent, notamment ethniques et génétiques (Parent et coll., 2003).

Croissance précoce

Le poids de naissance et la croissance précoce sont des facteurs importants du déterminisme de la puberté. Les enfants nés petits pour l'âge gestationnel et dont le rattrapage statural est rapide tendent à avoir une puberté plus précoce que ceux qui sont nés avec un poids de naissance élevé. Par exemple, dans l'étude d'Adair qui porte sur une population de Philippins relativement défavorisés, il y avait une différence de 6 mois dans l'âge des premières règles entre les enfants nés grands et maigres (masse grasse faible) et ceux nés

petits et lourds (masse grasse élevée) (Adair, 2001). De même dans l'étude de Sloboda, les enfants les plus maigres à la naissance avaient en moyenne des premières règles plus précoces de quelques mois (0,3 année en moyenne) (Sloboda et coll., 2007). La croissance précoce (vitesse de rattrapage chez les enfants nés petits pour l'âge gestationnel) a été également reliée à l'âge de la puberté (Adair, 2001).

Stress

Des situations d'adversité physique et psychologique comme en temps de guerre entraînent un retard pubertaire et un renversement de la tendance séculaire comme observé en Croatie et en Bosnie (Tahirović, 1998 ; Preberg et Bralic, 2000). Un entraînement sportif intensif induit aussi une puberté retardée (Theintz et coll., 1989 ; Georgopoulos et coll., 1999). Cependant, d'autres situations de stress induisent une puberté précoce (immigration, adoption, attachement parental *insecure*). La différence d'impact des composants de la situation de stress suggère une hétérogénéité de la réponse neuroendocrine à ces différents facteurs (Pacak et Palkovits, 2001).

Exposition à des produits chimiques de type perturbateurs endocriniens

Une relation entre l'exposition fœtale et périnatale à des produits chimiques perturbateurs endocriniens (pesticide DDT mesuré dans le sérum sanguin d'enfants immigrés) et puberté précoce a été observée (Krstevska-Konstantinova et coll., 2001). De nombreuses études ont porté sur ce sujet, mais il est difficile d'isoler les agents chimiques présents dans l'environnement pour connaître leurs effets respectifs sur le système endocrinien (Parent et coll., 2003).

Autres facteurs

D'autres facteurs telles que les conditions de luminosité et climatiques ont fait l'objet d'hypothèses mais nécessitent de nouvelles études pour conclure (Parent et coll., 2003). De même, des liens entre puberté précoce et cancer du sein, ou encore entre puberté précoce ou retardée et taille corporelle adulte, résultats scolaires, relation avec les pairs… ont aussi fait l'objet de recherches (Karlberg, 2002).

Au total, l'âge de la puberté est un processus physiologique complexe soumis à tout un spectre de facteurs en intercorrélation (figure 2.2).

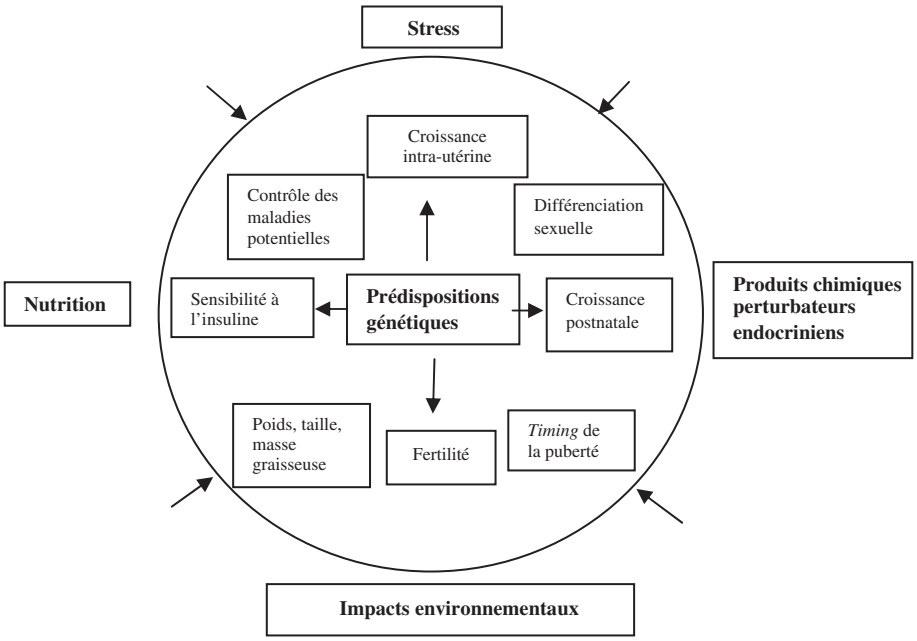


Figure 2.2 : Facteurs génétiques et environnementaux influençant l'âge de la puberté (d'après Parent et coll., 2003)

En conclusion, la variabilité de l'âge moyen de la puberté d'un pays à l'autre est relativement réduite et ne dépasse pas un an dans les pays occidentaux. La nutrition et l'épidémie d'obésité sont un facteur essentiel de la variation de l'âge de la puberté dans ces mêmes pays. L'évolution séculaire montre une diminution particulièrement importante de l'âge des premières règles dans la plupart des pays occidentaux. Elle est actuellement nettement moins marquée qu'avant 1960. En revanche, la variabilité interindividuelle peut atteindre 4-5 ans et dépend de facteurs génétiques et environnementaux.

BIBLIOGRAPHIE

ADAIR LS. Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics* 2001, **107** : E59

ANDERSON SE, DALLAI GE, MUST A. Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart. *Pediatrics* 2003 **111** : 844-850

BODZSAR EB, SUSANNE C. Secular growth change in Europe. Eötvö University Press, Budapest, 1998

BORNEMAN M, VIENNA A, TOMMASEO M, CAPUCCI E. Menarcheal age and environmental factors in a sample from the province of Rome. *Acta Med Auxol* 1995, **27** : 97-104

CHUMLEA WC, SCHUBERT CM, ROCHE AF, KULIN HE, LEE PA, et coll. Age at menarche and racial comparisons in US girls. *Pediatrics* 2003, **111** : 110-113

COSTE J, ECOSSE E, LESAGE C, CHAUSSAIN JL, CAREL JC. Evaluation of adolescent statural growth in health and disease: reliability of assessment from height measurement series and development of an automated algorithm. *Horm Res* 2002, **58** : 105-14

DANN TC, ROBERTS DE Menarcheal age in University of Warwick young women. *J Biosoc Sci* 1993, **25** : 531-538

DE LA ROCHEBROCHARD E. Les âges à la puberté des filles et des garçons en France. *Population* 1999, **54** : 933-962

DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA SMPF, MUL D. Trends in pubertal development in Europe. *Hum Reprod Update* 2001, **7** : 287-291

DUBROVA YE, KURBATOVA OL, KHOLOD ON, PROKHOROVSKAYA VD. Secular growth trend in two generations of the Russian population. *Hum Biol* 1995, **67** : 755-767

DUCROS A, PASQUET P. Evolution de l'âge d'apparition des premières règles (ménarche) en France. *Biometrie Humaine* 1978, **13** : 35-43

ENGELHARDT L, WILLERS B, PELZ L. Sexual maturation in East German girls. *Acta Paediatr* 1995, **84** : 1362-1365

EVELETH PB. Population differences in growth: environmental and genetic factors. *In* : Human growth. FALKNER F, TANNER JM, (eds). Plenum Press, New York, 1978 : 373-394

EVELETH PB, TANNER JM. Worldwide variation in human growth. 2nd ed. UK, Cambridge University Press, Cambridge, 1990

FISCHBEIN S. Intra-pair similarity in physical growth of monozygotic and of dizygotic twins during puberty. *Ann Hum Biol* 1977, **4** : 417-430

FREDRIKS AM, VAN BUUREN S, BURGMEIJER RJ, MEULMEESTER JF, BEUKER RJ, et coll. Continuing positive secular growth change in the Netherlands 1955-1997. *Pediatrics* 2000, **47** : 316-323

FREEDMAN DS, KHAN LK, SERDULA MK, DIETZ WH, SRINIVASAN SR, BERENSON GS. Relation of age at menarche to race, time period, and anthropometric dimensions: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2002, **110** : e43

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

FRISCH RE, REVELLE R. Height and weight at menarche and hypothesis of menarche. *Arch Dis Child* 1971, **46** : 695-701

GEORGOPOULOS N, MARKOU K, THEODOROPOULOU A, PARASKEVOPOULOU P, VARAKI L, et coll. Growth and pubertal development in elite female rhythmic gymnasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 4525-4530

GRAHAM MJ, LARSEN U, XU X. Secular trend in age at menarche in China: a case study of two rural counties in Anhui Province. *J Biosoc Sci* 1999, **31** : 257-267

GRUMBACH MM, STYNE DM. Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. *In* : Williams' textbook of endocrinology. WILSON JD, FOSTER DW, KRONENBERG HM, LARSEN PR (eds). 9th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1998 :1509-1625

GUO Y, SHEN H, XIAO P, XIONG DH, YANG TL, et coll. Genomewide linkage scan for quantitative trait loci underlying variation in age at menarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2006a, **91** : 1009-1014

GUO Y, XIONG DH, YANG TL, GUO YF, RECKER RR, DENG HW. Polymorphisms of estrogen-biosynthesis genes CYP17 and CYP19 may influence age at menarche: a genetic association study in Caucasian females. *Hum Mol Genet* 2006b, **15** : 2401-2418

HELM P, GROLUND L. A halt in the secular trend towards earlier menarche in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998, **77** : 198-200

HERGENROEDER AC, HILL RB, WONG WW, SANGI-HAGHPEYKAR H, TAYLOR W. Validity of self-assessment of pubertal maturation in African-American and European-American adolescents. *J Adolesc Health* 1999, **24** : 201-205

HERMAN-GIDDENS ME, SLORA EJ, WASSERMAN RC, BOURDONY CJ, BHAPKAR MV, et coll. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study front the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 1997, **99** : 505-512

HERMAN-GIDDENS ME, WANG L, KOCH G Secondary sexual characteristics in boys. Estimates from the National Health and Examination Survey III, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001, **155** :1022-1028

HUEN KF, LEUNG SS, LAU JT, CHEUNG AY, LEUNG NK, CHIU MC. Secular trend in the sexual maturation of Southern Chinese girls. *Acta Paediatr* 1997, **86** : 1121-1124

KAPRIO J, RIMPELA A, WINTER T, VIKEN RJ, RIMPELA M, ROSE RJ. Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Hum Biol* 1995, **67** : 739-753

KARLBERG J. Secular trends in pubertal development. *Horm Res* 2002, **57** : 19-30

KLEIN KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 411-414

KRSTEVSKA-KONSTANTINOVA M, CHARTIER C, CRAEN M, DU CAJU M, HEINRICHS C, et coll. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod* 2001, **16** : 1020-1026

LARGO RH, PRADER A. Pubertal development in Swiss boys. *Helv Paediat Acta* 1983, **8** : 211-228

LEBRETHON MC, BOURGUIGNON JP. Management of central isocentral precocity: diagnosis, treatment, outcome. *Curr Opin Pediatr* 2000, **12** : 394-399

LEE JM, APPUGLIESE D, KACIROTI N, CORWYN RF, BRADLEY RH, LUMENG C. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics* 2007, **119** : 624-630

LINDGREN G. Pubertal stages 1980 of Stockholm schoolchildren. *Acta Paediatr* 1996, **85** : 1365-1367

LINDGREN GW, DEGERFORS IL, FREDRIKSSON A, LOUKILI A, MANNERFELDT R, et coll. Menarche 1990 in Stockholm schoolgirls. *Acta Paediatr Scand* 1991, **80** : 953-955

MAC MAHON B. Age at menarche United States, DHEW pub, no. (HRA) 74-1615 *Natl Health Surv* 1973, 133

MARRODAN MD, MESA MS, ARECHIGA J, PEREZ-MAGDALENO A. Trend in menarcheal age in Spain: rural and urban comparison during e recent period. *Ann Hum Biol* 2000, **27** : 313-319

MARSHALL WA, TANNER JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969, **44** : 291-303

MARSHALL WA, TANNER JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970, **46** : 13-23

MAU C, MAIN KM, HERTEL T, HOLM K, MOSFELDT-LAURSEN E, et coll. No apparent secular change in age at puberty in Danish girls 1964-1991. *Horm Res* 2002, **58** : 84 (Abstract)

MEYER JM, EAVES LJ, HEATH AC, MARTIN NG. Estimating genetic influences on the age-at-menarche: a survival analysis approach. *Am J Med Genet* 1991, **39** : 148-154

MUL D, FREDRIKS M, VAN BUUREN S, OOSDIJK W, VERLOOVE-VANHORICK SP, WIT JM. Pubertal developement in the Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res* 2001, **50** : 479-486

NHANES III. NHANES III Reference manuals and reports (CD-ROM). Analytic and reporting guidelines: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-94). Hyattsville, MD, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 1997

OLESEN AW, JEUNE B, BOLDSEN JL. A continuous decline in menarcheal age in Denmark. *Ann Hum Biol* 2000, **27** : 377-386

PACAK K, PALKOVITS M. Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implication for stress-related disorders. *Endocr Rev* 2001, **22** : 502-548

PAPADIMITRIOU A, GOUSIA E, PITAOULI E, TAPAKI G, PHILIPPIDIS P. Age at menarche in Greek girls. *Ann Hum Biol* 1999, **26** : 175-177

PARENT AS, TEILMANN G, JUUL A, SKAKKEBAEK NE, TOPPARI J, BOURGUIGNON JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocrine Reviews* 2003, **24** : 668-693

PASQUET P, BIYONG AM, RIKONG-ADIE H, BEFIDI-MENGUE R, GARBA MT, FROMENT A. Age at menarche and urbanization in Cameroon: current status and secular trends. *Ann Hum Biol* 1999, **26** : 89-97

PREBERG Z, BRALIC I. Changes in menarcheal age in girls exposed to war conditions. *Am J Hum Biol* 2000, **12** : 503-508

RIMPELÄ AH, RIMPELÄ MK. Towards an equal distribution of health? Socioeconomic and regional differences of the secular trend of the age at menarche in Finland from 1979 to 1989. *Acta Paediatr* 1993, **82** : 87-90

ROTHENBUHLER A, FRADIN D, HEATH S, LEFEVRE H, BOUVATTIER C, et coll. Weight-adjusted genome scan analysis for mapping quantitative trait Loci for menarchal age. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 3534-3537

SINGH SP, MALHOTRA P. Secular shift in menarcheal age of Patiala (India) school-girls between 1974 and 1986. *Ann Hum Biol* 1988, **15** : 77-80

SLOBODA DM, HART R, DOHERTY DA, PENNELL CE, HICKEY M. Age at menarche: Influences of prenatal and postnatal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 46-50

STARK O, PECKHAM CS, MOYNIHAN C. Weight and age at menarche. *Arch Dis Child* 1989, **64** : 383-387

SULTAN C, PARIS F, JEANDEL C, ATTAL G, LOMBROSO S, DUMAS R. L'âge de la puberté et de la ménarche. *Rev Int Pediat* 2001, **32** : 9-10

TAHIROVIÉ HF. Menarchal age and the stress of war: an example from Bosnia. *Eur J Pediatr* 1998, **157** : 978-980

TANNER JM, DAVIES PSW. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985, **107** : 317-329

TAUBER M. Âge normal de la puberté et explorations endocriniennes. *Arch Pédiatr* 2002, **9** : 229-230

TEILMANN G, PEDERSEN CB, SKAKKEBAEK NE, JENSEN TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics* 2006, **118** : e391-399

THEINTZ GE, HOWALD H, ALLEMANN Y, SIZONENKO PC. Growth and pubertal development of young female gymnasts and swimmers: a correlation with parental data. *Int J Sports med* 1989, **10** : 87-91

TRELOAR SA, MARTIN NG. Age at menarche as a fitness trait: nonadditive genetic variance detected in a large twin sample. *Am J Hum Genet* 1990, **47** : 137-148

VAN WIERINGEN JC. Secular growth changes. *In* : Human growth. FALKNER F, TANNER JM, (eds). Plenum Press, New York, 1978 : 445-473

VERCAUTEREN M, SUSANNE C. The secular trend of height and menarche in Belgium: are there any signs of a future stop? *Eur J Pediatr* 1985, **144** : 306-309

WANG Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boysvs 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

WYSHAK G, FRISCH RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med* 1982, **306** : 1033-1035

ZACHARIAS L, WURTMAN RJ. Age at menarche. Genetic and environmental influences. *N Engl J Med* 1969, **280** : 868-875

ZHAO J, XIONG DH, GUO Y, YANG TL, RECKER RR, DENG HW. Polymorphism in the insulin-like growth factor 1 gene is associated with age at menarche in caucasian females. *Hum Reprod* 2007 Mar 21 (Epub ahead of print)

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 signalerait 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 paskistanaise (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 diabtes 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, STROSBERG 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

4

Aspects génétiques de la croissance

L'étude d'un trait complexe se heurte généralement à plusieurs difficultés. La plus classique est l'identification de la contribution respective des facteurs génétiques et environnementaux qui déterminent ce trait (phénotype). Une autre difficulté relève de la caractérisation précise du trait étudié ; la définition même du phénotype est en effet souvent incertaine pour de nombreux traits complexes. Enfin, quand il s'agit d'un trait quantitatif, les variations éventuelles de la valeur mesurée chez un même individu (ou toute erreur de mesure) contribuent à sous-estimer l'implication des facteurs génétiques.

Cependant, la taille est un des traits complexes dont l'étude soulève moins de difficultés. En effet, un grand nombre d'études menées dans des populations très diverses a montré que l'héritabilité de ce trait est particulièrement élevée ; selon les études, elle varie de 0,5 à 0,9, avec une valeur généralement supérieure à 0,8. Par ailleurs, la taille est un paramètre dont la mesure est extrêmement facile, fiable et précise ; il s'agit d'une donnée stable sur une longue période de la vie. Pour l'ensemble de ces raisons, l'évaluation de ce caractère est très peu discutable ; elle est de plus facilement réalisable en routine, et avec très peu de moyens, sur de grands échantillons de population. À l'échelle de la population, la taille adulte suit une distribution normale, suggérant l'interaction de plusieurs facteurs.

Facteurs déterminant la taille adulte

On distingue schématiquement deux types de facteurs déterminant la taille adulte : les facteurs environnementaux et les facteurs génétiques.

Facteurs environnementaux

L'impact des facteurs d'environnement a fait l'objet de nombreuses études menées, selon les facteurs étudiés, au sein de populations ou à l'échelon individuel. À l'échelle des populations, le statut socioéconomique semble être

un facteur important, la taille des personnes issues des couches les plus favorisées tendant à être supérieure à celle des individus de conditions socioéconomiques moins élevées. Selon deux études britanniques, une différence de taille de 5 ou de 6 cm existe ainsi entre les individus appartenant aux classes favorisées et ceux de milieux défavorisés (Walker et coll., 1988 ; Marmot, 1995). Une telle association entre la taille et le statut socioéconomique a également été retrouvée dans d'autres pays comme les Pays-Bas (Mackenbach, 1992), la Norvège (Meyer et Selmer, 1999), la Finlande (Silventoinen et coll., 1999) et la Pologne (Pawlowsky et coll., 2000).

Au cours de l'enfance, on considère que l'état nutritionnel et la survenue d'éventuelles maladies sont les principaux facteurs qui, à l'échelon individuel, peuvent retentir sur la taille. Une malnutrition, imposée dès la vie fœtale, pourrait également retentir sur le poids de naissance et la taille à 5 ans (Kusin et coll., 1992). Cet effet de la malnutrition fœtale n'a cependant pas été retrouvé sur la taille adulte d'individus dont les mères avaient souffert d'une sous-alimentation pendant leur grossesse lors du siège de Leningrad (Stanner et Yudkin, 2001).

Facteurs génétiques (héritabilité de la taille)

Sur la base de plusieurs observations cliniques, physiologiques et pathologiques, il est bien établi que plusieurs gènes contribuent à déterminer la taille d'un individu. De très nombreux gènes ont en effet été associés à des anomalies de la croissance chez l'homme (cf. base de données OMIM[2], *Online Mendelian in Man*), et il est possible que des polymorphismes de certains de ces gènes contribuent à la variation de la taille des individus à l'échelle de la population. Le rôle des chromosomes sexuels dans le déterminisme de la taille moyenne est essentiel, comme l'attestent le dimorphisme sexuel de la taille au cours du processus de croissance ou la taille anormale de patients présentant des anomalies des gonosomes (Ogata et Matsuo, 1992 ; Ratcliff et coll., 1992 ; Ellison et coll., 1997). L'importance de facteurs génétiques est par ailleurs suggérée par la variabilité de la taille moyenne des individus selon leur origine ethnique (Eveleth et Tanner, 1976 ; Marshall, 1981 ; Eveleth, 1986 ; Rona et Chinn, 1986 ; Ulijaszek, 1994).

D'autres types d'études ont permis de cerner la composante génétique liée à la taille (pour revue Silventoinen, 2003). Il s'agit des études d'adoption et des études de germains, plus particulièrement celles concernant les jumeaux.

Selon les études d'adoption menées dans quelques pays citées par Silventoinen (États-Unis, Canada, Danemark, Suède, Finlande), les corrélations intrafamiliales sont bien plus fortes entre les enfants et leurs parents biologiques

2. http:/www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

qu'entre les individus adoptés et leur famille d'accueil. Ces études réalisées sur de petits échantillons n'apportent cependant que peu d'informations sur l'héritabilité.

La première étude de germains s'intéressant à la taille a été réalisée en 1903 par Pearson et Lee sur des données familiales recueillies en Grande-Bretagne (Pearson et Lee, 1903). Ces auteurs ont identifié une corrélation entre germains de l'ordre de 0,5. L'héritabilité estimée secondairement à partir de ces données serait de 0,79 (Crow et Kimura, 1970). Depuis, d'autres études de germains ont été réalisées dans de nombreux pays comme les États-Unis (Garn et coll., 1979), la France (Schreider, 1961), le Brésil (Province et Rao, 1985), ou la Norvège (Tambs et coll., 1992). Les estimations de corrélation entre germains se situent entre 0,34 et 0,46.

Concernant les études de jumeaux, Silventoinen (2003) a résumé les principales informations disponibles et estimé, pour chaque étude, l'héritabilité à partir de ces données. Comme le souligne d'emblée cet auteur, il faut être d'autant plus prudent dans l'interprétation des résultats que, pour la plupart de ces études, on ne peut exclure l'existence de biais de recrutement. Ainsi, dans plusieurs d'entre elles, le nombre de jumeaux monozygotes est supérieur à celui des jumeaux dizygotes, reflétant un meilleur taux de réponse des jumeaux monozygotes, et suggérant un biais possible dans les réponses faites par les jumeaux dizygotes. La première étude rigoureuse de jumeaux, réalisée par Husén en 1959 sur une population de conscrits suédois, a permis d'estimer l'héritabilité de la taille à 0,60. L'héritabilité atteint des valeurs plus élevées dans d'autres populations. Aux États-Unis par exemple, l'héritabilité est estimée à 0,80 pour les hommes (Stunkard et coll., 1986) ; en Finlande, elle est de 0,77 pour les hommes et de 0,76 pour les femmes (Silventoinen et coll., 2000). Ces résultats sont à confronter aux données des différents criblages du génome qui ont été réalisés pour identifier des régions génomiques potentiellement importantes dans la détermination de la taille (tableau 4.I).

Tableau 4.I : Héritabilités de la taille selon différentes études réalisées par criblage du génome (d'après Silventoinen et coll., 2003)

Référence	Population	Héritabilité (%)
Hirschhorn et coll., 2001	Finlandaise (Botnie)	~ 80
	Finlandaise	> 95
	Saguenay-Lac-Saint-Jean	~ 70
	Suédoise	~ 80
Xu et coll., 2002	Hollandaise	78
Deng et coll., 2002a	Caucasienne (nord américaine)	73
Wu et coll., 2003	Multiple	75-98
Perola et coll., 2001	Finlandaise	69
Wiltshire et coll., 2002	Caucasienne (britannique/irlandaise)	89

Une étude comparant des cohortes de jumeaux (monozygotes et dizygotes) de 8 pays (Australie, Danemark, Finlande, Italie, Pays-Bas, Norvège, Suède, Royaume-Uni) a apporté d'autres informations intéressantes (Silventoinen et coll., 2003). Elle a montré que la taille moyenne varie selon les populations : les valeurs les plus hautes sont observées aux Pays-Bas (184 cm en moyenne pour les hommes et 171 cm en moyenne pour les femmes) et les valeurs les plus basses concernent l'Italie (177 cm en moyenne pour les hommes et 163 cm en moyenne pour les femmes). Ces différences de taille entre les pays du nord et ceux du sud de l'Europe avaient déjà été observées sans que leur origine ait été clairement expliquée. L'évolution séculaire du gain de taille a été très similaire dans tous ces pays. Aussi, il est probable que la persistance d'une différence est liée aux facteurs génétiques. L'héritabilité de la taille semble par ailleurs plus faible chez les femmes que chez les hommes, ce qui suggère que, chez les femmes, les facteurs environnementaux joueraient un rôle plus important dans le déterminisme de la taille. De plus, la variation de l'héritabilité de la taille entre les différents pays est plus grande chez les femmes (0,68 à 0,85) que chez les hommes. En effet, malgré les différences notables de taille moyenne des hommes selon leur pays d'origine, l'héritabilité de ce trait varie peu. Au total, l'étude de Silventoinen et coll. (2003) a donc surtout permis de montrer que la composante génétique de la taille adulte varie peu entre ces différentes populations caucasiennes, notamment au sein de la population masculine.

Rôle des facteurs génétiques liés aux chromosomes sexuels

Il est clair que le chromosome Y joue un rôle dans le déterminisme de la taille moyenne puisque l'on observe une différence de taille entre les hommes et les femmes et une taille plus grande des hommes au caryotype 47,XYY. Cependant, si les facteurs génétiques liés aux chromosomes sexuels jouaient un rôle dans la variation de la taille, on s'attendrait à une corrélation phénotypique plus faible parmi les germains de sexe différent que parmi ceux de même sexe. Or, les résultats de l'étude de Silventoinen (Silventoinen et coll., 2003) effectuée chez des jumeaux dizygotes de sexe différent et de même sexe ne corroborent pas cette hypothèse ; ces facteurs génétiques ne jouent donc qu'un rôle mineur dans la variation de la taille.

Corrélations entre la taille ou le poids de naissance et la taille dans l'enfance, à l'adolescence, et à l'âge adulte

De nombreuses études épidémiologiques ont montré une forte association entre la taille ou le poids de naissance et la taille dans l'enfance, à l'adoles-

cence, et à l'âge adulte. Une étude menée chez 40 000 hommes jeunes (Tuvemo et coll., 1999) a mis en évidence une différence moyenne de 7 cm entre des hommes ayant eu un poids de naissance inférieur à 2 500 g et ceux ayant eu un poids de naissance supérieur à 4 500 g. De même, les auteurs ont observé une différence moyenne proche de 10 cm entre les hommes ayant une taille à la naissance de 48 cm et ceux ayant une taille de 55 cm. Cependant, la nature des facteurs pouvant expliquer ces différences est discutée. Selon certains travaux, la malnutrition fœtale pourrait jouer un rôle sur le long terme (Kusin et coll., 1992), alors que selon d'autres ce ne serait pas le cas (Stanner et coll., 1997 ; Ravelli et coll., 1998).

Les travaux de Ijzerman et coll. (2001) menés chez des jumeaux vivant encore avec leurs parents permettent, par l'étude de jumeaux dizygotes, de s'affranchir des facteurs socioéconomiques, et, par celle de jumeaux monozygotes, de s'affranchir de la quasi-totalité des facteurs génétiques. Après ajustement pour l'âge et le sexe, une association positive a été mise en évidence entre le poids et la taille de naissance et la taille à l'adolescence (17 ans).

Cette étude montre par ailleurs que chez les paires de jumeaux dizygotes et monozygotes, le jumeau ayant le poids ou la taille de naissance le plus bas aura la plus petite taille.

Les différences de poids et taille de naissance entre les jumeaux d'une même paire sont significativement associées aux différences de taille observées à un âge ultérieur, aussi bien chez les jumeaux dizygotes que chez les jumeaux monozygotes. Ainsi, un écart du poids de naissance de 1 kg entre deux jumeaux dizygotes est associé à une différence de taille ultérieure de 4,3 cm.

Identification de variants génétiques contrôlant la taille

Trois principales approches permettent d'identifier des variants génétiques modulant la taille : le séquençage de gènes candidats, les études d'association et les études de liaison par criblage du génome (pour revue Palmert et Hirschhorn, 2003). Les approches à utiliser peuvent différer selon que l'on s'intéresse aux maladies rares caractérisées par des anomalies sévères de la croissance ou à l'étude de la variation de la taille dans une population saine.

Apport de l'étude des maladies rares de la croissance

Des centaines de syndromes répertoriés dans le registre OMIM (*Online Mendelian in Man*) sont associées à une très petite taille. Il s'agit dans tous les

cas de maladies rares. Des anomalies chromosomiques ont été décrites. Quelques unes de ces maladies sont dues à des mutations d'un seul gène. Ainsi, la majorité des retards de croissance de cause endocrinienne est liée à un défaut d'action de l'hormone de croissance (GH) ou à un déficit en GH qui peut être isolé (*Isolated Growth Hormone Deficiency* ou IGHD) ou combiné à des déficits en d'autres hormones hypophysaires (*Combined Pituitary Hormone Deficiency* ou CPHD) ; dans cette situation notamment, les patients peuvent présenter d'autres anomalies du développement impliquant des structures extrapituitaires. Plusieurs modes de transmission ont été décrits. Les quelques défauts moléculaires identifiés touchent des gènes exprimés le long de l'axe somatotrope, comme ceux codant la GH, son récepteur (GHR), le récepteur du GHRH ou encore plus rarement le gène du récepteur de la Ghréline (*GHSR*) (Pantel et coll., 2006), de l'IGF1 (Woods et coll., 1996), de son récepteur (*IGF1R*) (Abuzzahab et coll., 2003), de l'IGF-ALS (Domene et coll., 2004) ou de STAT5b (Kofoed et coll., 2003), ainsi qu'un nombre grandissant de facteurs de transcription jouant un rôle primordial au cours du développement pituitaire et/ou dans le maintien de l'expression post-natale du gène *GH* (Dattani et Preece, 2004 ; Reynaud et coll., 2006) : HESX1 (Dattani et coll., 1998), LHX3 (Netchine et coll., 2000), LHX4 (Machinis et coll., 2001), PROP1 (Wu et coll., 1998 ; Duquesnoy et coll., 1998), POU1F1 (Pfaffle et coll., 1992 ; Radovick et coll., 1992 ; Tatsumi et coll., 1992), SOX3 (Laumonier et coll., 2002 ; Woods et coll., 2005) et SOX2 (Kelberman et coll., 2006).

D'autres mutations de nombreux gènes impliqués dans la formation osseuse sont responsables d'une dysplasie squelettique retentissant sur la taille (pour revue Superti-Furga et coll., 2001 ; Kant et coll., 2003). Les principaux gènes en cause sont *FGFR3* et *COL1A1*. Les anomalies du gène *SHOX*, localisé sur le chromosome X, sont probablement plus fréquentes et ont été impliquées dans la petite taille rencontrée dans plusieurs situations cliniques, comme certaines dysplasies osseuses, mais aussi chez des patients au diagnostic de petite taille idiopathique (Rappold et coll., 2002). Le déficit en SHOX serait par ailleurs déterminant dans la petite taille et les anomalies squelettiques fréquemment observées chez les sujets au caryotype 45,X présentant un syndrome de Turner (pour revue, Blaschke et Rappold, 2006).

Plus récemment, des anomalies singulières (épimutation) localisées dans une région génomique autosomique soumise à empreinte parentale différentielle (11p15) ont été identifiées chez des patients dont le retard de croissance est présent dès la naissance (retard de croissance intra-utérin du syndrome de Silver-Russel) (Gicquel et coll., 2005). De façon remarquable, il s'agit d'une déméthylation anormale d'une région dont on savait par ailleurs que l'hyperméthylation était associée à un syndrome de croissance excessive (syndrome de Beckwith-Wiedemann) (pour revue Smith et coll., 2007). Des anomalies plus classiques (mutations associées à une perte de fonction) ont été retrouvées dans le gène *NSD1* de patients présentant une

autre forme syndromique de croissance excessive (syndrome de Sotos) (pour revue, Cytrynbaum et coll., 2005).

Ces données non exhaustives sur les mutations responsables d'anomalies sévères de la croissance chez l'homme sont essentielles pour comprendre la physiopathologie de ces maladies rares, et surtout à l'échelle individuelle, pour assurer une meilleure prise en charge des patients et de leur famille. À titre d'exemple, concernant les CPHD, un même phénotype peut être secondaire à des anomalies moléculaires dans des gènes distincts ; en effet, avant l'âge de la puberté les patients ayant un déficit combiné en GH, en prolactine et en TSH peuvent être porteurs d'anomalies du gène *POU1F1* ou *PROP1*. Cependant, en l'absence de traitement adapté, un hypogonadisme surviendra en cas de mutations du gène *PROP1*, alors que cette complication n'est pas à craindre en cas d'anomalies du gène *POU1F1*. Par ailleurs, une mutation précise dans un gène donné peut entraîner un phénotype variable au cours du temps et donc nécessiter une surveillance particulière, comme cela a été décrit pour les anomalies du gène *PROP1*, avec notamment le risque de voir l'hypophyse augmenter de volume ou celui de survenue d'un déficit secondaire en ACTH qu'il est indispensable de traiter (risque vital) (Mendonca et coll. 1999). Pour toutes ces situations, on comprend donc l'intérêt pour le patient et sa famille de caractériser précisément le défaut moléculaire en cause. Ces travaux sont aussi essentiels pour guider, à l'échelle d'une population, les études visant à mettre en évidence des variants moléculaires plus communs, aux effets bien moins importants, et pouvant contribuer à la détermination d'un trait complexe comme la taille. Les gènes déjà impliqués dans des maladies monogéniques représentent en effet autant de candidats à analyser pour tenter d'expliquer les variations de la taille dans une population donnée. La plupart des études d'association reposent précisément sur l'analyse de ces gènes candidats ; des études d'association à l'échelle du génome entier sont cependant de plus en plus envisageables du fait de l'avènement des cartes de polymorphismes ADN à haute densité et des développements technologiques récents qui permettent un génotypage à haut débit.

Études d'association

La méthode la plus couramment utilisée pour tester si des variations communes contribuent à la détermination d'un trait complexe est représentée par les études d'association. Ces études reposent typiquement sur la comparaison de la fréquence de certains allèles (à un ou plusieurs locus) entre une population de patients et une population témoin (Cardon et Bell, 2001). Pour l'analyse d'un trait quantitatif comme la taille, on peut s'intéresser en particulier aux individus présentant les valeurs extrêmes du trait étudié, ou comparer les valeurs moyennes correspondant à ce trait chez des

individus porteurs de différents génotypes. Ces études d'association sont particulièrement intéressantes pour détecter des variants communs aux effets génétiques modestes (Risch et Merikangas, 1996). Cependant, pour espérer mettre en évidence de tels effets, elles nécessitent de grands échantillons, ce qui est rarement réalisé. Aussi, les résultats de ces études sont rarement répliqués.

Des variants de nombreux gènes ont ainsi été étudiés pour leur association avec la taille (tableau 4.II). Ces variants ont été recherchés dans des gènes présentant des mutations sévères responsables de syndromes déjà évoqués caractérisés par une petite taille, ainsi que dans d'autres gènes considérés par les auteurs comme de bons candidats. Si de nombreuses associations ont été rapportées, peu ont été répliquées à ce jour. Plusieurs de ces gènes ont été aussi associés à un autre trait complexe dont l'héritabilité est également élevée : l'âge de la puberté (Palmert et Hirschhorn, 2003).

Tableau 4.II : Gènes pour lesquels une association a été rapportée entre des variants communs de ces gènes et la taille (d'après Hirschhorn, 2005)

Gènes	1re étude ayant rapporté une association
LH-β (*Luteinizing Hormone-β*)	Raivio et coll., 1996
COLI A1 (*Collagen I A1*)	Garnero et coll., 1998
VDR (*Vitamin D Receptor*)	Minamitani et coll., 1998
ESR1 (*Estrogen receptor*)	Lorentzon et coll., 1999
DRD2 (*D2 Dopamine Receptor*)	Miyake et coll., 1999
IGF-1 (*Insulin-like growth factor 1*)	Vaessen et coll., 2001
CYP17 (*Cytochrome P450c17α*)	Zmuda et coll., 2001
CYP19 (*Aromatase*)	Ellis et coll., 2001
Chromosome Y	Ellis et coll., 2001
PTHR1 (*PTH/PTHrP Receptor*)	Minagawa et coll., 2002
GH1 (*Growth Hormone 1*)	Millar et coll., 2003
PPARγ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ*)	Meirhaeghe et coll., 2003

Plus récemment, l'impact éventuel d'un polymorphisme bi-allélique particulier du gène du récepteur de l'hormone de croissance (*GHR*) sur la réponse au traitement par la GH d'enfants de petite taille a fait l'objet d'importantes controverses. Il s'agit d'un polymorphisme de la région codante du *GHR* à l'origine de deux isoformes (GHRd3 et GHRfl) différant par la structure du domaine extracellulaire de ce récepteur transmembranaire (Pantel et coll. 2000), et considéré à juste titre comme un facteur potentiellement impliqué dans la variation interindividuelle de sensibilité à la GH. Malgré la dizaine d'études réalisées par différentes équipes sur des

cohortes de patients de petite taille de diverses origines (retard de croissance intra-utérin, IGHD ou CPHD, syndrome de Turner), il est très difficile de conclure, certaines études soulignant une meilleure sensibilité des individus portant au moins un allèle *GHRd3* (Dos Santos et coll., 2004 ; Audi et coll., 2006 ; Binder et coll., 2006 ; Jorge et coll., 2006), alors que d'autres ne retrouvent aucune différence selon les génotypes au locus *GHR* (Blum et coll., 2006 ; Carrascosa et coll., 2006 ; Ito et coll., 2006 ; Pilotta et coll., 2006). D'autres travaux qui prendraient en compte les faiblesses de certaines de ces études s'avèrent donc nécessaires pour savoir si le traitement de ces patients pourrait être adapté en fonction de leur génotype. Soulignons par ailleurs que, selon une étude similaire conduite dans une population d'adultes sains, la taille finale adulte ne serait pas influencée par ce polymorphisme (Kenth et coll., 2007).

Études de liaison par criblage du génome

Les études de liaison ont été largement utilisées pour identifier de nombreux gènes impliqués dans des maladies de transmission mendélienne. Bien que pour l'étude des traits complexes, les résultats soient bien moins fructueux (Altmuller et coll., 2001), de telles approches restent néanmoins intéressantes pour l'analyse d'un trait complexe à forte héritabilité comme la taille. Ce trait a donc fait l'objet de nombreuses études (tableau 4.III), parmi lesquelles il faut mentionner le travail de l'équipe de Hirschhorn (Hirschhorn et coll., 2001 ; Hirschhorn, 2005) qui a réanalysé les données d'études de liaison par criblage du génome complet de quatre populations d'individus adultes pour lesquelles le génotype et la taille étaient disponibles. Les auteurs ont mis en évidence une liaison impliquant les trois régions chromosomiques suivantes : 7q31.3-36, 12p11.2-q14 et 13q32-33 ; une quatrième région 6q24-25 a donné des résultats proches du seuil de significativité. De manière encourageante, les données concernant les chromosomes 6, 7 et 12 ont été répliquées indépendamment par d'autres équipes (Perola et coll., 2001 ; Xu et coll., 2002 ; Wu et coll., 2003). L'équipe de Deng, qui a repéré 4 autres régions (9q22, Xq24, 6p21 et 2q21) (Deng et coll., 2002b ; Liu et coll., 2004 ; Liu et coll., 2006a), vient par ailleurs d'apporter des données en faveur d'une relation d'épistasie entre deux de ces locus (6p21 et 2q21), qui influencerait la taille adulte dans l'échantillon testé (Liu et coll., 2006b). Des études similaires visant à identifier les régions génétiques impliquées dans la variabilité de la taille ou du poids à la naissance sont en cours (Fradin et coll., 2006). Par ailleurs, selon certains travaux (Mukhopadhyay et coll., 2003), l'origine parentale de plusieurs régions chromosomiques serait un des facteurs déterminant la taille adulte. Si toutes ces études s'avèrent prometteuses, elles n'ont cependant pas encore permis d'identifier les gènes et les variants associés qui jouent un rôle clé dans la variabilité de la taille.

Tableau 4.III : LOD scores supérieurs à 2 obtenus lors de différents criblages du génome réalisés pour l'étude de la taille (d'après Silventoinen et coll., 2003)

Région chromosomique	LOD score*	Population	Référence
1p21	2,25	Afro-américaine	Wu et coll., 2003
2q11	2,23	Caucasienne (Finlande/Botnie)	Hirschhorn et coll., 2001
3p14	2,31	Caucasienne (finlandaise)	Hirschhorn et coll., 2001
3p26	3,17	Caucasienne (britannique/irlandaise)	Wiltshire et coll., 2002
3p26	2,06	Américaine d'origine européenne	Wu et coll., 2003
4q25	2,28	Caucasienne (Finlande/Botnie)	Hirschhorn et coll., 2001
5q31	2,14	Caucasienne (nord américaine)	Deng et coll., 2002a
5q31	2,26	Américaine d'origine européenne	Wu et coll., 2003
6q12	2,66	Américaine d'origine européenne	Wu et coll., 2003
6q25	3,85	Caucasienne (Finlande/Botnie)	Hirschhorn et coll., 2001
6q25	3,06	Caucasienne (hollandaise)	Xu et coll., 2002
7q11-21	2,26	Caucasienne (britannique/irlandaise)	Wiltshire et coll., 2002
7q31	2,46	Multiple	Wu et coll., 2003
7q35	3,40	Caucasienne (suédoise)	Hirschhorn et coll., 2001
7q36	2,91	Caucasienne (finlandaise)	Perola et coll., 2001
8q24	2,52	Caucasienne (finlandaise)	Hirschhorn et coll., 2001
9p1	2,09	Caucasienne (hollandaise)	Xu et coll., 2002
9q21	2,01	Caucasienne (Finlande/Botnie)	Hirschhorn et coll., 2001
9q34	2,61	Caucasienne (finlandaise)	Perola et coll., 2001
12p13	2,07	Caucasienne (finlandaise)	Hirschhorn et coll., 2001
12q13	3,35	Caucasienne (finlandaise)	Hirschhorn et coll., 2001
13q33	3,56	Caucasienne (finlandaise)	Hirschhorn et coll., 2001
14q23	3,67	Américaine d'origine européenne	Wu et coll., 2003
17q21	2,69	Caucasienne (Finlande/Botnie)	Hirschhorn et coll., 2001
20p12	3,00	Indiens Pima	Thompson et coll., 1995
20q13	2,51	Caucasienne (Finlande/Botnie)	Hirschhorn et coll., 2001

* Le LOD score quantifie le degré de liaison génétique. Une liaison est déclarée significative lorsque le LOD score est supérieur ou égal à 3. ;

En conclusion, la taille est un trait complexe dont l'héritabilité, évaluée dans plusieurs populations, est très élevée. Cependant, l'identification des gènes contrôlant ce trait est encore débutante. Chez une très faible proportion de patients atteints d'un retard de croissance (souvent sévère), quelques mutations géniques ont été identifiées, laissant la très grande majorité des cas sans explication moléculaire. De la même façon, les gènes impliqués dans les variations de la taille à l'échelle des populations restent à identifier. Les études de liaison et d'association sont des approches particulièrement prometteuses pour l'identification et la caractérisation de la composante

génétique d'un trait complexe à forte héritabilité comme la taille. Comprendre les fondements génétiques des anomalies de la croissance reste un enjeu essentiel non seulement pour identifier des gènes dont certains variants contribueraient à la variation de la taille à l'échelle des populations, mais surtout pour une meilleure prise en charge des patients et de leur famille (avec l'espoir à terme de pouvoir proposer le traitement le mieux adapté à chaque patient).

BIBLIOGRAPHIE

ABUZZAHAB MJ, SCHNEIDER A, GODDARD A, GRIGORESCU F, LAUTIER C, et coll. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 2003, **349** : 2211-2222

ALTMULLER J, PALMER LJ, FISCHER G, SCHERB H, WJST M. Genomewide scans of complex human diseases: true linkage is hard to find. *Am J Hum Genet* 2001, **69** : 936-950

AUDI L, ESTEBAN C, CARRASCOSA A, ESPADERO R, PEREZ-ARROYO A, et coll. Exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism genotype frequencies in Spanish short small-for-gestational-age (SGA) children and adolescents (n = 247) and in an adult control population (n = 289) show increased fl/fl in short SGA. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 5038-5043. Epub 2006 Sep 26

BINDER G, BAUR F, SCHWEIZER R, RANKE MB. The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 659-664. Epub 2005 Nov 15

BLASCHKE RJ, RAPPOLD G. The pseudoautosomal regions, SHOX and disease. *Curr Opin Genet Dev* 2006, **16** : 233-239. Epub 2006 May 2

BLUM WF, MACHINIS K, SHAVRIKOVA EP, KELLER A, STOBBE H, et coll. The growth response to growth hormone (GH) treatment in children with isolated GH deficiency is independent of the presence of the exon 3-minus isoform of the GH receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 4171-4174. Epub 2006 Jul 25

CARDON LR, BELL JI. Association study designs for complex diseases. *Nat Rev Genet* 2001, **2** : 91-99

CARRASCOSA A, ESTEBAN C, ESPADERO R, FERNANDEZ-CANCIO M, ANDALUZ P, et coll. The d3/fl-growth hormone (GH) receptor polymorphism does not influence the effect of GH treatment (66 microg/kg per day) or the spontaneous growth in short non-GH-deficient small-for-gestational-age children: results from a two-year controlled prospective study in 170 Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 3281-3286. Epub 2006 Jun 27

CROW JF, KIMURA M. An introduction to population genetics theory. Harper and Row, New york, 1970

CYTRYNBAUM CS, SMITH AC, RUBIN T, WEKSBERG R. Advances in overgrowth syndromes: clinical classification to molecular delineation in Sotos syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2005, **17** : 740-746

DATTANI M, PREECE M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2004, **363** : 1977-1987

DATTANI MT, MARTINEZ-BARBERA JP, THOMAS PQ, BRICKMAN JM, GUPTA R, et coll. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet* 1998, **19** : 125-133

DENG HW, XU FH, LIU YZ, SHEN H, DENG H, et coll. A whole-genome linkage scan suggests several genomic regions potentially containing QTLs underlying the variation of stature. *Am J Med Genet* 2002a, **113** : 29-39

DENG HW, DENG H, LIU YJ, LIU YZ, XU FH, et coll. A genomewide linkage scan for quantitative-trait loci for obesity phenotypes. *Am J Hum Genet* 2002b, **70** : 1138-1151. Epub 2002 Mar 28

DOMENE HM, BENGOLEA SV, MARTINEZ AS, ROPELATO MG, PENNISI P, et coll. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. *N Engl J Med* 2004, **350** : 570-577

DOS SANTOS C, ESSIOUX L, TEINTURIER C, TAUBER M, GOFFIN V, BOUGNERES P. A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. *Nat Genet* 2004, **36** : 720-724. Epub 2004 Jun 20

DUQUESNOY P, ROY A, DASTOT F, GHALI I, TEINTURIER C, et coll. Human Prop-1: cloning, mapping, genomic structure. Mutations in familial combined pituitary hormone deficiency. *FEBS Lett* 1998, **437** : 216-220

ELLIS JA, STEBBING M, HARRAP SB. Significant population variation in adult male height associated with the Y chromosome and the aromatase gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 4147-4150

ELLISON JW, WARDAK Z, YOUNG MF, ROBEY PG, LAIG-WEBSTER M, CHIONG W. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turne syndrome. *Hum Mol Genet* 1997, **6** : 1341-1347

EVELETH P. Population differences in growth: environmental and genetic factors. *In* : human growth. vol 3. FALKNER JM, TANNER JM (eds). Plenum press, New York, 1986 : 221-239

EVELETH P, TANNER J. Worlwide variation of human growth. Cambridge University Press, Cambridge, 1976

FRADIN D, HEATH S, LEPERCQ J, LATHROP M, BOUGNERES P. Identification of distinct quantitative trait Loci affecting length or weight variability at birth in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 4164-4170. Epub 2006 Jul 18

GARN SM, COLE PE, BAILEY SM. Living together as a factor in family-line resemblances. *Hum Biol* 1979, **51** : 565-587

GARNERO P, BOREL O, GRANT SF, RALSTON SH, DELMAS PD. Collagen I alpha 1 Sp1 polymorphism, bone mass, and bone turnover in healthy French premenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1998, **13** : 813-817

GICQUEL C, ROSSIGNOL S, CABROL S, HOUANG M, STEUNOU V, et coll. Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nat Genet* 2005, **37** : 1003-1007. Epub 2005 Aug 7

HIRSCHHORN JN. Genetic and genomic approaches to studying stature and pubertal timing. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005, **2** : 351-354

HIRSCHHORN JN, LINDGREN CM, DALY MJ, KIRBY A, SCHAFFNER SF, et coll. Genomewide linkage analysis of stature in multiple populations reveals several regions with evidence of linkage to adult height. *Am J Hum Genet* 2001, **69** : 106-116. Epub 2001 Jun 15

IJZERMAN RG, STEHOUWER CD, VAN WEISSENBRUCH MM, DE GEUS EJ, BOOMSMA DI. Intra-uterine and genetic influences on the relationship between size at birth and height in later life : Analysis of twins. *Twin Research* 2001, **4** : 337-343

ITO Y, MAKITA Y, MATSUO K, SUZUKI S, UEDA O, et coll. Influence of the exon 3 deleted isoform of GH receptor gene on growth response to GH in Japanese children. *Horm Res* 2006, **65** : 45 (Abstract)

JORGE AA, MARCHISOTTI FG, MONTENEGRO LR, CARVALHO LR, MENDONCA BB, ARNHOLD IJ. Growth hormone (GH) pharmacogenetics: influence of GH receptor exon 3 retention or deletion on first-year growth response and final height in patients with severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 1076-1080. Epub 2005 Nov 15

KANT SG, WIT JM, BREUNING MH. Genetic analysis of short stature. *Horm Res* 2003, **60** : 157-165

KELBERMAN D, RIZZOTI K, AVILION A, BITNER-GLINDZICZ M, CIANFARANI S, et coll. Mutations within Sox2/SOX2 are associated with abnormalities in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in mice and humans. *J Clin Invest* 2006, **116** : 2442-2455. Epub 2006 Aug 24

KENTH G, SHAO Z, COLE DE, GOODYER CG. Relationship of the human growth hormone receptor exon 3 genotype with final adult height and bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 725-728. Epub 2006 Nov 7

KOFOED EM, HWA V, LITTLE B, WOODS KA, BUCHWAY CK, et coll. Growth hormone insensitivity associated with STAT5b mutation. *The New England Journal of Medicine* 2003, **349** : 1139-1147

KUSIN JA, KARDJATI S, HOUTKOOPER JM, RENQVIST UH. Energy supplementation during pregnancy and postnatal growth. *Lancet* 1992, **340** : 623-626

LAUMONNIER F, RONCE N, HAMEL BC, THOMAS P, LESPINASSE J, et coll. Transcription factor SOX3 is involved in X-linked mental retardation with growth hormone deficiency. *Am J Hum Genet* 2002, **71** : 1450-1455. Epub 2002 Nov 8

LIU YZ, XU FH, SHEN H, LIU YJ, ZHAO LJ, et coll. Genetic dissection of human stature in a large sample of multiplex pedigrees. *Ann Hum Genet* 2004, **68** : 472-88

LIU YZ, XIAO P, GUO YF, XIONG DH, ZHAO LJ, et coll. Genetic linkage of human height is confirmed to 9q22 and Xq24. *Hum Genet* 2006a, **119** : 295-304. Epub 2006 Jan 31

LIU YZ, GUO YF, XIAO P, XIONG DH, ZHAO LJ, et coll. Epistasis between loci on chromosomes 2 and 6 influences human height. *J Clin Endocrinol Metab* 2006b, **91** : 3821-3825. Epub 2006 Jul 18

LORENTZON M, LORENTZON R, BACKSTROM T, NORDSTROM P. Estrogen receptor polymorphism, but not estradiol levels, is related to bone density in healthy adolescent boys: a cross-sectional and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 4597-4601

MACHINIS K, PANTEL J, NETCHINE I, LEGER J, CAMAND OJ, et coll. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox LHX4. *Am J Hum Genet* 2001, **69** : 961-968. Epub 2001 Sep 20

MACKENBACH JP. Socio-economic health differences in the Netherlands; a review of recent empirical findings. *Social Sci Med* 1992, **34** : 213-226

MARMOT M. Social differentials in mortality: the Whitehall Studies. *In* : Adult mortality in developped countries: from description to explanation. LOPEZ A, CASELLI G, VALKONEN T (eds). Clarendon Press, Oxford, 1995 : 243-260

MARSHALL WA. Geographical and ethnic variations in human growth. *Br Med Bull* 1981, **37** : 273-279

MEIRHAEGHE A, FAJAS L, GOUILLEUX F, COTTEL D, HELBECQUE N, et coll. A functional polymorphism in a STAT5B site of the human PPAR gamma 3 gene promoter affects height and lipid metabolism in a French population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, **23** : 289-294

MENDONCA BB, OSORIO MG, LATRONICO AC, ESTEFAN V, LO LS, ARNHOLD IJ. Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of A301,G302 in the PROP1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 942-945

MEYER HE, SELMER R. Incomen educational level and body height. *Ann Hum Biol* 1999, **26** : 219-227

MILLAR DS, LEWIS MD, HORAN M, NEWSWAY V, EASTER TE, GREGORY JW, et coll. Novel mutations in the growth hormone 1 (GH1) gene disclosed by modulation of the clinical selection criteria for individuals with short stature. *Hum Mutat* 2003, **21** : 424-440

MINAGAWA M, YASUDA T, WATANABE T, MINAMITANI K, TAKAHASHI Y, et coll. Association between AAAG repeat polymorphism in the P3 promoter of the human parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor gene and adult height, urinary pyridinoline excretion, and promoter activity. *J Clin Endocrin Metab* 2002, **87** : 1791-1796

MINAMITANI K, TAKAHASHI Y, MINAGAWA M, YASUDA T, NIIMI H. Difference in height associated with a translation start site polymorphism in the vitamin D receptor gene. *Pediatr Res* 1998, **44** : 628-632

MIYAKE H, NAGASHIMA K, ONIGATA K, NAGASHIMA T, TAKANO Y, MORIKAWA A. Allelic variations of the D2 dopamine receptor gene in children with idiopathic short stature. *J Hum Genet* 1999, **44** : 26-29

MUKHOPADHYAY N, WEEKS DE, FRAMINGHAM HEART STUDY. Linkage analysis of adult height with parent-of-origin effects in the Framingham Heart Study. *BMC Genet* 2003, **4** (Suppl 1) : S76

NETCHINE I, SOBRIER ML, KRUDE H, SCHNABEL D, MAGHNIE M, et coll. Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 2000, **25** : 182-186

OGATA T, MATSUO N. Comparison of adult height between patients with XX and XY gonadal dysgenesis : support for a Y specific growth gene(s). *J Med Genet* 1992, **29** : 539-541

PALMERT MR, HIRSCHHORN JN. Genetic approaches to stature, pubertal timing, and other complex traits. *Mol Genet Metab* 2003, **80** : 1-10

PANTEL J, MACHINIS K, SOBRIER ML, DUQUESNOY P, GOOSSENS M, AMSELEM S. Species-specific alternative splice mimicry at the growth hormone receptor locus revealed by the lineage of retroelements during primate evolution. *J Biol Chem* 2000, **275** : 18664-18669

PANTEL J, LEGENDRE M, CABROL S, HILAL L, HAJAJI Y, et coll. Loss of constitutive activity of the growth hormone secretagogue receptor in familial short stature. *J Clin Invest* 2006, **116** : 637-641

PAWLOWSKI B, DUNBAR RIM, LIPOWICZ A. Tall men have more reproductive success. *Nature* 2000, **403** : 156-156

PEARSON K, LEE A. On the laws on inheritance in man. *Biometrika* 1903, **2** : 356-462

PEROLA M, OHMAN M, HIEKKALINNA T, LEPPAVUORI J, PAJUKANTA P, et coll. Quantitative-trait-locus analysis of body-mass index and of stature, by combined analysis of genome scans of five Finnish study groups. *Am J Hum Genet* 2001, **69** : 117-123. Epub 2001 Jun 15

PFAFFLE RW, DIMATTIA GE, PARKS JS, BROWN MR, WIT JM, et coll. Mutation of the POU-specific domain of Pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia. *Science* 1992, **257** : 1118-1121

PILOTTA A, MELLA P, FILISETTI M, FELAPPI B, PRANDI E, et coll. Common polymorphisms of the growth hormone (GH) receptor do not correlate with the growth response to exogenous recombinant human GH in GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 1178-1180. Epub 2006 Jan 4

PROVINCE MA, RAO DC. Path anaysis of family resemblance with temporal trends: applications to height, weight ans Quetelet Index in Northeastern Brazil. *Am J Hum Genet* 1985, **37** : 178-192

RADOVICK S, NATIONS M, DU Y, BERG LA, WEINTRAUB BD, WONDISFORD FE. A mutation in the POU-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. *Science* 1992, **257** : 1115-1118

RAIVIO T, HUHTANIEMI I, ANTTILA R, SIIMES MA, HAGENAS L, NILSSON C, et coll. The role of luteinizing hormone-beta gene polymorphism in the onset and progression of puberty in healthy boys. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 3278-3282

RAPPOLD GA, FUKAMI M, NIESLER B, SCHILLER S, ZUMKELLER W, et coll. Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of

growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87** : 1402-1406

RATCLIFF SG, PAN H, MCKIE M. Growth during puberty in the XYY boy. *Am hum biol* 1992, **19** : 579-587

RAVELLI AC, VAN DER MEULEN JH, MICHELS RP, OSMOND C, BARKER DJ, et coll. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998, **351** : 173-177

REICH DE, LANDER ES. On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet* 2001, **17** : 502-510

REYNAUD R, GUEYDAN M, SAVEANU A, VALLETTE-KASIC S, ENJALBERT A, et coll. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 3329-3336. Epub 2006 May 30

RISCH N, MERIKANGAS K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996, **273** : 1516-1517

RONA RJ, CHINN S. National study of health and growth: social and biological factors associated with height of children from ethnic groups living in england. *Ann Hum Biol* 1986, **13** : 453-471

SCHREIDER E. Anthropometric correlations between adult brothers. *Nature* 1961, 1311-1311

SILVENTOINEN K. Determinants of variation in adult body height. *J Biosoc Sci* 2003, **35** : 263-285

SILVENTOINEN K, LAHELMA E, RAHKONEN O. Social background, adult body-height and health. *Int J Epidemiol* 1999, **28** : 911-918

SILVENTOINEN K, KAPRIO J, LAHELMA E, KOSKENVUO M. Relative effect of genetic and environmental factors on body height: differences across birth cohorts among Finnish men and women. *Am J Publ Hlth* 2000, **90** : 627-630

SILVENTOINEN K, SAMMALISTO S, PEROLA M, BOOSMA DI, CORNES BK, et coll. Heritability of adult body height : a comparative study of twin cohorts in eight countries. *Twin Research* 2003, **6** : 399-408

SMITH AC, CHOUFANI S, FERREIRA JC, WEKSBERG R. Growth regulation, imprinted genes, and chromosome 11p15.5. *Pediatr Res* 2007, **61** : 43R-47R

STANNER SA, BULMER K, ANDRES C, LANTSEVA Œ, BORODINA V, et coll. Does malnutrition in utero etermine diabetes and coronary heart disease un adulthood ? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ* 1997, **315** : 1342-1349

STANNER SA, YUDKIN JS. Fetal programming and the Leningrad Siege study. *Twin Res* 2001, **4** : 287-292

STUNKARD AJ, FOCH TT, HRUBEC Z. A twin study of human obesity. *J Am Med Ass* 1986, **256** : 51-54

SUPERTI-FURGA A, BONAFE L, RIMOIN DL. Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. *Am J Med Genet* 2001, **106** : 282-293

TAMBS K, MOUM T, EAVES LJ, NEALE MC, MIDTHJELL K, et coll. Genetic and environmental contributions to the variance of body height in a sample of first and second degree relatives. *Am J Phys Anthrop* 1992, **88** : 285-294

TATSUMI K, MIYAI K, NOTOMI T, KAIBE K, AMINO N, et coll. Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the PIT1 gene. *Nat Genet* 1992, **1** : 56-58

THOMPSON DB, OSSOWSKI V, JANSSEN RC, KNOWLER WC, BOGARDUS C. Linkage between stature and a region on chromosome 20 and analysis of a candidate gene, bone morphogenetic protein 2. *Am J Med Genet* 1995, **59** : 495-500

TUVEMO T, CNATTINGIUS S, JONSSON B. Prediction of male adult stature using anthropometric data at birth : a nationwide population-based study. *Pediatric Research* 1999, **46** : 491-495

ULIJSASZEK SJ. Between-population variation in pre-adolescent growth. *Eur J Clin Nutr* 1994, **48** : S5-14

VAESSEN N, HEUTINK P, JANSSEN JA, WITTEMAN JC, TESTERS L, et coll. A polymorphism in the gene for IGF-I: functional properties and risk for type 2 diabetes and myocardial infarction. *Diabetes* 2001, **50** : 637-642

WALKER M, SHAPER AG, WANNAMETHEE G. Height and social clans in middle-aged British men. *J Epidemiol Comm Hlth* 1988, **42** : 299-303

WILTSHIRE S, FRAYLING TM, HATTERSLEY AT, HITMAN GA, WALKER M, et coll. Evidence for linkage of stature to chromosome 3p26 in a large U.K. Family data set ascertained for type 2 diabetes. *Am J Hum Genet* 2002, **70** : 543-546. Epub 2001 Dec 20

WOODS KA, CAMACHO-HUBNER C, SAVAGE MO, CLARK AJ. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 1996, **335** : 1389-1391

WOODS KS, CUNDALL M, TURTON J, RIZOTTI K, MEHTA A, et coll. Over- and Underdosage of SOX3 Is Associated with Infundibular Hypoplasia and Hypopituitarism. *The American Journal of Human Genetics* 2005, **76** : 833-849

WU W, COGAN JD, PFAFFLE RW, DASEN JS, FRISCH H, et coll. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 1998, **18** : 147-149

WU X, COOPER RS, BOERWINKLE E, TURNER ST, HUNT S, et coll. Combined analysis of genomewide scans for adult height: results from the NHLBI Family Blood Pressure Program. *European Journal of Human Genetics* 2003, **11** : 271-274

XU J, BLEECKER ER, JONGEPIER H, HOWARD TD, KOPPELMAN GH, POSTMA DS, MEYERS DA. Major recessive gene(s) with considerable residual polygenic effect regulating adult height : confirmation of genomewide scan results for chromosomes 6, 9 and 12. *Am J Hum genetics* 2002, **71** : 646-650

ZMUDA JM, CAULEY JA, KULLER LH, FERRELL RE. A common promotor variant in the cytochrome P450c17alpha (CYP17) gene is associated with bioavailability testosterone levels and bone size in men. *J Bone Miner Res* 2001, **16** : 911-917

5

Aspects génétiques de la puberté

La puberté est un indicateur de la maturation normale de l'axe gonadotrope et du système de reproduction. Ce processus physiologique survient après une période de latence dont la durée est variable en fonction du sexe puisque l'initiation pubertaire survient entre 8 et 13 ans chez la fille et entre 9 et 14 ans chez le garçon. Depuis le début du XXe siècle, plusieurs études rétrospectives dans un premier temps et récemment prospectives, ont rapporté que l'âge de la puberté était génétiquement déterminé (Parent et coll., 2003). Plusieurs autres facteurs ont également été impliqués tels que l'état nutritionnel, le stress, l'exercice physique (Graber et coll., 1995). Récemment, l'évolution séculaire tendant vers une baisse continue de l'âge de la puberté, évoquée en premier par Tanner en 1973, a été expliquée par une amélioration des conditions de vie (Wyshak et Frisch, 1982) alors que le rôle des perturbateurs endocriniens présents dans de nombreux polluants reste une question non résolue (Rogan et Ragan, 2003).

Les travaux récents sur la génétique de la puberté poursuivent deux buts : modéliser la part des facteurs génétiques et des facteurs de l'environnement dans la puberté normale et comprendre les mécanismes des maladies de la chronologie de l'initiation de la puberté. La première approche est une approche de génétique complexe d'un trait physiologique mal défini dans le temps et souvent de façon rétrospective, ce qui pose de nombreux problèmes méthodologiques. La deuxième approche est centrée sur l'étude de maladies dites rares avec une méthodologie bien maîtrisée, concernant peu d'individus mais dont les résultats permettent des avancées majeures en physiologie et physiopathologie.

Il devient de plus en plus évident que ces deux approches sont complémentaires. Une meilleure évaluation de la part des facteurs environnementaux par rapport aux facteurs génétiques dans le déterminisme de l'âge pubertaire devenant indispensable pour mieux comprendre et évaluer la répercussion de l'environnement sur la puberté et le système de reproduction. Les nouveaux gènes décrits dans les approches de génétique monogénique mendélienne devenant des gènes candidats au déterminisme génétique de l'âge de l'initiation de la puberté normale. Ces travaux permettent de mieux comprendre les liens entre âge de l'initiation de la puberté et les pathologies dépendants de l'activation de l'axe gonadotrope telles que la

baisse de la fertilité, les cancers hormono-dépendants et les maladies cardio-vasculaires.

Génétique de l'âge de la puberté normale

L'initiation de la puberté résulte de la maturation neuroendocrinienne de l'axe gonadotrope dont la fonction ultime est la production des hormones sexuelles et la maturation des gamètes par les gonades (Ebling, 2005). Il est courant de diviser cet axe endocrinien en deux : la commande centrale neuroendocrinienne comprenant l'hypothalamus et l'hypophyse, et les gonades qui sont les effecteurs des hormones hypophysaires (figure 5.1). Ces trois glandes endocrines forment un système de régulation dynamique très complexe mélangeant stimulation et rétrocontrôle négatif mais également rétrocontrôle positif. L'apparition des caractères sexuels secondaires témoigne de l'augmentation de la production des hormones sexuelles par les gonades et, par conséquent, de la réactivation de l'axe gonadotrope. L'initiation neuroendocrinienne de la puberté est antérieure à ces modifications somatiques (Manasco et coll., 1995 et 1997). Elle est donc cliniquement muette.

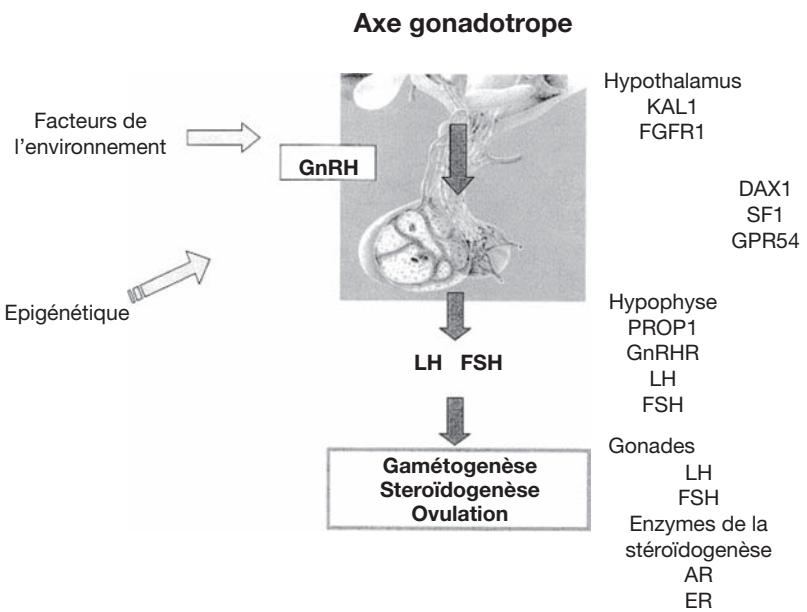


Figure 5.1 : Schéma de l'axe gonadotrope

Études épidémiologiques sur le déterminisme génétique de l'âge de la puberté

Pour des raisons évidentes, les études épidémiologiques sur l'âge de la puberté sont souvent réalisées chez les filles. Un interrogatoire et un examen clinique rapide permettent de dater les premières règles et de définir un stade pubertaire plus simplement que chez les garçons. Les signes les plus évidents sont le développement des seins et la ménarche. Plusieurs études, dont les premières datent de 1928, ont démontré une corrélation de l'âge de la ménarche entre sœurs, et entre mères et filles (tableau 5.I). Cette corrélation est plus importante entre jumelles monozygotes par rapport aux dizygotes (Gedda et Brenci, 1975 ; Fischbein, 1977 ; Golden, 1981). La corrélation plus importante entre jumelles dizygotes (autour de 0,6) par rapport à celle observée pour des sœurs non jumelles (autour de 0,3) est peut être le témoin d'événements partagés durant la vie fœtale (tableaux 5.I et 5.II). Elle pourrait également être due à un environnement postnatal similaire entre frères et sœurs du même âge par rapport à une fratrie étalée sur plusieurs années.

Tableau 5.I : Héritabilité de l'âge de la ménarche : corrélations selon des études de sœurs ou de mères-filles (d'après Towne et coll., 2005)

Type d'études Références	Effectifs		Coefficient de corrélation r	 Écart-type
Études de sœurs	Nbre de paires de sœurs			
Zacharias et coll., 1976	271		0,37	Nd
Chern et coll., 1980				
Données prospectives	218		0,16	0,09
Données rétrospectives	403		0,25	0,06
Malina et coll., 1994	83		0,44	Nd
Études de mères et filles	Nbre de mères	Nbre de filles		
Israel, 1959	≈1000	≈1000	0,28	Nd
Damon et coll., 1969 (d'après Bolk, 1926)	45	71	0,54	0,08
Damon et coll., 1969	66	78	0,24	0,11
Kantero et Widholm, 1971	Nd	1 946	0,28	Nd
Zacharias et coll., 1976	577	577	0,26	Nd
Chern et coll., 1980	399	609	0,22	0,04
Kaur et Singh, 1981	72	72	0,39	Nd
Brooks-Gunn et Warren, 1988	350	350 (63 étaient danseuses)	0,26 0,32	Non danseuses Danseuses
Malina et coll., 1994	109	109	0,25	Nd
Graber et coll., 1995	75	75	0,23	Ajusté sur l'âge
Cameron et Nagdee, 1996	146	146	0,23	(0,16 après ajustement sur l'âge au rappel)

Nd : non disponible

En plus des études de corrélation qui renseignent sur la base génétique du trait observé, les études de jumeaux permettent de quantifier cette composante par rapport à celle non héritable. L'héritabilité (h^2) de l'âge de la ménarche varie de 0,44 à 0,95 suivant les études (Treloar et Martin, 1990 ; Meyer et coll., 1991 ; Kaprio et coll., 1995 ; Loesch et coll., 1995 ; Snieder et coll., 1998 ; Kirk et coll., 2001) (tableau 5.II). Cette variabilité importante montre que les effets de l'environnement dans le déterminisme de l'âge de la ménarche varient en fonction des populations, de leur localisation géographique et pourraient également varier en fonction du temps. Les facteurs environnementaux impliqués dans cette variabilité restent à déterminer précisément.

Tableau 5.II : Héritabilité de l'âge de la ménarche : corrélations selon des études de jumeaux monozygotes (MZ) et dizygotes (DZ) (d'après Towne et coll., 2005)

Références	Effectifs		Mesure de ressemblance entre jumeaux	
	Nbre de MZ	Nbre de DZ		
			Intervalle moyen (mois)	
			MZ	DZ
Tisserand-Perrier, 1953	46	39	2,2	8,2
Fischbein, 1977	28	48	3,5	8,5
Golden, 1981	290	217	7,4	14,2
Kaprio et coll., 1995	234	189	6,0	11,2
			Coefficient de corrélation (r)	
			MZ	DZ
Gedda et Brenci, 1975	71	81	0,89	0,66
Fischbein, 1977	28	48	0,93	0,62
Golden, 1981	290	217	0,71	0,29
			Coefficient d'héritabilité h^2 (± écart-type)	
Van den Akker et coll., 1987 Londres	364 paires, jumeaux non spécifiés		0,72	Nd
Van den Akker et coll., 1987 Birmingham	98 paires, jumeaux non spécifiés		0,54	Nd
Treloar et Martin, 1990	1 177	711	0,61	0,68 (selon l'année de naissances)
Meyer et coll., 1991	1 233	751	0,71	Nd
Kaprio et coll., 1995	234	189	0,74	Nd
Loesch et coll., 1995	44	42	0,95	Nd
Snieder et coll., 1998	275	353	0,45	Nd
Kirk et coll., 2001	1 373	1 310	0,50	Nd
Eaves et coll., 2004	732	680	0,96	± 0,03
Mustanski et coll., 2004	647	1 244	0,94	Nd

Nd : non disponible

Analyse du déterminisme génétique de l'âge de la puberté : une méthodologie difficile

La plupart de ces études sont rétrospectives et basées sur le souvenir de l'âge des premières règles chez des femmes adultes. Le facteur de corrélation entre le souvenir et la réalité de l'âge de la ménarche varie entre 0,6 et 0,9 (Mustanski et coll., 2004). Towne et coll. (2005) ont utilisé les données de la cohorte « Fels » afin de diminuer l'incertitude de l'analyse rétrospective. L'étude Fels est une étude longitudinale, commencée en 1929 qui comprenait 200 familles en 2005 : 112 ont pu être étudiées, ce qui représente un échantillon de 371 femmes. Il ressort des résultats de Towne que le modèle le plus adapté est un modèle polygénique prenant en compte l'évolution séculaire de l'âge de la puberté. Pour ce modèle, l'héritabilité est de 0,49±0,13 ce qui indique que la moitié de la variabilité de l'âge de la ménarche dépend de facteurs génétiques.

Le manque de spécificité de la variable « ménarche » pour déterminer l'âge de la puberté est bien admis. La ménarche est le témoin d'un processus d'interactions hormonales complexes qui dépend de la production endogène des hormones stéroïdes sexuelles, de la sensibilité des tissus périphériques à ces hormones. Ce mécanisme physiologique dépend également de facteurs « perturbateurs » exogènes ayant une activité de type stéroïde. Cette « pollution » est également vraie pour l'appréciation du stade de développement des seins alors que l'obésité des pays développés est un autre facteur diminuant la spécificité de l'analyse (Parent et coll., 2003). Certaines études ont contourné ce problème en assimilant la puberté à une variable dynamique définie par un score qui prend en compte plusieurs paramètres cliniques tels que le pic de croissance, l'apparition des poils pubiens, le développement des seins, les règles et les modifications de la peau ou le changement de la voix chez le garçon (Eaves et coll., 2004 ; Mustanski et coll., 2004). À partir d'une approche longitudinale chez 1 891 paires de jumeaux de 11 à 14 ans, un groupe finlandais rapporte une héritabilité proche de 1 déterminant l'âge du développement pubertaire défini selon le score ci-dessus. Ce groupe considère que la part de l'environnement devient alors négligeable par comparaison avec la ménarche. Cette approche est intéressante, en intégrant le pic de croissance pubertaire, elle évalue la maturation neuronale globale et pas seulement celle permettant la réactivation de l'axe gonadotrope. Ces résultats sont contradictoires avec l'évolution séculaire de l'âge de la puberté qui serait due à l'amélioration des conditions de vie et probablement en rapport avec les migrations d'un environnement rural vers un environnement urbain. L'analyse d'une population issue de la même région pendant un intervalle de temps court diminue le poids de la variation. Ces données sont confirmées par l'étude de Eaves et coll. (2004) qui évalue l'héritabilité à 0,96.

Ces travaux montrent que la méthodologie est primordiale et que les résultats doivent être analysés en fonction de la question posée. Il est différent d'analyser l'âge de l'initiation de la puberté de l'âge de la ménarche bien que le deuxième

dépende directement du premier. L'âge de la puberté est bien déterminé par des facteurs génétiques. Les facteurs de l'environnement sont plus ou moins importants suivant les espèces. L'exemple le plus connu étant le hamster sibérien dont la reproduction saisonnière dépend principalement de l'alternance photopériode courte/photopériode longue. La photopériode était probablement un élément important de la régulation de la reproduction chez les Inuits du Canada avant l'occidentalisation de leur mode de vie (Condon, 1991).

Il semble maintenant admis que l'évolution séculaire de l'âge de la puberté a atteint un plancher, ce qui suggère que les facteurs de l'environnement participent maintenant *a minima* à la maturation normale de l'axe gonadotrope dans l'espèce humaine. Cependant, à fortes concentrations ou bien au cours d'une exposition chronique, ils pourraient perturber le fragile équilibre activation/inhibition. Il est fort probable que les effets de ces facteurs de l'environnement sur l'âge de la puberté dépendent directement du terrain génétique de chaque individu. Cette approche méthodologique mélangeant génétique et écologie, rassemblée sous la bannière « écogénétique » devient une nécessité en reproduction.

Gènes candidats au déterminisme génétique de l'âge de la puberté

Les modèles génétiques indiquent que l'âge de la puberté dépend de l'interaction en réseau de plusieurs gènes. Cette impression a été confirmée à partir de l'étude des maladies révélées par une anomalie de l'âge de l'initiation de la puberté. Il faut distinguer deux grands groupes : les anomalies de la commande neuroendocrinienne également appelées anomalies centrales, des anomalies gonadiques dites périphériques (Kalantaridou et Chrousos, 2002 ; Gracia et Driscoll, 2003). Ce point est fondamental. Dans le premier cas, il s'agit d'une anomalie de la maturation de l'axe gonadotrope alors que dans les formes périphériques, il s'agit d'une anomalie de la synthèse des hormones sexuelles ou de leurs effets sur les organes cibles. L'avance pubertaire ou bien l'absence de puberté peuvent être isolées ou bien syndromiques. Le phénotype peut être acquis, résulter d'une maladie chronique mais il peut également s'agir de maladies monogéniques. Dans les retards pubertaires d'origine génétique, plusieurs modes de transmission ont été décrits : lié au chromosome X, autosomique dominant ou récessif. Ces modèles de transmission sont en faveur d'un gène majeur. À l'inverse, le modèle de transmission de l'avance pubertaire par précocité de la maturation neuroendocrinienne (puberté précoce centrale) est clairement polygénique et multifactoriel (Parent et coll., 2003). Les arguments en faveur d'un modèle monogénique avec transmission dominante pour la puberté précoce sont probablement dus à une surestimation du nombre de sujets atteints dans les familles étudiées (de Vries et coll., 2004). L'avance pubertaire centrale ne résulte probablement pas de l'activa-

tion isolée d'un gène mais plutôt d'une maturation neuroendocrinienne trop précoce dans son ensemble. Il existe, en revanche, plusieurs exemples de puberté précoce due à une sécrétion autonome et inappropriée d'hormones sexuelles par les gonades, dont certaines correspondent à des maladies monogéniques bien caractérisées (Huhtaniemi, 2002 ; Kalantaridou et coll., 2002).

Études d'association entre puberté précoce et gènes candidats

Deux approches expérimentales sont poursuivies pour comprendre la génétique des maladies de l'initiation de la puberté. Dans le cas de l'avance pubertaire, l'absence d'argument en faveur d'un gène majeur a incité la recherche des polymorphismes parmi des gènes candidats choisis selon des critères plus ou moins pertinents tels que les enzymes de la stéroïdogenèse. La ménarche précoce étant un facteur de risque connu du cancer du sein, plusieurs équipes ont testé des gènes candidats dans des études d'association en utilisant des polymorphismes de gènes des enzymes de la synthèse ou du catabolisme des stéroïdes sexuels. Les résultats sont discordants en fonction du trait étudié. Une association est décrite entre un variant du gène *CYP3A41B* qui intervient dans le catabolisme de la testostérone et le développement mammaire à un âge donné (9 ans) (Kadlubar et coll., 2003). Un autre variant du gène *CYP3A4* semble associé à la puberté précoce dans une étude chinoise (Xin et coll., 2005) alors qu'aucune association n'a été retrouvée par Lai et coll. (2001). Il faut souligner que la définition du phénotype étudié n'est pas identique dans toutes les études, ce qui gène la comparaison des résultats.

Génétique du retard pubertaire par déficit gonadotrope

Depuis le début des années 2000, la séquence complète du génome humain a fortement aidé à la compréhension des formes familiales de déficit gonadotrope par des approches de gènes candidats ou de cartographie du génome. Certains gènes participent au développement fœtal des neurones à GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) tels que le gène *KAL1* (Franco et coll., 1991 ; Legouis et coll., 1991) ou le gène *FGFR1* qui code le récepteur 1 du FGF (*Fibroblast Growth Factor*) (Dode et coll., 2003). Les gènes décrits dans la régulation supra-hypothalamique postnatale sont multiples et pour l'instant aucune anomalie génétique n'a été décrite dans l'espèce humaine. Récemment, ces approches de génétique ont permis d'impliquer, dans la régulation hypothalamique de l'axe gonadotrope, la leptine (Strobel et coll., 1998) et son récepteur (Clement et coll., 1998), *DAX-1* (Zanaria et coll., 1994), *SF1* (Achermann et coll., 1999), *PC-1* (O'Rahilly et coll., 1995), *PROP1* (Wu et coll., 1998) et récemment le récepteur *GPR54* (de Roux et coll., 2003 ; Seminara et coll., 2003). Le rôle des gènes hypophysaires tels que ceux codant le récepteur de la GnRH (de Roux et coll., 1997), la LH (Phillip et coll., 1998) ou la FSH (Matthews et coll., 1993) est bien connu

depuis plusieurs années bien que la description des anomalies génétiques au sein de ces gènes soit récente.

Tous les phénotypes décrits jusqu'à ce jour résultent de mutations de type « perte de fonction » entraînant une absence de puberté. Les phénotypes sont variés et dépendent en partie des autres fonctions biologiques des gènes concernés. Les mutations « perte de fonction » des gènes *KAL1* et *FGFR1* sont décrites dans le syndrome de Kallmann qui associe anosmie et déficit gonadotrope. Cette association est actuellement expliquée par le défaut de migration des neurones GnRH dû à l'agénésie du bulbe olfactif. La très grande variabilité de l'expression phénotypique des mutations « perte de fonction » du *FGFR1* suggère que la relation de cause à effet entre agénésie des bulbes et défaut de migration des neurones n'est pas certaine. Les mutations « perte de fonction » de la leptine et de son récepteur associent une obésité majeure au déficit gonadotrope. Cette association est expliquée par le rôle neuroendocrinien de la leptine dans la régulation de la faim et de l'axe gonadotrope. Dans les anomalies de *DAX-1*, le déficit gonadotrope est associé à une insuffisance surrénale.

La description des mutations « perte de fonction » du récepteur GPR54 dans le déficit gonadotrope isolé a été une avancée majeure dans la physiologie de l'axe gonadotrope et de l'initiation de la puberté. La puissance de l'analyse des maladies génétiques monofactorielles pour mieux comprendre la physiologie et la génétique d'un trait polygénique, voire multifactoriel, est bien illustrée par cet exemple. Ce récepteur n'était pas candidat car il était connu pour son activité inhibitrice de métastases (Karges et de Roux, 2005 ; Dungan et coll., 2006). Une approche de cartographie du génome a permis de le considérer comme candidat (de Roux et coll., 2003 ; Seminara et coll., 2003). À partir de ce travail, plusieurs groupes ont démontré que les ligands de *GPR54*, les peptides Kiss-1 (Kp), étaient des puissants sécrétagogues des hormones GnRH, LH et FSH. L'augmentation de l'expression hypothalamique du gène *Kiss-1* à la puberté est un autre argument soulignant son rôle dans les mécanismes d'initiation de la puberté. La présence d'un hypogonadisme à la naissance chez les patients porteurs d'une mutation inactivatrice de *GPR54* et la persistance de l'hypogonadisme à l'âge adulte ont montré que le système Kiss-1/GPR54 est un modulateur de l'axe gonadotrope de la vie fœtale à la vie adulte et pas seulement un initiateur de la puberté.

La description des mutations inactivatrices du récepteur de la GnRH a permis de mieux comprendre plusieurs phénotypes dont les eunuques fertiles (Karges et coll., 2005). Le phénotype de ces patients comprend un hypogonadisme par déficit gonadotrope associé à une spermatogenèse normale. Les valeurs de LH et FSH sont dans les limites de la normale alors que la testostérone est basse. Les mutations inactivatrices du récepteur de la GnRH caractérisées chez ces patients inhibent partiellement la fonction du récepteur *in vitro*. De plus, une expressivité variable du phénotype a été décrite au sein de plusieurs familles, ce qui suggère que d'autres facteurs génétiques ou

environnementaux peuvent moduler l'hypogonadisme dû à une mutation du récepteur de la GnRH (de Roux et coll., 1999). Ce point confirme le caractère multifactoriel de la régulation de l'axe gonadotrope même dans une situation de déficit pathologique profond.

Tous ces travaux sur la génétique du retard pubertaire par défaut de la régulation neuroendocrinienne de l'axe gonadotrope ont apporté des éléments nouveaux en décrivant l'implication de nouveaux gènes tels que *KAL1*, *FGFR1*, *DAX1*, *SF1*, *PROP1*, le gène codant le récepteur de la leptine, *GPR54*, ou en caractérisant des anomalies dans des gènes connus tels que *GnRHR*, *LH* et *FSH*. Il est possible que la variabilité de l'âge de la puberté dans la population dépende en partie de polymorphismes au sein des séquences codantes ou régulatrices de ces gènes ou de leurs partenaires.

Puberté avancée et survenue de pathologies durant la vie adulte : existe-t-il un lien génétique ?

La puberté précoce, et notamment la ménarche précoce, sont des facteurs de risque connus du cancer du sein. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer cette observation. Une puberté précoce augmente le temps d'exposition aux œstrogènes ou à des molécules *estrogènes like* et ceci à un âge plus précoce. Elle indique également une activation prématurée de l'axe gonadotrope dont l'origine génétique pourrait être en rapport avec la prédisposition génétique à développer un cancer dépendant des hormones sexuelles. Pour tenter de répondre à cette question, Hamilton et Mack (2003) ont comparé le risque de cancer du sein chez des jumelles monozygotes en fonction de l'âge de la puberté. Leurs résultats montrent que le cancer du sein survient plus tôt chez la jumelle monozygote possédant un risque génétique élevé de cancer du sein et ayant eu le développement pubertaire le plus précoce. Ce résultat n'est pas observé chez les jumelles dizygotes. Ce risque ne semble pas être modulé par les expositions ultérieures aux hormones sexuelles, ce qui suggère que cet effet est dû à l'exposition hormonale au moment de la puberté. Dans la même idée, Remsberg et coll. (2005) ont rapporté à partir de l'étude Fels un risque plus important de développement de facteurs de risque cardiovasculaire (glycémie, insulinémie, pression artérielle) chez les adolescentes ayant eu des règles précoces. La survenue précoce de la ménarche est associée à une élévation de la pression artérielle et une plus forte proportion d'intolérance au glucose.

En conclusion, la génétique de l'âge de la puberté est complexe. Il existe des gènes majeurs dont le déficit est responsable de retard pubertaire majeur avec infertilité. Une part non négligeable du déterminisme de l'âge de l'initiation de la puberté dépend certainement de polymorphismes au sein de ces gènes majeurs. Les facteurs de l'environnement perturbent facilement le fra-

gile équilibre entre l'activation et l'inhibition de l'axe gonadotrope. Au fur et à mesure que la puissance de l'approche génétique augmente, il faut améliorer celle de l'analyse phénotypique. Ce point est certainement actuellement l'inconvénient majeur de ces études. Il devient indispensable de définir de nouveaux marqueurs cliniques mais surtout biologiques des phases précoces de la puberté. Une meilleure compréhension du lien entre initiation de la puberté, environnement et survenue de pathologies dépendant directement des hormones sexuelles passe obligatoirement par la mise en place d'études épidémiologiques longitudinales à grande échelle comprenant une approche clinique, biologique et génétique.

BIBLIOGRAPHIE

ACHERMANN JC, ITO M, HINDMARSH PC, JAMESON JL. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet* 1999, **22** : 125-126

BOLK L. Untersuchungen über die Menarche bei der niederlandischen Bevolkerung. *Z Geburtshilfe Gynakol* 1926, **89** : 364-380

BROOKS-GUNN J, WARREN MP. Mother-daughter differences in menarcheal age in adolescent girls attending national dance company schools and non-dancers. *Ann Hum Biol* 1988, **15** : 35-44

CAMERON N, NAGDEE I. Menarcheal age in two generations of South African Indians. *Ann Hum Biol* 1996, **23** : 113-119

CHERN MM, GATEWOOD LC, ANDERSON VE. The inheritance of mensual traits. *In* : The menstrual cycle: a synthesis of interdisciplinary research. DAN AJ, GRAHAM EA, BEECHER CP (eds). Springer, New York, 1980 : 123-130

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

CONDON RG. Birth seasonality, photoperiod, and social change in the central Canadian Arctic. *Hum Ecol* 1991, **19** : 287-321

DAMON A, DAMON ST, REED RB, VALADIAN I. Age at menarche of mothers and daughters, with a note on accuracy of recall. *Hum Biol* 1969, **41** : 161-175

DE ROUX N, YOUNG J, MISRAHI M, GENET R, CHANSON P, et coll. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med* 1997, **337** : 1597-1602

DE ROUX N, YOUNG J, BRAILLY-TABARD S, MISRAHI M, MILGROM E, SCHAISON G. The same molecular defects of the gonadotropin-releasing hormone receptor determine a variable degree of hypogonadism in affected kindred. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 567-572

DE ROUX N, GENIN E, CAREL JC, MATSUDA F, CHAUSSAIN JL, MILGROM E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, **100** : 10972-10976

DE VRIES L, KAUSCHANSKY A, SHOHAT M, PHILLIP M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89** : 1794-1800

DODE C, LEVILLIERS J, DUPONT JM, DE PAEPE A, LE DU N, et coll. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 2003, **33** : 463-465

DUNGAN HM, CLIFTON DK, STEINER RA. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology* 2006, **147** : 1154-1158

EAVES L, SILBERG J, FOLEY D, BULIK C, MAES H, et coll. Genetic and environmental influences on the relative timing of pubertal change. *Twin Res* 2004, **7** : 471-481

EBLING FJ. The neuroendocrine timing of puberty. *Reproduction* 2005, **129** : 675-683

FISCHBEIN S. Onset of puberty in MX and DZ twins. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1977, **26** : 151-158

FRANCO B, GUIOLI S, PRAGLIOLA A, INCERTI B, BARDONI B, et coll. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature* 1991, **353** : 529-536

GEDDA L, BRENCI G. Twins as a natural test of chronogenetics. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1975, **24** : 15-30

GOLDEN WL. Reproductive histories in a Norwegian twin population: evaluation of the maternal effect in early spontaneous abortion. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1981, **30** : 91-165

GRABER JA, BROOKS-GUNN J, WARREN MP. The antecedents of menarcheal age: heredity, family environment, and stressful life events. *Child Dev* 1995, **66** : 346-359

GRACIA CR, DRISCOLL DA. Molecular basis of pubertal abnormalities. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003, **30** : 261-277

HAMILTON AS, MACK TM. Puberty and genetic susceptibility to breast cancer in a case-control study in twins. *N Engl J Med* 2003, **348** : 2313-2322

HUHTANIEMI IT. LH and FSH receptor mutations and their effects on puberty. *Horm Res* 2002, **57** Suppl 2 : 35-38

ISRAEL S. Onset of menstruation in Indian women. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1959, **66** : 311-316

KADLUBAR FF, BERKOWITZ GS, DELONGCHAMP RR, WANG C, GREEN BL, et coll. The CYP3A4*1B variant is related to the onset of puberty, a known risk factor for the development of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, **12** : 327-331

KALANTARIDOU SN, CHROUSOS GP. Clinical review 148: Monogenic disorders of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87** : 2481-2494

KANTERO R-L, WIDHOLM O. Correlations of menstrual traits between adolescent girls and their mothers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971, **14** : 30-36

KAPRIO J, RIMPELA A, WINTER T, VIKEN RJ, RIMPELA M, ROSE RJ. Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Hum Biol* 1995, **67** : 739-753

KARGES B, DE ROUX N. Molecular genetics of isolated hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Endocr Dev* 2005, **8** : 67-80

KAUR DP, SINGH R. Parent-adult offspring correlations and heritability of body measurements in a rural Indian population. *Ann Hum Biol* 1981, **8** : 333-339

KIRK KM, BLOMBERG SP, DUFFY DL, HEATH AC, OWENS IP, MARTIN NG. Natural selection and quantitative genetics of life-history traits in Western women: a twin study. *Evolution Int J Org Evolution* 2001, **55** : 423-435

LAI J, VESPRINI D, CHU W, JERNSTROM H, NAROD SA. CYP gene polymorphisms and early menarche. *Mol Genet Metab* 2001, **74** : 449-457

LEGOUIS R, HARDELIN JP, LEVILLIERS J, CLAVERIE JM, COMPAIN S, et coll. The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell* 1991, **67** : 423-435

LOESCH DZ, HUGGINS R, ROGUCKA E, HOANG NH, HOPPER JL. Genetic correlates of menarcheal age: a multivariate twin study. *Ann Hum Biol* 1995, **22** : 470-490

MALINA RM, RYAN RC, BONCI CM. Age at menarche in athletes and their mothers and sisters. *Ann Hum Biol* 1994, **21** : 417-422

MANASCO PK, UMBACH DM, MULY SM, GODWIN DC, NEGRO-VILAR A, et coll. Ontogeny of gonadotropin, testosterone, and inhibin secretion in normal boys through puberty based on overnight serial sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, **80** : 2046-2052

MANASCO PK, UMBACH DM, MULY SM, GODWIN DC, NEGRO-VILAR A, et coll. Ontogeny of gonadotrophin and inhibin secretion in normal girls through puberty based on overnight serial sampling and a comparison with normal boys. *Hum Reprod* 1997, **12** : 2108-2114

MATTHEWS CH, BORGATO S, BECK-PECCOZ P, ADAMS M, TONE Y, et coll. Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat Genet* 1993, **5** : 83-86

MEYER JM, EAVES LJ, HEATH AC, MARTIN NG. Estimating genetic influences on the age-at-menarche: a survival analysis approach. *Am J Med Genet* 1991, **39** : 148-154

MUSTANSKI BS, VIKEN RJ, KAPRIO J, PULKKINEN L, ROSE RJ. Genetic and environmental influences on pubertal development: longitudinal data from Finnish twins at ages 11 and 14. *Dev Psychol* 2004, **40** : 1188-1198

O'RAHILLY S, GRAY H, HUMPHREYS PJ, KROOK A, POLONSKY KS, et coll. Brief report: impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. *N Engl J Med* 1995, **333** : 1386-1390

PARENT AS, TEILMANN G, JUUL A, SKAKKEBAEK NE, TOPPARI J, BOURGUIGNON JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations

around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 2003, **24** : 668-693

PHILLIP M, ARBELLE JE, SEGEV Y, PARVARI R. Male hypogonadism due to a mutation in the gene for the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *N Engl J Med* 1998, **338** : 1729-1732

REMSBERG KE, DEMERATH EW, SCHUBERT CM, CHUMLEA WC, SUN SS, SIERVOGEL RM. Early menarche and the development of cardiovascular disease risk factors in adolescent girls: the Fels Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 2718-2724

ROGAN WJ, RAGAN NB. Evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children. *Pediatrics* 2003, **112** : 247-252

SEMINARA SB, MESSAGER S, CHATZIDAKI EE, THRESHER RR, ACIERNO JS JR, et coll. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003, **349** : 1614-1627

SNIEDER H, MACGREGOR AJ, SPECTOR TD. Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83** : 1875-1880

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

TISSERAND-PERRIER M. Étude comparative de certains processus de croissance chez les jumeaux. *J Genet Hum* 1953, **2** : 87-102

TOWNE B, CZERWINSKI SA, DEMERATH EW, BLANGERO J, ROCHE AF, SIERVOGEL RM. Heritability of age at menarche in girls from the Fels Longitudinal Study. *Am J Phys Anthropol* 2005, **128** : 210-219

TRELOAR SA, MARTIN NG. Age at menarche as a fitness trait: nonadditive genetic variance detected in a large twin sample. *Am J Hum Genet* 1990, **47** : 137-148

VAN DEN AKKER OBA, STEIN GS, NEALE MC, MURRAY RM. Genetic and environmental variation in menstrual cycle: histories of two British twin samples. Acta *Genet Med Gemellol (Roma)* 1987, **36** : 541-548

WU W, COGAN JD, PFAFFLE RW, DASEN JS, FRISCH H, et coll. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 1998, **18** : 147-149

WYSHAK G, FRISCH RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med* 1982, **306** : 1033-1035

XIN X, LUAN X, XIAO J, WEI D, WANG J, LU D, YANG S. Association study of four activity SNPs of CYP3A4 with the precocious puberty in Chinese girls. *Neurosci Lett* 2005, **381** : 284-288

ZACHARIAS L, RAND WM, WURTMAN RJ. A prospective study of sexual development and growth in American girls: the statistics of menarche. *Obstet Gynecol Surv* 1976, **31** : 325-337

ZANARIA E, MUSCATELLI F, BARDONI B, STROM TM, GUIOLI S, et coll. An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Nature* 1994, **372** : 635-641

6

Aspects neuroendocriniens de la puberté et de la croissance

Il est maintenant établi que l'initiation de la puberté est déterminée par des événements qui prennent place dans le cerveau et que la présence des gonades n'est pas requise pour ce processus. Cette activation qui s'opère au niveau central conduit à une augmentation synchronisée de la sécrétion pulsatile de GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) par une poignée de neurones spécialisés localisés dans l'hypothalamus. Ces neurones projettent leurs axones neurosécréteurs dans une région précise de l'hypothalamus, appelée éminence médiane, où ils libèrent la GnRH dans les vaisseaux portes qui relient l'hypothalamus à l'hypophyse. Une fois que la GnRH atteint l'adénohypophyse, elle se lie à des récepteurs spécifiques exprimés par les cellules gonadotropes pour y stimuler la synthèse et la libération d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH). Ces hormones sont alors libérées dans la circulation générale et atteignent les gonades pour y réguler leur développement et la sécrétion des stéroïdes gonadiques. En retour, ces hormones stéroïdes promeuvent la croissance des organes sexuels secondaires et entraînent l'apparition de dimorphismes sexuels (tels que la distribution des graisses, la masse musculaire, le développement de la poitrine, le ton de la voix) (Sisk et Foster, 2004).

Chez la femme, les premiers signes hormonaux de la puberté sont détectés à l'âge de 8-10 ans et se traduisent par l'apparition d'un rythme circadien de sécrétion de gonadotropines (avec des taux de LH plus élevés pendant le sommeil). La première menstruation survient en moyenne à l'âge de 12 ans, et la première ovulation a lieu 6 à 12 mois plus tard. Chez le singe, l'augmentation nocturne des taux de gonadotropines circulantes survient entre 25 et 30 mois, la première menstruation à 30-40 mois et la première ovulation à 40-50 mois. Chez le rat, une augmentation diurne de la sécrétion de LH s'observe à la quatrième semaine de vie postnatale, et la première ovulation survient 34-38 jours après la naissance.

Principaux mécanismes neurobiologiques de la survenue de la puberté

La survenue de la puberté peut s'expliquer par différentes composantes, en particulier neuronale et gliale.

Composante neuronale

Il est de plus en plus évident que l'élément déclencheur de la puberté ne réside pas dans la propriété intrinsèque des neurones à GnRH à sécréter leur neurohormone de manière épisodique, mais résulte plutôt du développement postnatal du cerveau qui conduit à la maturation des réseaux de neurones et de cellules gliales (cellules non-neuronales du système nerveux, tels que les astrocytes) qui leur sont fonctionnellement associées. Il est connu depuis de nombreuses années que les neurones à GnRH reçoivent des informations émanant d'autres neurones par l'intermédiaire de contacts synaptiques. La modification de la nature de ces signaux « extérieurs », telle que la perte des influx trans-synaptiques inhibiteurs sur les neurones à GnRH pourrait constituer l'élément déclencheur de l'augmentation de la sécrétion de GnRH nécessaire à la survenue de la puberté. Ce « frein central » de la puberté (exercé principalement par les neurones qui utilisent l'acide gamma-aminobutyrique ou GABA pour leur neurotransmission) s'exerce pleinement pendant la période juvénile du développement postnatal, empêchant une augmentation prématurée de la sécrétion de GnRH (Terasawa et Fernandez, 2001 ; Ojeda et Terasawa, 2002 ; Plant et Barker-Gibb, 2004). Une vue alternative, mais non exclusive, propose que l'activation pubertaire de la sécrétion de GnRH soit plutôt provoquée par une augmentation des influx excitateurs qui sont principalement véhiculés par les neurones utilisant l'acide aminé glutamate comme neurotransmetteur (Terasawa et Fernandez, 2001 ; Ojeda et Terasawa, 2002 ; Plant et Barker-Gibb, 2004). Des études récentes montrent qu'en plus de ce contrôle neuronal, les cellules gliales et les facteurs de croissance qu'elles produisent jouent un rôle fondamental dans ce processus facilitateur par lequel l'hypothalamus contrôle la sécrétion de GnRH pendant le développement sexuel.

Composante gliale

Il est maintenant couramment admis que les cellules non-neuronales que sont les cellules gliales participent activement à l'élaboration, la propagation et au traitement des informations générées dans le système nerveux central. Contrairement aux neurones, les astrocytes ne génèrent pas de potentiels d'action mais sont capables de propager des signaux cellulaires sous forme de vagues calciques qui s'étendent d'astrocyte en astrocyte soit par l'intermé-

diaire de jonctions communicantes qui mettent en rapport le cytoplasme de deux cellules, soit par l'intermédiaire de la libération de messagers intercellulaires (Haydon, 2001). Les astrocytes, qui possèdent les récepteurs de nombreux médiateurs sécrétés par les neurones, contrôlent de manière rétroactive la libération de neurotransmetteurs dans les fentes synaptiques *via* une sécrétion de glutamate dépendante du calcium au niveau de leurs processus cellulaires qui enrobent les synapses (Bezzi et coll., 1998 ; Haydon, 2001), et régulent ainsi la transmission d'information entre neurones. De manière analogue aux autres systèmes neuronaux du cerveau, la fonction sécrétoire des neurones à GnRH semble être fortement régulée par les cellules gliales. En effet, les études réalisées ces dix dernières années sur des modèles animaux (rat, souris) montrent que les cellules gliales influencent la sécrétion de GnRH à la fois par la sécrétion de facteurs de croissance et/ou de molécules bioactives telles que les prostaglandines E_2 (PGE_2), mais aussi par des remaniements structuraux qui modulent l'accès direct des terminaisons nerveuses à GnRH aux capillaires du plexus porte hypothalamo-hypophysaire, régulant ainsi l'efficacité du passage de la neurohormone entre les terminaisons nerveuses et le sang porte dans l'éminence médiane (Prevot, 2002).

Cette participation active des cellules gliales a été suggérée par des études réalisées chez le rat montrant que l'apparition d'une puberté précoce secondaire à une lésion hypothalamique est liée à l'activation dans les astrocytes hypothalamiques de la voie de signalisation du TGFα (*Transforming Growth Factor alpha*, facteur de croissance membre de la famille des EGF – *Epidermal Growth Factor* –) et de son récepteur erbB-1 (récepteur à l'EGF ou EGFR) (Junier et coll., 1992 ; Junier et coll., 1993). L'étude postnatale de l'expression de l'ARNm codant le TGFα et de la voie de signalisation des récepteurs tyrosine kinase erbB-1 a démontré que l'activation de ce facteur de croissance glial est partie intégrante du mécanisme par lequel le cerveau contrôle la maturation sexuelle femelle au cours du développement postnatal (Ma et coll., 1992). L'importance de l'implication de la voie de signalisation du TGFα dans ce processus de maturation a été renforcée par le fait que le blocage du récepteur erbB-1 dans l'éminence médiane (Ma et coll., 1992) ou la mutation ponctuelle du gène de ce récepteur retarde l'apparition de la puberté (Apostolakis et coll., 2000 ; Prevot et coll., 2005), alors que la surexpression de TGFα (Ma et coll., 1994) ou des greffes dans l'éminence médiane de cellules surexprimant le TGFα (Rage et coll., 1997) avancent l'apparition de la puberté. De manière analogue à cette dernière expérience, il est troublant de noter que deux cas de puberté précoce chez des enfants de sexe féminin ont été associés à la présence d'un hamartome[3] hypothalamique contenant des astrocytes produisant du TGFα (Jung et coll., 1999). Ces deux dernières études suggèrent que l'activation de la voie de signalisation du

3. Définition d'un hamartome : malformation, d'aspect tumoral, due à un mélange anormal des éléments constitutifs normaux

TGFα dans une poignée d'astrocytes proche des neurones à GnRH peut suffire à induire l'augmentation de la sécrétion de GnRH requise pour l'initiation de la puberté. Enfin, en plus du TGFα, les astrocytes hypothalamiques expriment les neurégulines 1 et 3, deux autres membres de la famille peptidique des EGF, et erbB-4, le récepteur tyrosine kinase emprunté par la voie de signalisation des neurégulines dans les astrocytes hypothalamiques (Ma et coll., 1999). L'invalidation sélective de la fonction de ce récepteur dans les astrocytes *in vivo* retarde l'apparition de la puberté (Prevot et coll., 2003), ce qui démontre l'importance de ce récepteur astrocytaire dans l'acquisition de la capacité à se reproduire, mais apporte aussi la preuve tangible que les astrocytes font partie intégrante du système par lequel le cerveau contrôle la sécrétion de GnRH chez les mammifères.

Coordination des influx neuronaux et gliaux facilitant la sécrétion de GnRH

Existe-t-il des voies de communication capables de coordonner les influx neuronaux et gliaux facilitant la sécrétion de GnRH lors de l'initiation de la puberté ? Des études récentes démontrent que les acides aminés excitateurs tels que le glutamate pourraient être impliqués dans ce processus. En effet, comme nous l'avons énoncé dans le dernier paragraphe, les astrocytes peuvent influencer l'activité des neurones par la sécrétion de glutamate (Bezzi et coll., 1998 ; Haydon, 2001), et inversement certaines études montrent que le glutamate sécrété par les neurones est capable de moduler les voies de signalisation erbB dans les astrocytes hypothalamiques (Dziedzic et coll., 2003). Les astrocytes hypothalamiques expriment deux types de récepteurs du glutamate : le récepteur métabotropique mGluR5 et le récepteur ionotropique AMPA, qui sont physiquement associés aux récepteurs erbB-1 et erbB-4 au niveau de la membrane cytoplasmique (Dziedzic et coll., 2003). L'activation de ces récepteurs du glutamate entraîne des changements fonctionnels dans les astrocytes, tels que la redistribution des récepteurs erbB à la surface membranaire ainsi que la libération juxtacrine et/ou paracrine de leurs ligands (TGFα et neurégulines) conduisant à l'activation des récepteurs erbB-1 et erbB-4. De cette activation résulte une libération de PGE_2 qui est connue pour stimuler la libération de GnRH. Ainsi, la communication entre les astrocytes et les réseaux neuronaux qui utilisent les acides aminés excitateurs comme mode de signalisation pourrait représenter un mécanisme fondamental utilisé par le cerveau neuroendocrine pour contrôler l'apparition de la puberté.

Existence de gènes contrôlant l'horloge pubertaire ?

La recherche de gènes impliqués dans le contrôle transcriptionnel du processus pubertaire n'en est qu'aux balbutiements. De tels gènes seraient activés dans des populations cellulaires discrètes de l'hypothalamus et contribue-

raient au déclenchement d'événements primordiaux responsables de l'activation centrale de l'axe gonadotrope. Parmi les candidats figurent les gènes codant des membres de la famille des facteurs de transcription à homéodomaines POU (*Oct-2*) (Ojeda et coll., 1999) et NKx (*TTF-1*) (Lee et coll., 2001) capables de transactiver les gènes codant la GnRH et certains régulateurs proximaux de la sécrétion de GnRH. L'expression de ces gènes est activée au cours du développement postnatal dans l'hypothalamus (Ojeda et coll., 1999 ; Lee et coll., 2001). Plus récemment, deux travaux ont désigné un nouveau gène, le gène *GPR54*, comme étant le « gène de la puberté » (de Roux et coll., 2003 ; Seminara et coll., 2003). Le gène *GPR54* code un récepteur couplé aux protéines G, et des mutations dans ce gène conduisent à une absence d'activation de la sécrétion de GnRH requise pour la survenue de la puberté. L'identification de l'ensemble de ces gènes comme étant des régulateurs de l'horloge pubertaire est cependant sujette à caution. En effet, il est aussi envisageable que les gènes ici nommés ne constituent que des effecteurs secondaires nécessaires à la synthèse et à la libération de GnRH.

Rôle de la leptine dans la croissance et dans la survenue de la puberté

La leptine, hormone codée par le gène *ob*, produite par les adipocytes, a été identifiée par sa fonction dans la diminution de la prise alimentaire *via* son action opposée sur deux populations neuronales localisées dans le noyau arqué hypothalamique (noyau du cerveau à la fois impliqué dans le contrôle central de l'homéostasie énergétique et de la reproduction) : si elle stimule les neurones à pro-opiomélanocortine (POMC) anorexigènes (supprimant l'appétit), elle inhibe les neurones producteurs de neuropeptide Y (NPY) orexigènes (stimulant l'appétit) (Zigman and Elmquist, 2003). Les premières observations montrant que des restrictions alimentaires retardent l'apparition de la puberté ou, altèrent la fonction de reproduction adulte ont conduit à émettre l'hypothèse que les individus devaient atteindre une masse corporelle critique et/ou acquérir une certaine quantité de masse adipeuse pour permettre la survenue de la puberté (Frisch, 1980). D'un point de vue biologique, la puberté représente une période de la vie où croissance rapide et maturation sexuelle sont associées. Ces deux processus sont très certainement régulés par des facteurs métaboliques périphériques qui renseignent l'organisme sur la taille du corps et son contenu en cellules adipeuses. Même si, comme il a été mentionné précédemment, le signal initiateur de puberté reste inconnu, l'enchaînement séquentiel de changements hormonaux majeurs impliquant différents systèmes, tels que la leptine et l'activation des axes gonadotrope et somatotrope (GH/IGF-I : hormone de croissance/*Insulin Growth Factor-I*), pourrait en être à l'origine.

Différentes études réalisées sur l'animal ont permis d'éclaircir cette séquence complexe d'évènements hormonaux. L'administration de leptine restaure les déficits de la fonction de reproduction chez les souris génétiquement déficientes en leptine (ob/ob : souris obèses et infertiles) (Chehab et coll., 1996) et accélère la maturation sexuelle et la survenue de la puberté chez les souris sauvages (Ahima et coll., 1997 ; Chehab et coll., 1997). De plus, les souris transgéniques *skinny* qui surexpriment la leptine sous le contrôle d'un promoteur hépatique ont un processus pubertaire accéléré (Yura et coll., 2000). Chez les rongeurs, la leptine stimule aussi l'axe GH/IGF-I en favorisant la sécrétion de GHRH (*Growth Hormone-Releasing Hormone* ou somatolibérine) tout en inhibant celle de SRIH (*Somatotropin Releasing Inhibitory Hormone* ou somatostatine) au niveau de l'éminence médiane de l'hypothalamus (Tannenbaum et coll., 1998 ; Watanobe and Habu, 2002). En retour, l'axe GH/IGF-I interagit avec l'axe gonadotrope ; l'administration intracérébroventriculaire d'IGF-I accroît les taux plasmatiques de LH et stimule la libération de GnRH par l'éminence médiane de rat (Hiney et coll., 1996). *A contrario*, l'injection chronique dans les ventricules cérébraux d'anticorps neutralisant l'IGF-I conduit à une diminution du contenu en LH de l'hypophyse associée à une baisse des taux de testostérone circulants pendant la période pubertaire, chez le rat mâle (Pazos et coll., 1999).

Chez l'homme, les taux de leptine circulante augmentent progressivement au fur et à mesure que la maturation pubertaire progresse, avec toutefois un clair dimorphisme entre garçons et filles. En effet, autant les études longitudinales menées à travers l'ensemble du processus pubertaire que les études transversales conduites à différents âges, montrent que chez les garçons les taux de leptine atteignent leur apex lors de la période précédant la survenue de la puberté (stades Tanner précoces), puis chutent progressivement à mesure que la testostéronémie augmente pour retrouver un niveau de base (Blum et coll., 1997 ; Clayton et coll., 1997 ; Garcia-Mayor et coll., 1997 ; Mantzoros et coll., 1997 ; Horlick et coll., 2000). Les filles quant à elles bénéficient d'une augmentation constante des taux de leptine circulante au cours du processus pubertaire (Blum et coll., 1997 ; Clayton et coll., 1997 ; Garcia-Mayor et coll., 1997 ; Horlick et coll., 2000). Ceci se fait en concordance avec une augmentation des taux d'œstrogènes circulants (Klein et coll., 1994). Il est intéressant de noter qu'il existe chez les filles une corrélation entre la mise en place de la ménarche et les taux de leptine sériques : une enfant d'âge pubertaire présentant un taux de leptine circulante d'1 ng/ml supérieur à celui d'une autre enfant de la même tranche d'âge verra la survenue de la ménarche apparaître un mois plus tôt que cette dernière (Matkovic et coll., 1997). Ceci suggère qu'une concentration seuil de leptine est nécessaire pour la survenue de la ménarche chez les filles. Ainsi, une déficience en leptine pourrait être la cause primaire du retard pubertaire et de la survenue de la ménarche chez les enfants en sous-nutrition. Les quelques cas de patients présentant une déficience ou une résistance à la leptine, liées à une mutation du gène de la leptine ou de son récepteur, montrent que cette hor-

mone est indispensable au bon déroulement du processus pubertaire. En effet, les patientes atteintes de ce déficit présentent une aménorrhée primaire et aucun développement pubertaire, alors que les garçons souffrent d'un hypogonadisme hypothalamique (Clement et coll., 1998 ; Strobel et coll., 1998). Cependant, certaines fillettes présentent une puberté précoce sans augmentation des taux de leptine circulatoires par rapport aux enfants du même âge (Verrotti et coll., 2003) ; de même, des patients atteints de diabète lipoatrophique conduisant à une absence de tissus adipeux et donc à des taux sériques de leptine faibles ont une fonction de reproduction normale (Andreelli et coll., 2000), ce qui suggère que la leptine aurait un rôle « permissif » plutôt que « déclencheur » sur le processus de maturation sexuelle.

Néanmoins, des travaux récents montrent que la leptine a un rôle neurotrophique majeur durant les deux premières semaines de vie postnatale chez les rongeurs ; elle régulerait plus particulièrement la mise en place des circuits hypothalamiques impliqués non seulement dans le contrôle de la prise alimentaire mais aussi dans celui de la fonction de reproduction (Bouret et coll., 2004a et b ; Bouret et Simerly, 2004). Ces travaux, réalisés sur des souris génétiquement déficientes en leptine (ob/ob), montrent en effet que l'absence de leptine durant les premières semaines de vie postnatale altère de façon permanente la formation des projections du noyau arqué hypothalamique, celles-là même qui chez l'adulte véhiculeront au niveau central le signal anorexigène de la leptine (Bouret et Simerly, 2004) et, le jour du pic préovulatoire de GnRH/LH, la levée du signal inhibiteur tonique exercé par les œstrogènes sur l'axe gonadotrope (Herbison, 1998). De façon remarquable, l'injection de leptine permet de restaurer de façon notable la densité normale des projections, mais ceci uniquement si l'hormone adipocytaire est injectée durant les premières semaines de vie extra-utérine (Bouret et coll., 2004b), c'est-à-dire au moment où un « pic » naturel de leptine circulante survient chez la souris normale (Ahima et coll., 1998). En dehors de cette période (par exemple à l'âge adulte), l'injection de leptine n'a qu'un effet très partiel. De plus, ces effets neurotrophiques de la leptine s'exercent directement au niveau du noyau arqué puisque, *in vitro*, la leptine favorise la croissance axonale des neurones du noyau arqué (Bouret et coll., 2004b).

La leptine jouerait donc un rôle critique au cours du développement postnatal sur la survenue de la puberté en permettant non seulement la maturation des projections métaboliques, mais aussi de celles qui sont impliquées dans le contrôle de la fonction de reproduction. L'ensemble de ces travaux suggère aussi que toute perturbation dans la survenue du pic de leptine néonatal pourrait altérer l'établissement des circuits hypothalamiques régulant la prise alimentaire et la fonction de reproduction. Des travaux récents étayent cette thèse en démontrant que l'avancée du pic néonatal de leptine, soit de manière artificielle par l'injection précoce de leptine chez les petits, soit dans un modèle de sous-nutrition intra-utérine, altère de manière perma-

nente la régulation par l'hypothalamus de l'homéostasie énergétique des individus (Yura et coll., 2005). Inversement, l'injection de leptine pendant la fenêtre d'action critique de cette hormone sur l'établissement des projections du noyau arqué hypothalamique (entre le jour postnatal 3 et le jour postnatal 13) à des rats soumis à une sous-nutrition intra-utérine restaure une fonction métabolique normale à l'âge adulte (Vickers et coll., 2005).

En conclusion, l'initiation de la puberté par l'activation de la sécrétion de GnRH semble nécessiter la coordination des activités neuronales et gliales dans le cerveau neuroendocrine. Les circuits neuronaux les plus impliqués dans ce processus sont ceux utilisant des acides aminés excitateurs et inhibiteurs comme neurotransmetteurs. Les cellules gliales quant à elles interviennent par la production de molécules de signalisation intercellulaire capables de réguler l'activité des neurones. L'identification de nouvelles molécules impliquées dans la régulation de la communication entre neurones et cellules gliales pendant la période du développement postnatal conduisant à la puberté et l'identification de gènes contrôlant l'horloge pubertaire seront des sujets majeurs d'investigation dans les années à venir.

La « fonction organisatrice » de la leptine dans le cerveau en développement chez les rongeurs, et notamment dans les circuits hypothalamiques régulant la prise alimentaire et la fonction de reproduction, suggère que cette hormone joue un rôle capital dans le processus de maturation sexuelle. Chez l'homme, les taux de leptine circulante augmentent au fur et à mesure de la progression de la maturation pubertaire mais il existe un net dimorphisme entre les garçons et les filles. Des études suggèrent que la leptine aurait un rôle « permissif » plutôt que « déclencheur » dans le processus de maturation sexuelle.

Bibliographie

AHIMA RS, DUSHAY J, FLIER SN, PRABAKARAN D, FLIER JS. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest* 1997, **99** : 391-395

AHIMA RS, PRABAKARAN D, FLIER JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998, **101** : 1020-1027

ANDREELLI F, HANAIRE-BROUTIN H, LAVILLE M, TAUBER JP, RIOU JP, THIVOLET C. Normal reproductive function in leptin-deficient patients with lipoatropic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 715-719

APOSTOLAKIS EM, GARAI J, LOHMANN JE, CLARK JH, O'MALLEY BW. Epidermal growth factor activates reproductive behavior independent of ovarian steroids in female rodents. *Mol Endocrinol* 2000, **14** : 1086-1098

BEZZI P, CARMIGNOTO G, PASTI L, VESCE S, ROSSI D, et coll. Prostaglandins stimulate calcium-dependent glutamate release in astrocytes. *Nature* 1998, **391** : 281-285

BLUM WF, ENGLARO P, HANITSCH S, JUUL A, HERTEL NT, et coll. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82** : 2904-2910

BOURET SG, SIMERLY RB. Minireview: Leptin and development of hypothalamic feeding circuits. *Endocrinology* 2004, **145** : 2621-2626

BOURET SG, DRAPER SJ, SIMERLY RB. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *J Neurosci* 2004a, **24** : 2797-2805

BOURET SG, DRAPER SJ, SIMERLY RB. Trophic action of leptin on hypothalamic neurons that regulate feeding. *Science* 2004b, **304** : 108-110

CHEHAB FF, LIM ME, 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

CLAYTON PE, GILL MS, HALL CM, TILLMANN V, WHATMORE AJ, PRICE DA. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997, **46** : 727-733

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

DE ROUX N, GENIN E, CAREL JC, MATSUDA F, CHAUSSAIN JL, MILGROM E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci* 2003, **100** : 10972-10976

DZIEDZIC B, PREVOT V, LOMNICZI A, JUNG H, CORNEA A, OJEDA SR. Neuron-to-glia signaling mediated by excitatory amino acid receptors regulates ErbB receptor function in astroglial cells of the neuroendocrine brain. *J Neurosci* 2003, **23** : 915-926

FRISCH RE. Pubertal adipose tissue: is it necessary for normal sexual maturation? Evidence from the rat and human female. *Fed Proc* 1980, **39** : 2395-2400

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

HAYDON PG. GLIA: listening and talking to the synapse. *Nat Rev Neurosci* 2001, **2** : 185-193

HERBISON AE. Multimodal influence of estrogen upon gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocr Rev* 1998, **19** : 302-330

HINEY JK, SRIVASTAVA V, NYBERG CL, OJEDA SR, DEES WL. Insulin-like growth factor I of peripheral origin acts centrally to accelerate the initiation of female puberty. *Endocrinology* 1996, **137** : 3717-3728

HORLICK MB, ROSENBAUM M, NICOLSON M, LEVINE LS, FEDUN B, et coll. Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 2509-2518

JUNG H, CARMEL P, SCHWARTZ MS, WITKIN JW, BENTELE KH, et coll. Some hypothalamic hamartomas contain transforming growth factor alpha, a puberty-inducing growth factor, but not luteinizing hormone-releasing hormone neurons. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 4695-4701

JUNIER MP, WOLFF A, HOFFMAN GE, MA YJ, OJEDA SR. Effect of hypothalamic lesions that induce precocious puberty on the morphological and functional maturation of the luteinizing hormone-releasing hormone neuronal system. *Endocrinology* 1992, **131** : 787-798

JUNIER MP, HILL DF, COSTA ME, FELDER S, OJEDA SR. Hypothalamic lesions that induce female precocious puberty activate glial expression of the epidermal growth factor receptor gene: differential regulation of alternatively spliced transcripts. *J Neurosci* 1993, **13** : 703-713

KLEIN KO, BARON J, COLLI MJ, MCDONNELL DP, CUTLER GB. Estrogen levels in childhood determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Clin Invest* 1994, **94** : 2475-2480

LEE BJ, CHO GJ, NORGREN RB, JR., JUNIER MP, HILL DF, et coll. TTF-1, a homeodomain gene required for diencephalic morphogenesis, is postnatally expressed in the neuroendocrine brain in a developmentally regulated and cell-specific fashion. *Mol Cell Neurosci* 2001, **17** : 107-126

MA YJ, JUNIER MP, COSTA ME, OJEDA SR. Transforming growth factor-alpha gene expression in the hypothalamus is developmentally regulated and linked to sexual maturation. *Neuron* 1992, **9** : 657-670

MA YJ, DISSEN GA, MERLINO G, COQUELIN A, OJEDA SR. Overexpression of a human transforming growth factor-alpha (TGF alpha) transgene reveals a dual antagonistic role of TGF alpha in female sexual development. *Endocrinology* 1994, **135** : 1392-1400

MA YJ, HILL DF, CRESWICK KE, COSTA ME, CORNEA A, et coll. Neuregulins signaling via a glial erbB-2-erbB-4 receptor complex contribute to the neuroendocrine control of mammalian sexual development. *J Neurosci* 1999, **19** : 9913-9927

MANTZOROS CS, FLIER JS, ROGOL AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82** : 1066-1070

MATKOVIC V, ILICH JZ, SKUGOR M, BADENHOP NE, GOEL P, et coll. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82** : 3239-3245

OJEDA SR, TERASAWA E. Neuroendocrine regulation of puberty. PFAFF D, ARNOLD A, ETGEN A, FAHRBACH S, MOSS R, RUBIN R (eds). Elsevier, New York, 2002 : 589-659

OJEDA SR, HILL J, HILL DF, COSTA ME, TAPIA V, et coll. The Oct-2 POU domain gene in the neuroendocrine brain: a transcriptional regulator of mammalian puberty. *Endocrinology* 1999, **140** : 3774-3789

PAZOS F, SANCHEZ-FRANCO F, BALSA J, LOPEZ-FERNANDEZ J, ESCALADA J, CACICEDO L. Regulation of gonadal and somatotropic axis by chronic intraventricular infusion of insulin-like growth factor 1 antibody at the initiation of puberty in male rats. *Neuroendocrinology* 1999, **69** : 408-416

PLANT TM, BARKER-GIBB ML. Neurobiological mechanisms of puberty in higher primates. *Hum Reprod Update* 2004, **10** : 67-77

PREVOT V. Glial-neuronal-endothelial interactions are involved in the control of GnRH secretion. *J Neuroendocrinol* 2002, **14** : 247-255

PREVOT V, RIO C, CHO GJ, LOMNICZI A, HEGER S, et coll. Normal female sexual development requires neuregulin-erbB receptor signaling in hypothalamic astrocytes. *J Neurosci* 2003, **23** : 230-239

PREVOT V, LOMNICZI A, CORFAS G, OJEDA SR. erbB-1 and erbB-4 receptors act in concert to facilitate female sexual development and mature reproductive function. *Endocrinology* 2005, **146** : 1465-1472

RAGE F, HILL DF, SENA-ESTEVES M, BREAKEFIELD XO, COFFEY RJ, et coll. Targeting transforming growth factor alpha expression to discrete loci of the neuroendocrine brain induces female sexual precocity. *Proc Natl Acad Sci* 1997, **94** : 2735-2740

SEMINARA SB, MESSAGER S, CHATZIDAKI EE, THRESHER RR, ACIERNO JS, et coll. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003, **349** : 1614-1627

SISK CL, FOSTER DL. The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci* 2004, **7** : 1040-1047

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

TANNENBAUM GS, GURD W, LAPOINTE M. Leptin is a potent stimulator of spontaneous pulsatile growth hormone (GH) secretion and the GH response to GH-releasing hormone. *Endocrinology* 1998, **139** : 3871-3875

TERASAWA E, FERNANDEZ DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001, **22** : 111-151

VERROTTI A, BASCIANI F, TROTTA D, DE SIMONE M, MORGESE G, CHIARELLI F. Serum leptin levels in girls with precocious puberty. *Diabetes Nutr Metab* 2003, **16** : 125-129

VICKERS MH, GLUCKMAN PD, COVENY AH, HOFMAN PL, CUTFIELD WS, et coll. Neonatal leptin treatment reverses developmental programming. *Endocrinology* 2005, **146** : 4211-4216

WATANOBE H, HABU S. Leptin regulates growth hormone-releasing factor, somatostatin, and alpha-melanocyte-stimulating hormone but not neuropeptide Y release in rat hypothalamus in vivo: relation with growth hormone secretion. *J Neurosci* 2002, **22** : 6265-6271

YURA S, OGAWA Y, SAGAWA N, MASUZAKI H, ITOH H, et coll. Accelerated puberty and late-onset hypothalamic hypogonadism in female transgenic skinny mice overexpressing leptin. *J Clin Invest* 2000, **105** : 749-755

YURA S, ITOH H, SAGAWA N, YAMAMOTO H, MASUZAKI H, et coll. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metab* 2005, **1** : 371-378

ZIGMAN JM, ELMQUIST JK. Minireview: From anorexia to obesity--the yin and yang of body weight control. *Endocrinology* 2003, **144** : 3749-3756

7

Influence des stress précoces sur la puberté et la croissance

Ce chapitre porte sur les effets des événements adverses précoces sur les circuits neuroendocriniens des réponses adaptatives au stress, à court et à long terme. Ces effets sont décrits au niveau des principaux axes endocriniens impliqués dans la croissance et le développement pubertaire.

Concepts de stress, homéostasie, allostasie

La capacité d'un organisme à s'adapter à son environnement est d'une importance vitale (McEwen, 1999). La vie existe à travers le maintien d'un équilibre dynamique complexe de l'environnement interne appelé « homéostasie » qui constitue un défi constant face aux forces adverses intrinsèques ou extrinsèques, réelles ou perçues : les agents stressants (Habib et coll., 2001). Le milieu intérieur est le concept original de Claude Bernard (1868) selon lequel l'environnement interne est maintenu dans un équilibre constant même si les conditions du monde environnant changent. Précisant ce concept, Cannon proposa en 1929 le terme d'homéostasie. Ce terme est issu du grec *homo* (même, comme) et *stasis* (se tenir, posture). Cannon a été le premier à étudier les variations des réponses physiologiques aux conditions environnementales menaçantes (Cannon, 1929). Cet auteur fonde sa proposition sur l'idée selon laquelle des états stables comme le taux de glucose, la température corporelle et l'équilibre acido-basique sont étroitement régulés. Cette stabilité nécessite que toute tendance au changement rencontre automatiquement des facteurs de résistance. Lorsqu'il y a dans l'environnement un changement important ou imprévisible, nouveau ou menaçant, les mécanismes de réponses au stress sont activés. Ces réponses nécessitent l'intervention de l'ensemble du système nerveux central et périphérique, entraînent des réponses neuroendocrines et immunitaires qui activent des fonctions adaptatives de survie et plus tard, assurent un retour à l'équilibre des *patterns* homéostatiques. Dans ce cadre, le stress est défini comme une situation qui menace ou est perçue comme une menace de l'homéostasie. Le terme de stress a été inventé par Hans Selye en 1935 (Selye, 1935). Cependant, chacun a sa propre com-

préhension du stress et il est difficile de trouver une définition acceptée par tous. Le stress peut être considéré comme un concept multidimensionnel construit autour de trois éléments :

- les stimuli ou agents stressants pouvant être positifs ou négatifs ;
- l'évaluation cognitive de l'agent stressant dépendant des expériences vécues antérieurement par l'individu et de sa capacité à anticiper l'expérience stressante ;
- la réponse physiologique résultante de l'organisme.

Ces trois composantes font référence au concept de réponse au stress de Selye comme un « syndrome général d'adaptation » organisé en trois étapes (Selye, 1976). La première étape est une réaction générale d'alarme, durant laquelle plusieurs systèmes biologiques – incluant les axes neuroendocriniens – sont activés en réponse à l'agent stressant. La seconde étape met en œuvre la résistance de l'organisme qui conduit au retour à la normale des systèmes biologiques activés. Si le stimulus stressant est maintenu, l'organisme va perdre de la résistance et entrer dans une phase d'épuisement, considérée comme la troisième phase du syndrome.

Les conséquences de cette activation physiologique sont multiples : mobilisation d'énergie (acides gras libres, glycérol, glucose, acides aminés) issue des nutriments en stock (triglycérides, glycogène, protéines) et arrêt du stockage d'énergie, augmentation du tonus cardiovasculaire et pulmonaire pour faciliter l'alimentation en oxygène et en glucose, ralentissement des processus d'anabolisme jusqu'à ce que l'urgence aiguë soit la survie avec suppression de la digestion, de la croissance cellulaire, des fonctions reproductives (en particulier des fonctions gonadiques), des réponses inflammatoires et immunitaires (Sapolsky, 1992). Simultanément, la cognition est modifiée, avec une tendance à l'aiguisement des seuils sensoriels : adaptation logique pour gérer une situation d'urgence. Au même moment, des mécanismes de rétrocontrôle négatif sont activés pour contrecarrer l'activation physiologique et réinstaller l'équilibre interne de l'organisme. Si ces mécanismes de rétrocontrôle réussissent, l'organisme sera capable de gérer la situation stressante, éliminer sa source et conduira le sujet à avoir des comportements adaptés : le stress est alors une réponse adaptative qui rend l'organisme capable de gérer les stimuli menaçants quotidiennement rencontrés. Les comportements adaptés consistent en un état d'éveil, d'alerte et de vigilance accru, ainsi qu'une augmentation des capacités cognitives. Si la source de stress se prolonge et/ou est incontrôlable, les mécanismes de rétrocontrôle échouent à restaurer l'équilibre ou un nouvel équilibre, la réponse au stress est inadéquate et peut être associée à différents états pathologiques tels que l'hypertension, une cardiomyopathie, des ulcères…, ainsi que des troubles du sommeil et de l'humeur. Actuellement en contradiction avec l'homéostasie (« constance dans la stabilité »), un modèle alternatif de régulation appelé « allostasie » (« stabilité ou homéostasie dans le changement ») est proposé. Il suggère que le but de la régulation n'est pas la constance (Sterling et Eyer,

1988). L'altération des capacités d'un organisme à répondre aux agents stressants comme par exemple une réponse inadéquate, excessive ou prolongée, conduit à une augmentation de la charge allostatique, puis à une « surcharge allostatique » c'est-à-dire à une réduction de la plasticité des systèmes biologiques permettant habituellement l'adaptation aux challenges environnementaux. Cette « surcharge allostatique » est à l'origine de l'apparition de maladies cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle, de maladies métaboliques comme le diabète insulino-résistant ou l'obésité, de maladies psychiatriques... (McEwen, 1998). Bien que de nombreux individus vivent des événements stressants sans pour autant développer de pathologies, le stress semble être un facteur déclenchant chez ceux qui ont une vulnérabilité particulière, déterminée par des facteurs génétiques ou des expériences précoces (McEwen et Sapolsky, 1995).

Effets d'une hyperactivation chronique de la réponse au stress chez l'homme

L'adaptation de l'organisme implique des mécanismes de réponse au stress activant des circuits centraux et périphériques : l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), le système sympathique et le système limbique. L'axe HHS et l'axe sympatho-adrénergique ne sont pas des entités séparées mais exercent entre eux des contrôles réciproques. Leurs réponses sont sous le contrôle d'afférences excitatrices ou inhibitrices modulant l'activité du noyau paraventriculaire hypothalamique (PVN) qui contrôle la libération de la corticolibérine (*Corticotropin Releasing Hormone*, CRH), de la vasopressine (VP) et d'autres neuropeptides dans les capillaires portes hypothalamo-hypophysaires (De Kloet et coll., 1998). La sécrétion de CRH et de VP conduit à la libération de l'adrénocorticotropine (ACTH) par les cellules corticotropes de l'hypophyse antérieur. L'ACTH active le cortex des glandes surrénales qui répondent par la libération de glucocorticoïdes. Selon les agents stressants, d'autres facteurs tels que l'angiotensine II, diverses cytokines et des lipides inflammatoires sont secrétés et agissent sur l'hypothalamus, l'hypophyse ou le cortex des glandes surrénales, potentialisant leurs activités (Bornstein et Chrousos, 1999). L'inhibition du PVN implique surtout le rétrocontrôle exercé par les glucocorticoïdes sur leurs récepteurs localisés dans le PVN et le système limbique, en particulier au niveau de l'hippocampe.

Les corticostéroïdes liés préférentiellement aux récepteurs hippocampiques de type I (minéralocorticoïdes) semblent impliqués dans le maintien de l'activité de base de l'axe HHS, tandis que les récepteurs aux glucocorticoïdes (type II) sont impliqués dans la restauration de l'homéostasie par les corticostéroïdes dans un mode réactif (De Kloet et coll., 1998) c'est-à-dire après l'activation de l'axe corticotrope. Ces mécanismes de rétrocontrôle négatif

jouent un rôle crucial dans la seconde phase du syndrome général d'adaptation de Selye et servent à limiter la durée de l'exposition de l'ensemble des tissus aux glucocorticoïdes, ce qui minimise les effets cataboliques, lipogéniques, inhibiteurs de la physiologie reproductive et immunosuppressifs de ces hormones (Chrousos, 1997).

L'axe HHS interagit principalement avec trois circuits du système nerveux central : le système dopaminergique mésocorticolimbique, aussi nommé circuit de récompense, le complexe amygdalo-hippocampique et le noyau arqué de l'hypothalamus appartenant au système neuronal à proopiomélanocortine (POMC). Tous les trois sont activés pendant le stress et en retour influencent l'activité de l'axe HHS. Au total, l'axe HHS interagit avec les centres hypothalamiques contrôlant la thermorégulation, l'appétit et la satiété comme avec les axes neuroendocriniens contrôlant la croissance, la fonction thyroïdienne, la fonction gonadotrope et avec le système immunitaire (Chrousos et Gold, 1992 ; Habib et coll., 2001). Une élévation des concentrations hypothalamiques en CRH a des effets anorexigènes. Par ailleurs, l'augmentation rapide de la concentration du neuropeptide Y (NPY), une substance orexigène, stimule la sécrétion de CRH (Liu et coll., 1994), et en parallèle, inhibe le système noradrénergique sympathique au niveau du locus coeruleus et active le système parasympathique, facilitant ainsi la digestion et le stockage de nutriments (Egawa et coll., 1991). En revanche, la leptine, un polypeptide stimulant la satiété secrété par le tissu adipeux est un puissant inhibiteur du NPY hypothalamique et un stimulant des neurones à POMC du noyau arqué qui secrètent l'alpha-MSH, un autre puissant anorexigène qui agit à travers les récepteurs de la mélanocortine de type 4 (Rahmouni et Haynes, 2001 ; Raposinho et coll., 2001).

L'axe de la croissance (axe somatotrope) est inhibé à différents niveaux durant la réponse au stress. L'activation prolongée de l'axe HHS entraîne la suppression de la sécrétion de l'hormone de croissance (*Growth Hormone* ou GH). Les glucocorticoïdes inhibent l'action de IGF-I (*Insulin like Growth Factor-I*) l'un des principaux médiateurs des effets de la GH ainsi que l'action d'autres facteurs de croissance sur leurs tissus cibles. Les enfants porteurs d'un syndrome de Cushing (caractérisé par une hypercortisolémie) ont une croissance retardée ou stoppée et atteignent une taille adulte d'environ 7,5 à 8 cm en dessous de leur taille attendue (Magiakou et coll., 1994). Un mécanisme majeur par lequel les glucocorticoïdes rendent les tissus résistants à l'IGF-I est l'inhibition de l'action des acteurs nucléaires de ce facteur de croissance tel que l'hétérodimère Jun-Fos aussi connu sous le nom de facteur de transcription AP-1. L'interaction de AP-1 avec les régions promotrices des gènes dont il module l'expression est compromise par l'interaction des récepteurs aux glucocorticoïdes activés avec les mêmes régions promotrices de l'ADN (Bamberger et coll., 1996).

Par ailleurs, l'élévation des taux de CRH induisant la sécrétion de somatostatine et par conséquent l'inhibition de la sécrétion de GH a été supposée

comme un mécanisme potentiel de la suppression chronique de sécrétion de GH liée au stress. Notons que l'élévation intense des concentrations de GH dans le sérum pouvant apparaître dans le cadre de la réponse au stress ou suivre l'administration de glucocorticoïdes, est due le plus souvent à la stimulation des éléments de réponse aux glucocorticoïdes présents dans la région promotrice du gène de la GH (Raza et coll., 1998). Mais dans plusieurs troubles liés au stress avec une hyperactivité de l'axe HHS, les concentrations de GH et/ou IGF-I sont significativement plus basses et la réponse GH à une injection intraveineuse de glucocorticoïdes est limitée (Uhde et coll., 1992).

Le « nanisme psychosocial » est un terme utilisé pour décrire une taille très réduite chez des enfants ou adolescents liée à des causes émotionnelles ou à des abus psychologiques ou physiques. Ce phénomène représente un autre exemple des effets délétères d'une hyperactivité de l'axe du stress sur la croissance. Ces enfants présentent une baisse significative de sécrétion de GH qui est totalement restaurée en quelques jours si l'enfant est extrait de son environnement défavorable (Skuse et coll., 1996). Les enfants prématurés montrent un risque accru de retard de croissance ou de développement, spécialement après une hospitalisation prolongée dans une unité de soins intensifs. Comme dans le cas du nanisme psychosocial, ces effets pourraient résulter d'un trouble de l'attachement dans l'enfance (Goodfriend, 1993). L'activation de l'axe HHS chez le fœtus peut aussi conduire à un retard de croissance *in utero* mis en évidence par des concentrations élevées de CRH, d'ACTH et de cortisol chez des enfants présentant un retard de croissance gestationnel (Goland et coll., 1993). Le syndrome d'inhibition chez l'enfant implique généralement une amygdale hyperactive ou hyper réactive conduisant à des peurs excessives et prolongées, de l'anxiété et un système du stress hyperactif associé à un hippocampe hypoactif incapable d'inhiber et de limiter l'activité de l'axe du stress et de l'amygdale. Les conséquences somatiques prévisibles de l'hyperactivité de l'axe du stress vont inclurent une croissance et une puberté retardées, des aspects du syndrome métabolique X tels qu'une obésité viscérale, une résistance à l'insuline, de l'hypertension, une dyslipidémie, des maladies cardiovasculaires et de l'ostéoporose (Chrousos et coll., 1999). Un phénomène corollaire à l'effet suppressif sur l'axe de la croissance est l'inhibition de la fonction thyroïdienne après un stress. L'activation de l'axe HHS est associée à une diminution de la production de TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) (Benker et coll., 1990). Durant un stress inflammatoire, les cytokines inflammatoires telles que TNF-alpha, IL-1 et IL-6 activent la sécrétion de CRH et inhibent la fonction thyroïdienne (Chrousos, 1997).

L'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique ou axe gonadotrope est inhibé à tous les niveaux par les différentes composantes de l'axe HHS. La CRH, les glucocorticoïdes et les cytokines inflammatoires suppriment la sécrétion de GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) *via* la stimulation des neurones à

POMC du noyau arqué (Rivier et coll., 1986 ; Vamvakopoulos et Chrousos, 1994 ; Pau et Spies, 1997). La leptine joue un rôle majeur « permissif » dans l'activité de l'axe gonadotrope. De faibles concentrations en leptine sont impliquées dans la suppression de l'activité gonadique observée lors de famines et dans les anorexies (Chrousos et Gold, 1999). Il a été suggéré que l'élévation de la concentration de leptine joue un rôle dans la puberté et peut servir de signal qui informe l'hypothalamus sur la présence de ressources caloriques nécessaires pour la fonction reproductive (Mantzoros, 2000). Néanmoins, la suppression de la fonction gonadique causée par une activation chronique de l'axe HHS a été démontrée chez des coureurs très entraînés des deux sexes ainsi que chez les danseurs de ballet (Luger et coll., 1987). Les glucocorticoïdes n'ont pas seulement des effets inhibiteurs sur la sécrétion de GH et de stéroïdes sexuels, mais sont aussi des antagonistes de l'action de ces hormones sur le catabolisme du tissu graisseux (lipolyse) et sur l'anabolisme des muscles et des os (Chrousos, 1996). Ainsi, l'activation chronique de l'axe HHS peut être impliquée dans l'augmentation de l'adiposité viscérale, une diminution de la masse maigre (os et muscles) et la suppression de l'activité ostéoblastique (synthèse osseuse). En effet, le phénotype d'obésité centrale (obésité ayant pour origine un dysfonctionnement du système nerveux central), avec une diminution de la masse maigre et l'ostéoporose est observée chez les patients atteints du syndrome de Cushing et les patients atteints du syndrome métabolique (ou dysmétabolique) X (obésité viscérale, résistance à l'insuline, dyslipidémie, hypertension, hypercoagulation, apnées du sommeil), qui présentent souvent une augmentation de l'activité de l'axe HHS (Chrousos, 2000).

En résumé, l'activité de l'axe HHS est impliquée dans la régulation de fonctions primordiales pour la vie de l'individu, telles que la croissance et la reproduction. Les effets d'une hyper-activation chronique de l'axe HHS associée à la suppression des fonctions gonadiques, de croissance, thyroïdienne et immunitaires, pourraient favoriser l'émergence de divers états pathologiques, tels que la dépression, l'anorexie, le syndrome métabolique X (obésité, diabète insulino-résistant…), la malnutrition, le nanisme psychosocial, des troubles thyroïdiens…

Influence précoce de l'environnement dans le développement de la réponse au stress : les données des modèles animaux

L'hyper-activation chronique de l'axe HHS peut être déterminée par de multiples facteurs génétiques et environnementaux. Les périodes critiques du développement (période périnatale, enfance et adolescence) sont des moments de forte plasticité et de grande sensibilité aux stress. Des stress pendant ces périodes peuvent affecter de manière permanente les comportements et les fonc-

tions physiologiques telles que la croissance, le métabolisme, les fonctions gonadiques et les réponses inflammatoires et immunitaires (Chrousos, 1996 ; Maccari et coll., 2003 ; Seckl, 2004 ; de Kloet et coll., 2005).

La plasticité prénatale des systèmes physiologiques vis-à-vis de facteurs environnementaux agissant sur la mère ou le fœtus conditionnerait la mise en place des fonctions différenciées d'un organe ou d'un système tissulaire qui normalement prépare de façon optimale l'animal non encore né aux conditions environnementales *ex utero*. Dans des conditions extrêmes telles que le stress ou la malnutrition, la descendance de mères stressées pendant la grossesse présente des anomalies physiologiques et comportementales (Goland et coll., 1993 ; Weinstock, 2005). Barker (1995) a ainsi proposé l'hypothèse d'une programmation précoce de la vulnérabilité aux maladies chez l'adulte. Le retard de croissance intra-utérin et le petit poids de naissance sont considérés comme des signes de stress prénatal chez l'humain. Des associations ont été observées entre le petit poids de naissance et l'hyperactivité de l'axe HHS chez l'adulte dans des études de cohortes (Phillips et coll., 1998 ; Reynolds et Brewin, 1998 ; Levitt et coll., 2000). Les glucocorticoïdes pourraient être à l'origine de l'association entre un petit poids de naissance et des troubles cardiovasculaires, métaboliques et neuroendocriniens liés au stress chez l'adulte tels que l'hypertension, le diabète de type 2, les troubles cardiaques ischémiques, et les troubles affectifs (Seckl, 1998). Le cerveau est très sensible aux programmations prénatales et les glucocorticoïdes jouent un rôle particulièrement important dans cette programmation (Seckl, 1998). Le stress prénatal programme l'axe HHS et le comportement impliquant en partie la plasticité des systèmes monoaminergiques. Une caractéristique importante de la réponse au stress est la sécrétion de taux élevés de glucocorticoïdes, ce stéroïde est donc un candidat évident comme facteur programmant du stress prénatal. Beaucoup d'études chez l'animal ont décrit les effets de l'exposition prénatale à un glucocorticoïde synthétique, la dexaméthasone qui passe facilement les barrières placentaire et hémato-encéphalique. Ainsi, l'exposition prénatale à la dexaméthasone a récemment été impliquée dans le développement de l'hyperglycémie et de l'hypertension chez l'adulte, mais également dans les changements comportementaux et l'activation de l'HHS (Benediktsson et coll., 1993 ; Levitt et coll., 2000 ; Welberg et Seckl, 2001).

Afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les effets à long terme de telles expériences et pour contourner les difficultés évidentes de la recherche chez l'humain dans ce domaine particulier (études longitudinales), des modèles de stress prénatal chez l'animal ont été développés.

Influence sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Différents modèles de stress chroniques ont été décrits chez les rates gravides : l'évitement conditionné (Thompson, 1957), la suspension par la queue (Alonso et coll., 1991), la surpopulation (Dahlof et coll., 1978), les

chocs électriques (Takahashi et Kalin, 1991), le bruit (Fride et Weinstock, 1984), les injections de solution saline (Peters, 1982) et la contention (Ward, 1972 ; Maccari et coll., 1995 ; Morley-Fletcher et coll., 2003a). Au cours des dernières années, l'influence d'un stress de contention lors de la gestation a été étudiée. La procédure utilisée consistait à restreindre les mères rats 3 fois 45 minutes par jour, entre les jours 11 et 15 de la gestation jusqu'à la mise bas à 21 jours (Maccari et coll., 1995 ; Morley-Fletcher, 2003a).

L'axe HHS de la descendance est durablement affecté par ce stress prénatal, ce qui se traduit par une sécrétion prolongée de corticostérone lors de l'exposition à un stress à l'âge adulte (Maccari et coll., 1995 ; Koehl et coll., 1999). Les taux de récepteurs aux corticostéroïdes de type I et II sont réduits dans l'hippocampe à 90 jours, ce qui pourrait expliquer la sécrétion prolongée de corticostérone suite à un stress chez les animaux ayant subi ce stress prénatal (Henry et coll., 1994 ; Maccari et coll., 1995). Ces effets du stress prénatal sont plus marqués chez la femelle que chez le mâle (Wakshlak et Weinstock, 1990 ; Mc Cormick et coll., 1995). Ce stress prénatal altère les rythmes circadiens. Plus précisément, il induit un taux élevé de corticostérone totale et libre (fraction active) à la fin de la période lumineuse à la fois chez les mâles et les femelles, et une hypercorticostéronémie durant tout le cycle diurne chez les femelles (Koehl et coll., 1997). Ces effets peuvent être dus à une réduction de la densité des récepteurs hippocampiques aux corticostéroïdes, spécifique à certains moments de la journée (Koehl et coll., 1999). Le stress prénatal induit une réduction des récepteurs de type I au début de la période lumineuse et à la fin de cette même période au moment où les taux de corticostérone sont en augmentation chez les rats stressés prénatalement. Les récepteurs de type II diminuent uniquement chez les mâles à la fin de la période lumineuse et cette réduction est associée à une augmentation du taux de corticostérone libre. Ces résultats suggèrent que la réduction primaire des récepteurs de type I de l'hippocampe peut être responsable de l'hypersécrétion de corticostérone observée avant la fin de la période lumineuse, hypersécrétion qui en retour peut diminuer les récepteurs de type II. Cette hypothèse est renforcée par l'observation d'une corrélation entre les valeurs de la corticostérone libre et le nombre de récepteurs de type II. Par ailleurs, la diminution des récepteurs de type I pourrait être due à une modification du système noradrénergique, ce qui est en accord avec l'augmentation du *turnover* noradrénergique observée chez les animaux stressés prénatalement (Huttunen, 1971 ; Takahashi et coll., 1992). Les effets d'un stress prénatal ont été étudiés sur la réponse du système adrénergique après exposition à la nouveauté et à un choc électrique en mesurant les variations des catécholamines circulantes et de leurs métabolites. Les taux plasmatiques de noradrénaline sont significativement plus élevés chez les rats ayant reçu un stress prénatal que chez les contrôles immédiatement après un choc électrique indiquant une activation plus grande du système nerveux sympathique chez les rats ayant subi un stress prénatal (Weinstock et coll., 1998).

Le stress prénatal accélère les dysfonctionnements de l'axe HHS liés à l'âge. Ainsi, la période d'hypo-réponse de l'axe HHS est abolie chez le rat nouveau-né exposé à un stress *in utero* (Henry et coll., 1994) et les taux de glucocorticoïdes circulant de l'animal d'âge moyen stressé (16 mois) sont similaires à ceux des sujets contrôles âgés (24 mois).

Le stress prénatal modifie aussi la régulation des neurotransmetteurs. La progéniture adulte de mères stressées présente une augmentation des taux de 5-hydroxytryptamine (5-HT) dans des régions du cerveau comme l'hypothalamus (Peters, 1986 et 1988 ; Mikuni et coll., 1995 ; Poland et coll., 1995). L'exposition prénatale à la dexaméthasone mime les effets du stress prénatal et induit une réduction du turnover de la 5-HT spécialement à l'âge de 3 semaines dans l'hypothalamus, l'hippocampe et le néocortex (Muneoka et coll., 1997). Ces changements dans la fonction 5-HT peuvent être impliqués dans les altérations du comportement et des réponses hormonales aux stimuli environnementaux, incluant l'axe HHS. En effet, la 5-HT est un modulateur majeur de l'axe HHS (Dinan, 1996). La corticostérone régule également l'activité du système sérotoninergique, *via* une modulation de l'activité de la tryptophane hydroxylase dans le noyau du raphé (Whitaker-Azmitia et coll., 1990). Les rats ayant subi un stress prénatal présentent des taux d'adrénaline réduits et une augmentation du turnover de la noradrénaline dans l'hippocampe et le néocortex (Huttunen, 1971 ; Takahashi et coll., 1992 ; Muneoka et coll., 1997) et une réduction du *turnover* de dopamine (Fride et Weinstock, 1988) dans l'hypothalamus (Muneoka et coll., 1997). Le stress prénatal a des effets à long terme sur le système cholinergique du cerveau antérieur, il induit une augmentation de la libération d'acétylcholine dans l'hippocampe après un stress léger et après injection de CRH (Day et coll., 1998).

L'hyperactivité de l'axe HHS observée chez les rats stressés prénatalement s'accompagne chez les rats adultes (4-7 mois) d'une anxiété accrue (Poltyrev et coll., 1996 ; Vallée et coll., 1997 ; Morley-Fletcher et coll., 2003a), d'une augmentation de la vulnérabilité aux drogues (Deminière et coll., 1992 ; Henry et coll., 1995 ; Koehl et coll., 2000), d'une augmentation des comportements émotionnels (Thompson, 1957 ; Fride et coll., 1986 ; Wakshlak et Weinstock, 1990) ou de type « dépressifs » (Alonso et coll., 1991 ; Maccari et coll., 2001 ; Morley-Fletcher et coll., 2003b et 2004). Les rats ayant subi un stress prénatal présentent une diminution des récepteurs aux benzodiazépines dans l'hippocampe (Fride et coll., 1985), ce qui pourrait expliquer l'anxiété observée chez ces rats. Comparés à des témoins du même âge (16-22 mois), on note chez les rats stressés en période prénatale un accroissement des déficits mnésiques liés au vieillissement, caractérisé par des perturbations de la mémoire de travail et des capacités de reconnaissance spontanée (Vallée et coll., 1999). Ces données ont également mis en évidence un effet à long terme d'une procédure de stress prénatal sur les rythmes circadiens. On observe une avance de phase significative dans le rythme

circadien de l'activité locomotrice du cycle jour/nuit à la fois chez les rats mâles et les femelles exposés au stress précoce (Maccari et coll., 1997). Lorsqu'on modifie de façon brutale le cycle jour/nuit, les rats mâles et femelles stressés prénatalement resynchronisent leur rythme d'activité au nouveau cycle plus lentement que les rats témoins (Van Reeth et coll., 1998 ; Maccari et Van Reeth, 2000). Ces résultats suggèrent que l'horloge circadienne du noyau hypothalamique suprachiasmatique de ces animaux est altérée (Moore et Eichler, 1972 ; Turek et Van Reeth, 1995). Il a été réalisé une analyse de la période de l'activité locomotrice en isolation temporelle (nuit constante). Cette période est significativement plus courte chez les rats stressés prénatalement comparés aux témoins (Van Reeth et coll., communication personnelle). Par ailleurs, grâce à des études polygraphiques du rythme veille-sommeil, il a été montré que les rats stressés présentaient une augmentation durable des quantités de sommeil paradoxal corrélée positivement aux taux de corticostérone plasmatiques. D'autres changements sont également observés, en particulier une augmentation de la fragmentation du sommeil et une légère diminution des temps de sommeil profond par rapport au temps total de sommeil (Dugovic et coll., 1999). L'ensemble de ces résultats indique que le stress prénatal induit une augmentation de la réponse au stress et un rythme circadien veille/sommeil anormal chez le rat adulte, ce qui suggère une dysfonction sous-jacente de leur horloge circadienne et une mauvaise adaptation globale aux changements. Certaines altérations biologiques et comportementales observées chez les rats exposés au stress prénatal s'apparentent à des altérations observées chez les sujets dépressifs (Nemeroff, 1988 ; Holsboer, 1989).

Influence sur les autres axes neuroendocriniens

Les stress prénatals ou les événements périnatals précoces ont une influence non seulement sur l'axe HHS mais aussi sur d'autres facteurs endocriniens comme les hormones sexuelles (Ward et Weisz, 1984). En effet, un stress prénatal pendant la période critique de la différenciation hypothalamique a des effets négatifs sur la croissance testiculaire de l'embryon (résultats non publiés) et sur la fonction reproductive future (Anderson et coll., 1986). Cet effet passerait par les glucocorticoïdes. Ainsi, l'administration prénatale de dexaméthasone démasculinise les comportements sexuels des descendants mâles. Le stress de contrainte prénatale ou l'exposition prénatale à l'alcool entraînent une démasculinisation et une féminisation des attitudes sexuelles des rongeurs mâles (Ward, 1972 ; Ward et coll., 2002). Cet effet comportemental reflète l'altération induite par le stress prénatal sur le cerveau mâle en développement, telle qu'une diminution du dimorphisme sexuel du cerveau, la réduction des aromatases hypothalamiques fœtales et des altérations des monoamines du cerveau impliquées dans la régulation de l'activité sexuelle. Comme un stress prénatal, la dexaméthasone ou la corticostérone

diminuent la distance ano-génitale des mâles à la naissance suggérant une altération de la masculinisation (Holson et coll., 1995). Le stress prénatal altère le comportement sexuel des mâles en supprimant le pic de production de testostérone lors du développement qui est nécessaire pour la masculinisation du cerveau et des comportements (Anderson et coll., 1985 ; Pollard et Dyer, 1985). Cette suppression du pic de testostérone peut être reproduite par l'administration directe d'ACTH ou de dexaméthasone. Lorsque l'expérience rétablit le niveau de testostérone par injection de cette hormone, on peut atténuer la réduction de la distance ano-génitale chez des petits de rates stressées durant la gestation ainsi que la diminution des taux de testostérone pendant l'âge adulte et améliorer les performances sexuelles (Pereira et coll, 2006).

Les effets d'une hyperactivation chronique de l'axe HHS sont connus pour être associés à une suppression des fonctions de reproduction, de croissance, thyroïdienne et immunitaire. Mais peu de choses sont connues sur l'influence des événements périnatals sur l'axe des facteurs de croissance (*Growth Hormone-Insulin like Growth Factor*, GH-IGF). La séparation maternelle chez les rats augmente l'activité de l'axe HHS chez les petits (Champagne et Meaney, 2001) et induit une hyposécrétion de GH (Schanberg et coll., 2003). Les facteurs de libération des hormones de croissance et la somatostatine produisent une régulation opposée à la sécrétion de GH, et sont modifiés par les stimulations noradrénergique et sérotoninergique chez les rats durant la période néonatale et adulte. L'administration de facteurs de libération de l'hormone de croissance annule la suppression de la sécrétion de GH induite par la séparation maternelle chez les petits rats (Lawrence et coll., 1996). L'administration de dexaméthasone a des effets marqués sur l'axe (somatotrope) des facteurs de croissance (GH-IGF) dans les études chez l'animal et chez l'homme. Durant la gestation chez le rat, le traitement à la dexaméthasone est associé avec une restriction de la croissance fœtale due à l'inhibition de la bioactivité de l'IGF (Mosier et coll., 1987).

Chez les rats, l'exposition fœtale à l'éthanol influence le développement de la régulation gaba-ergique de l'axe GH de manière spécifique selon l'âge et le sexe. La vulnérabilité du mâle se manifeste par une diminution de la sensibilité aux effets inhibiteurs de la bicuculline sur la sécrétion de GH et par une hyposensibilité des facteurs de libération à la stimulation ou l'inhibition des récepteurs Gaba-A. Il semblerait que l'axe GH des femelles soit moins sensible à la bicuculline au début de la puberté et contrairement aux mâles, soit insensible au muscimol et à la bicuculline après la puberté (Blaine et coll., 1999).

Chez les rats stressés prénatalement, les dysfonctionnements de l'axe HHS seraient dus aux taux élevés de glucocorticoïdes maternels durant la gestation (Barbazanges et coll., 1996). Bien que le stress prénatal constitue un modèle de surexposition *in utero* aux glucocorticoïdes, peu d'études ont exploré ses conséquences à long terme sur les paramètres métaboliques et la

croissance. Il a été montré que chez le fœtus à terme (E21), le stress maternel réduisait le poids corporel, le poids des surrénales, le poids du pancréas et les taux plasmatiques de corticostérone (Lesage et coll., 2004). Récemment, il a été observé (communication personnelle) que le stress prénatal entraînait une diminution des taux de GH plasmatiques chez les mâles à terme et une hypoglycémie associée avec une réduction de l'expression des protéines des transporteurs de glucose (GLUT1) dans le placenta. Chez l'animal adulte, le stress prénatal augmente la glycémie de base et réduit le poids corporel et la prise alimentaire (Vallée et coll., 1996). Étant donné que la vulnérabilité à développer des troubles métaboliques tels que le diabète de type 2 augmente fortement avec l'âge (Holness et coll., 2000), il est possible d'évaluer si le stress prénatal augmente la vulnérabilité à développer des troubles métaboliques chez des rats âgés (24 mois). Chez les animaux âgés de 24 mois, le stress prénatal induit une hyperglycémie, une intolérance au glucose, et une diminution des taux de base de leptine. Contrairement aux observations faites chez l'animal jeune, chez le rat âgé, la prise alimentaire de base n'est pas modifiée par le stress prénatal. En revanche, après une période de jeûne de 24h (situation de stress), les rats stressés en période prénatale présentent une augmentation plus marquée de la prise alimentaire comparée à celle des témoins. Les faibles taux de leptine observés chez les rats âgés exposés à un stress précoce pourraient participer à l'augmentation de la prise alimentaire plus marquée chez ces animaux suite à un jeûne. En effet, la leptine active les neurones hypothalamiques POMC/CART anorexigènes et inhibe les neurones NPY/AgRP orexigènes entraînant une diminution de la prise alimentaire (Schwartz et coll., 2000). De façon surprenante, la réduction de la leptine plasmatique chez les rats stressés prénatalement n'est pas associée à des changements du poids des tissus adipeux. Cependant, on ne peut pas exclure que le stress prénatal induise une altération du métabolisme des adipocytes. En effet, l'exposition prénatale à la dexaméthasone entraîne une augmentation de l'expression des récepteurs glucocorticoïdes dans les tissus adipeux viscéraux ainsi qu'une perturbation de la capture des acides gras dans ces tissus (Cleasby et coll., 2003). Les dysfonctionnements de l'axe HHS associés au stress prénatal peuvent également participer à la perturbation de la prise alimentaire dans la mesure où la corticostérone module le comportement alimentaire après un jeûne (Castonguay, 1991 ; Hamelink et coll., 1994). Ces données suggèrent que le stress maternel induit une perturbation durable du comportement alimentaire et un dysfonctionnement métabolique proche du diabète de type 2 (Lesage et coll., 2004).

En conclusion, des événements stressants qui se produisent entre la conception et la période postnatale peuvent avoir un impact sur les jeunes et entraîner des changements permanents au niveau du cerveau et des comportements. Exposer un cerveau en développement à des stress sévères et/ou prolongés peut produire une hyperactivité du système du stress associée à

une baisse du rétrocontrôle négatif de l'axe HHS, ainsi que des perturbations comportementales durables en particulier sur les comportements émotionnels et les capacités mnésiques. En revanche, bien que l'activation prolongée de l'axe HHS affecte la sécrétion des hormones de croissance et des hormones sexuelles, les effets d'un stress prénatal ou postnatal sur ces systèmes physiologiques restent peu connus. Le développement de nouveaux modèles animaux d'altération de la croissance et de la différenciation sexuelle par des manipulations de l'environnement précoce ou des modifications génétiques devrait permettre de tester différentes hypothèses concernant la régulation de ces fonctions physiologiques importantes. Cette stratégie aidera à clarifier la question des différences individuelles par rapport à l'impact du stress sur la croissance et la reproduction et à élucider les mécanismes qui lient le système du stress aux altérations de la croissance et de la reproduction. Finalement, une voie importante pour de futures recherches est de déterminer les mécanismes par lesquels le stress précoce exerce un effet à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

ALONSO SJ, AREVALO R, AFONSO D, RODRIGUEZ M. Effects of maternal stress during pregnancy on forced swimming test behavior of the offspring. *Physiol Behav* 1991, **50** : 511-517

ANDERSON DK, RHEES RW, FLEMING DE. Effects of prenatal stress on differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area (SDN-POA) of the rat brain. *Brain Res* 1985, **332** : 113-118

ANDERSON RH, FLEMING DE, RHEES RW, KINGHORN E. Relationships between sexual activity, plasma testosterone, and the volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in prenatally stressed and non-stressed rats. *Brain Res* 1986, **370** : 1-10

BAMBERGER CM, SCHULTE HM, CHROUSOS GP. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr Rev* 1996, **17** : 245-261

BARBAZANGES M, PIAZZA PV, LE MOAL M, MACCARI S. Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects of prenatal stress. *J Neurosci* 1996, **16** : 7783-7790

BARKER DJ. The fetal origins of adult disease. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1995, **262** : 37-43

BENEDIKTSSON R, LINDSAY RS, NOBLE J, SECKL JR, EDWARDS CR. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 1993, **341** : 339-341

BENKER G, RAIDA M, OLBRICHT T, WAGNER R, REINHARDT W, REINWEIN D. Secretion in Cushing's syndrome: relation to glucocorticoid excess, diabetes, goitre, and the sick euthyroid syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990, **33** : 777-786

BLAINE K, GASSER K, CONWAY S. Influence of fetal alcohol exposure on the GABAergic regulation of growth hormone release in postnatal rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1999, **23** : 1681-1690

BORNSTEIN SR, CHROUSOS GP. Clinical review 104: Adrenocorticotropin (ACTH)-and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 1729-1736

CANNON WB. Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev* 1929, **9** : 399-431

CASTONGUAY TW. Glucocorticoids as modulators in the control of feeding. *Brain Res Bull* 1991, **27** : 423-428

CHAMPAGNE F, MEANEY MJ. Like mother, like daughter: evidence for non-genomic transmission of parental behavior and stress responsivity. *Prog Brain Res* 2001, **133** : 287-302

CHROUSOS GP. Organization and integration of the endocrine system. *In* : Pediatric Endocrinology. SPERLING M (ed). Saunders Co, Phyladelphia, 1996 : 1-14

CHROUSOS GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000, **24** (Suppl 2) : S50-S55

CHROUSOS GP, GOLD PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA* 1992, **267** : 1244-1252

CHROUSOS GP, GOLD PW. The Inhibited Child "Syndrome". Thoughts on Its Potential Pathogenesis and Sequelae. *In* : Extreme Fear, Shyness and Social Phobia: Origins, Biological Mechanisms, and Clinical Outcomes. SCHMIDT LA , SCHULKIN J (eds). Oxford Univ. Press, New York, 1999 : 193-200

CLEASBY ME, LIVINGSTONE DE, NYIRENDA MJ, SECKL JR, WALKER BR. Is programming of glucocorticoid receptor expression by prenatal dexamethasone in the rat secondary to metabolic derangement in adulthood? *Eur J Endocrinol* 2003, **148** : 129-138

DAHLOF LG, HARD E, LARSSON K. Influence of maternal stress on the development of the fetal genital system. *Physiol Behav* 1978, **20** : 193-195

DAY JC, KOEHL M, DEROCHE V, LE MOAL M, MACCARI S. Prenatal stress enhances stress- and corticotropin-releasing factor-induced stimulation of hippocampal acetylcholine release in adult rats. *J Neurosci* 1998, **18** : 1886-1892

DE KLOET ER, VREUGDENHIL E, OITZL MS, JOELS M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocrine Reviews* 1998, **19** : 269-301

DE KLOET ER, SIBUG RM, HELMERHORST FM, SCHMIDT M. Stress, genes and the mechanism of programming the brain for later life. *Neurosci Biobehav Rev* 2005, **29** : 271-281

DEMINIERE JM, PIAZZA PV, GUEGAN G, ABROUS N, MACCARI S, et coll. Increased locomotor response to novelty and propensity to intravenous amphetamine self-administration in adult offspring of stressed mothers. *Brain Res* 1992, **586** : 135-139

DINAN TG. Serotonin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Life Sci* 1996, **58** : 683-1694

DUGOVIC C, MACCARI S, WEIBEL L, TUREK FW, VAN REETH O. High corticosterone levels in prenatally-stressed rats predict persistent paradoxical sleep alterations. *J Neurosci* 1999, **19** : 8656-8664

EGAWA M, YOSHIMATSU H, BRAY GA. Neuropeptide Y suppresses sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue in rats. *Am J Physiol* 1991, **260** : R328-R334

FRIDE E, WEINSTOCK M. The effects of prenatal exposure to predictable or unpredictable stress on early development in the rat. *Dev Psychobiol* 1984, **17** : 651-660

FRIDE E, WEINSTOCK M. Prenatal stress increases anxiety-related behavior and alters cerebral lateralisation of dopaminergic activity. *Life Sci* 1988, **42** : 1059-1065

FRIDE E, DAN Y, FELDON J, HALEVY G, WEINSTOCK M. Prenatal stress impairs maternal behavior in a conflict situation and reduces hippocampal benzodiazepine receptors. *Life Sci* 1985, **36** : 2103-2109

FRIDE E, DAN Y, FELDON J, HALEVY G, WEINSTOCK M. Effects of prenatal stress on vulnerability to stress in prepubertal and adult rats. *Physiol Behav* 1986, **37** : 681-687

GOLAND RS, JOZAK S, WARREN WB, CONWELL IM, STARK RI, TROPPER PJ. Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, **77** : 1174-1179

GOODFRIEND MS. Treatment of attachment disorder of infancy in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 1993, **91** : 139-142

HABIB KE, GOLD PW, CHROUSOS GP. Neuroendocrinology of stress. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001, **30** : 695-728

HAMELINK CR, CURRIE PJ, CHAMBERS JW, CASTONGUAY TW, COSCINA DV. Corticosterone-responsive and -unresponsive metabolic characteristics of adrenalectomized rats. *Am J Physiol* 1994, **267** : R799-R804

HENRY C, KABBAJ M, SIMON H, LE MOAL M, MACCARI S. Prenatal stress increases the hypothalamo-pituitary-adrenal axis response in young and adult rats. *J Neuroendocrinol* 1994, **6** : 341-345

HENRY C, GUEGANT G, CADOR M, ARNAULD E, ARSAUT J, LE MM, MOTES-MAINARD J. Prenatal stress in rats facilitates amphetamine-induced sensitization and induces long-lasting changes in dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Brain Res* 1995, **685** : 179-186

HOLNESS MJ, LANGDOWN ML, SUGDEN MC. Early-life programming of susceptibility to dysregulation of glucose metabolism and the development of Type 2 diabetes mellitus. *Biochem J* 2000 **349** Pt 3 : 657-665

HOLSBOER F. Psychiatric implications of altered limbic-hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Eur Arch Psychiat Neurol Sci* 1989, **238**, 302-322

HOLSON RR, GOUGH B, SULLIVAN P, BADGER T, SHEEHAN DM. Prenatal dexamethasone or stress but not ACTH or corticosterone alter sexual behavior in male rats. *Neurotoxicol Teratol* 1995, **17** : 393-401

HUTTUNEN MO. Persistent alteration of turnover of brain noradrenaline in the offspring of rats subjected to stress during pregnancy. *Nature* 1971, **230** : 53-57

KOEHL M, BARBAZANGES A, LE MOAL M, MACCARI S. Prenatal stress induces a phase advance of circadian corticosterone rhythm in adult rats which is prevented by postnatal stress. *Brain Res* 1997, **759** : 317-320

KOEHL M, DAURNAUDERY M, DULLUC J, VAN REETH O, LE MOAL M, MACCARI S. Prenatal stress alters circadian activity of hypothalamo-pituitary-adrenal axis and hippocampal corticosteroid receptors in adult rats of both gender. *J Neurobiology* 1999, **40** : 302-315

KOEHL M, BJIJOU Y, LE MM, CADOR M. Nicotine-induced locomotor activity is increased by preexposure of rats to prenatal stress. *Brain Res* 2000, **882** : 196-200

LAWRENCE MK, LAWREN N, CYNTHIA MK, SAUL MS. Inhibition of GH in maternal separation may be mediated through altered serotonergic activity at 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} Receptors. *Psychoneuroendocrinol* 1996, **21** : 219-235

LESAGE J, DEL-FAVERO F, LEONHARDT M, LOUVART H, MACCARI S, et coll. Prenatal stress induces intrauterine growth restriction and programmes glucose intolerance and feeding behaviour disturbances in the aged rat. *J Endocrinol* 2004, **181** : 291-296

LEVITT NS, LAMBERT EV, WOODS D, HALES CN, ANDREW R, SECKL JR. Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, nonobese, young south african adults: early programming of cortisol axis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 4611-4618

LIU JP, CLARKE IJ, FUNDER JW, ENGLER D. Studies of the secretion of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin into the hypophysial-portal circulation of the conscious sheep. II. The central noradrenergic and neuropeptide Y pathways cause immediate and prolonged hypothalamic-pituitary-adrenal activation. Potential involvement in the pseudo-Cushing's syndrome of endogenous depression and anorexia nervosa. *J Clin Invest* 1994, **93** : 1439-1450

LUGER A, DEUSTER PA, KYLE SB, GALLUCCI WT, MONTGOMERY LC, et coll. Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. Physiologic adaptations to physical training. *N Engl J Med* 1987, **316** : 1309-1315

MACCARI S, PIAZZA PV, KABBAJ M, BARBAZANGES A, SIMON H, LE MOAL M. Adoption reverses the long-term impairment in glucocorticoid feedback induced by prenatal stress. *J Neurosci* 1995, **15** : 110-116

MACCARI S, KOEHL M, LE MOAL, M, DULLUC, J, OLIVARES E, VAN REETH O. Prenatal stress induces an advance of both corticosterone and locomotor activity rhythms in adult female rats. *Soc Neurosci Abstr* 1997, **23** : 1327

MACCARI S, VAN REETH O. Circadian rhythms and sleep : effects of prenatal stress in rodents – An animal model for human depression. *In* : Encyclopedia of Stress, Academic Press Vol 1, 2000 : 1150-1151

MACCARI S, DARNAUDÉRY M, VAN REETH O. Hormonal and behavioural abnormalities induced by stress in utero: an animal model for depression. *Stress* 2001, **4** : 169-181

MACCARI S, DARNAUDERY M, MORLEY-FLETCHER S, ZUENA AR, CINQUE C, VAN RO. Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neurosci Biobehav Rev* 2003, **27** : 119-127

MAGIAKOU MA, MASTORAKOS G, CHROUSOS GP. Final stature in patients with endogenous Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79** : 1082-1085

MANTZOROS CS. Role of leptin in reproduction. *Ann N Y Acad Sci* 2000, **900** : 174-183

MCCORMICK CM, SMYTHE JW, SHARMA S, MEANEY MJ. Sex-specific effects of prenatal stress on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress and brain glucocorticoid receptor density in adult rats. *Dev Brain Res* 1995, **84** : 55-61

MCEWEN BS, SAPOLSKY RM. Stress and cognitive function. *Current Opinions in Neurobiology* 1995, **5** : 205-216

MCEWEN BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 1998, **840** : 33-44

MCEWEN BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999, **22** : 105-122

MIKUNI M, KITERA K, SAITOH K, YAMAZAKI C, OKUYAMA H, et coll. Effects of prenatal stressful stimuli on serotonin content in the hypothalamus and pituitary-adrenal response to conditioned stress in adult offspring. *In* : Serotonin in the Central Nervous System and Periphery. TAKADA A, CURZON G (eds). Amsterdam, Elsevier Science, 1995 : 81-87

MOORE RY, EICHLER VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res* 1972, **42** : 201-206

MORLEY-FLETCHER S, DARNAUDERY M, KOEHL M, CASOLINI P, VAN RO, MACCARI S. Prenatal stress in rats predicts immobility behavior in the forced swim test. Effects of a chronic treatment with tianeptine. *Brain Res* 2003a, **989** : 246-251

MORLEY-FLETCHER S, REA M, MACCARI S, LAVIOLA G. Environmental enrichment during adolescence reverses the effects of prenatal stress on play behaviour and HPA axis reactivity in rats. *Eur J Neurosci* 2003b, **18** : 3367-3374

MORLEY-FLETCHER S, DARNAUDERY M, MOCAER E, FROGER N, LANFUMEY L, et coll. Chronic treatment with imipramine reverses immobility behaviour, hippocampal corticosteroid receptors and cortical 5-HT(1A) receptor mRNA in prenatally stressed rats. *Neuropharmacology* 2004, **47** : 841-847

MOSIER HD JR, SPENCER EM, DEARDEN LC, JANSONS RA. The effect of glucocorticoids on plasma insulin-like growth factor I concentration in the rat fetus. *Pediatr Res* 1987, **22** : 92-95

MUNEOKA K, MIKUNI M, OGAWA T, KITERA K, KAMEI K, et coll. Prenatal dexamethasone exposure alters brain monoamine metabolism and adrenocortical response in rat offspring. *Am J Physiol* 1997, **273** : R1669-1675

NEMEROFF CB. The role of corticotropin-releasing factor in the pathogenesis of major depression. *Pharmacopsychiatry* 1988, **21** : 76-82

PAU KY, SPIES HG. Neuroendocrine signals in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Chin J Physiol* 1997, **40** : 181-196

PEREIRA OC, BERNARDI MM, GERARDIN DC. Could neonatal testosterone replacement prevent alterations induced by prenatal stress in male rats? *Life Sciences* 2006, **78** : 2767-2771

PETERS D. Prenatal stress: effects on brain biogenic amine and plasma corticosterone levels. *Pharmac Biochem Behav* 1982, **17** : 721-725

PETERS DA. Prenatal stress increases the behavioral response to serotonin agonists and alters open field behavior in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1986, **25** : 873-877

PETERS DA. Both prenatal and postnatal factors contribute to the effects of maternal stress on offspring behavior and central 5-hydroxytryptamine receptors in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1988, **30** : 669-673

PHILLIPS DA, WATSON AR, MACKINLAY D. Distress and the micturating cystourethrogram: does preparation help? *Acta Paediatr* 1998, **87** : 175-179

POLAND RE, LUTCHMANSINGH P, MCGEOY S, AU D, QUE M, et coll. Prenatal stress prevents the desensitization of the corticosterone response to TFMPP by desmethylimipramine, but not by phenelzine, in adult male offspring. *Life Sci* 1995, **57** : 2163-2170

POLLARD I, DYER SL. Effect of stress administered during pregnancy on the development of fetal testes and their subsequent function in the adult rat. *J Endocrinol* 1985, **107** : 241-245

POLTYREV T, KESHET GI, KAY G, WEINSTOCK M. Role of experimental conditions in determining differences in exploratory behavior of prenatally stressed rats. *Dev Psychobiol* 1996, **29** : 453-462

RAHMOUNI K, HAYNES WG. Leptin signaling pathways in the central nervous system: interactions between neuropeptide Y and melanocortins. *Bioessays* 2001, **23** : 1095-1099

RAPOSINHO PD, PIERROZ DD, BROQUA P, WHITE RB, PEDRAZZINI T, AUBERT ML. Chronic administration of neuropeptide Y into the lateral ventricle of C57BL/6J male mice produces an obesity syndrome including hyperphagia, hyperleptinemia, insulin resistance, and hypogonadism. *Mol Cell Endocrinol* 2001, **185** : 195-204

RAZA J, MASSOUD AF, HINDMARSH PC, ROBINSON IC, BROOK CG. Direct effects of corticotrophin-releasing hormone on stimulated growth hormone secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998, **48** : 217-222

REYNOLDS M, BREWIN CR. Intrusive cognitions, coping strategies and emotional responses in depression, post-traumatic stress disorder and a non-clinical population. *Behav Res Ther* 1998, **36** : 135-147

RIVIER C, RIVIER J, VALE W. Stress-induced inhibition of reproductive functions: role of endogenous corticotropin-releasing factor. *Science* 1986, **231** : 607-609

SAPOLSKY RM. Stress, the aging brain, and the mechanisms of neuron death. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1992

SCHANBERG SM, INGLEDUE VF, LEE JY, HANNUN YA, BARTOLOME JV. PKC alpha mediates maternal touch regulation of growth-related gene expression in infant rats. *Neuropsychopharmacology* 2003, **28** : 1026-1030

SCHWARTZ MW, WOODS SC, PORTE D JR, SEELEY RJ, BASKIN DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000, **404** : 661-671

SECKL JR. Physiologic programming of the fetus. *Clin Perinatol* 1998, **4** : 939-962 vii

SECKL JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol* 2004, **151** (Suppl 3) : U49-62

SELYE H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 1935, **138** : 32-33

SELYE H. The stress of life. McGraw-Hill, New York, 1976

SKUSE D, ALBANESE A, STANHOPE R, GILMOUR J, VOSS L. A new stress-related syndrome of growth failure and hyperphagia in children, associated with reversibility of growth-hormone insufficiency. *Lancet* 1996, **348** : 353-358

STERLING P, EYER J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. *In* : Handbook of Life Stress, Cognition and Health. FICHER S, REASON J (eds). John Wiley & Sons, New York, 1988 : 629-649

TAKAHASHI LK, KALIN NH. Early developmental and temporal characteristics of stress-induced secretion of pituitary-adrenal hormones in prenatally stressed rat pups. *Brain Res* 1991, **558** : 75-78

TAKAHASHI LK, TURNER JG, KALIN NH. Prenatal stress alters brain catecholaminergic activity and potentiates stress-induced behavior in adult rats. *Brain Res* 1992, **574** : 131-137

THOMPSON WR. Influence of prenatal maternal anxiety on emotionality in young rats. *Science* 1957, **125** : 698-699

TUREK FW, VAN REETH O. Circadian rhythms. *In* : Handbook of Physiology. Vol. 4. FREGLY MJ, BLATTEIS CM (eds). Oxford University Press, Oxford, 1995 : 1329-1359

UHDE TW, TANCER ME, RUBINOW DR, ROSCOW DB, BOULENGER JP, et coll. Evidence for hypothalamo-growth hormone dysfunction in panic disorder: profile of growth hormone (GH) responses to clonidine, yohimbine, caffeine, glucose, GRF and TRH in panic disorder patients versus healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1992, **6** : 101-118

VALLEE M, MAYO W, MACCARI S, LE MOAL M, SIMON H. Long-term effects of prenatal stress and handling on metabolic parameters : relationship to corticosterone secretion response. *Brain Res* 1996, **712** : 287-292

VALLÉE M, MAYO W, DELLU F, LE MOAL M, SIMON H, MACCARI S. Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring: correlation with stress-induced corticosterone secretion. *J Neurosci* 1997, **17** : 2626-2636

VALLÉE M, MACCARI S, DELLU F, SIMON H, LE MOAL M, MAYO W. Long-term effects of prenatal stress and postnatal handling on age-related glucocorticoid secretion and

cognitive performance. A longitudinal study in the rat. *Eur J Neurosci* 1999, **11** : 2906-2916

VAMVAKOPOULOS NC, CHROUSOS GP. Hormonal regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression: implications for the stress response and immune/inflammatory reaction. *Endocr Rev* 1994, **15** : 409-420

VAN REETH O, KOEHL M, WEIBEL L, LE MOAL M, MACCARI S. Effects of prenatal stress on circadian synchronization in adult rats. *J Sleep Res* 1998, **7** : 287

WAKSHLAK A, WEINSTOCK M. Neonatal handling reverses behavioral abnormalities induced in rats by prenatal stress. *Physiol Behav* 1990, **48** : 289-292

WARD IL. Prenatal stress feminizes and demasculinizes the behavior of males. *Science* 1972, **175** : 82-84

WARD IL, WEISZ J. Differential effects of maternal stress on circulating levels of corticosterone, progesterone and testosterone in male and female rat fetus and their mothers. *Endocrinology* 1984, **84** : 1145-1635

WARD OB, WARD IL, DENNING JH, HENDRICKS SE, FRENCH JA. Hormonal mechanisms underlying aberrant sexual differentiation in male rats prenatally exposed to alcohol, stress, or both. *Arch Sex Behav* 2002, **31** : 9-16

WEINSTOCK M. The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain Behav Immun* 2005, **4** : 296-308. Epub 2004 Nov 19

WEINSTOCK M, POLTYREV T, SCHORER-APELBAUM D, MEN D, MCCARTY R. Effect of prenatal stress on plasma corticosterone and catecholamines in response to footshock in rats. *Physiol Behav* 1998, **64** : 439-444

WELBERG LA, SECKL JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of the brain. J *Neuroendocrinol* 2001, **13** : 113-128

WHITAKER-AZMITIA PM, QUARTERMAIN D, SHEMER AV. Prenatal treatment with a selective D1 receptor agonist (SKF 38393) alters adult [3H]paroxetine binding and dopamine and serotonin behavioral sensitivity. *Dev Brain Res* 1990, **57** : 181-185

Synthèse

Les études épidémiologiques mettent en évidence l'influence de facteurs mésologiques sur la croissance (taille) et la maturité (âge de la puberté) d'une population. Elles servent à situer les enfants sortant de la normalité, aussi bien en excès qu'en insuffisance. Il est généralement admis que les changements de conditions environnementales, et surtout de nutrition, sont les causes principales des changements séculaires de la taille à l'âge adulte.

Les liens entre l'évolution séculaire de la taille adulte et celle de l'âge de la puberté ont été largement étudiés ces dernières années. Une diminution particulièrement importante de l'âge des premières règles est observée dans la plupart des pays occidentaux. Cependant, la variabilité interindividuelle peut atteindre 4-5 ans et dépend de facteurs génétiques et environnementaux et probablement des interactions entre ces deux types de facteurs.

De très nombreux travaux indiquent l'existence d'une relation étroite entre masse adipeuse et puberté. Les filles en surpoids présentent 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. À l'inverse, les études montrent une relation négative entre masse adipeuse et maturation sexuelle chez les garçons. Des études en cours tentent d'élucider le rôle de la leptine, en relation avec la masse adipeuse, dans la maturation sexuelle normale, aussi bien chez les garçons que chez les filles. Si le signal initiateur de la puberté reste inconnu, la séquence des changements hormonaux majeurs peut être abordée chez l'animal. Les modèles animaux permettent également d'étudier les effets de stress précoces au niveau des principaux axes endocriniens impliqués dans la croissance et le développement pubertaire.

Tendances séculaires de la croissance

Les études épidémiologiques de la croissance sont indispensables pour évaluer les influences de facteurs environnementaux et pour situer l'état de santé d'un individu et d'une population. En termes individuels, les enquêtes de croissance permettent de situer les enfants sortant de la normalité, aussi bien en excès qu'en insuffisance. Elles permettent d'aborder des problèmes aussi divers que celui de l'obésité, des carences nutritionnelles, des maladies ou des syndromes génétiques, des différences socioéconomiques, voire même l'impact de facteurs psychologiques.

L'analyse détaillée de la croissance et du développement se fait essentiellement à partir de données longitudinales, c'est-à-dire des données sérielles du même sujet, permettant d'établir la courbe de croissance individuelle. Ces données permettent, par exemple, d'évaluer les vitesses de croissance et donc la dynamique de la croissance.

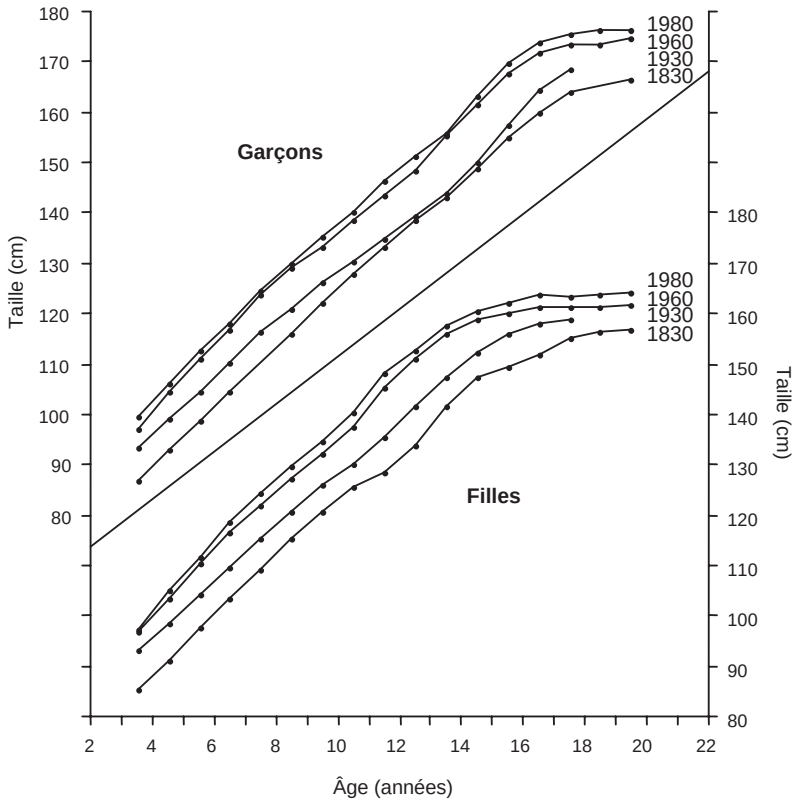
La majorité des études de croissance en population sont en fait transversales, c'est-à-dire réalisées à partir de mesures uniques prises chez des sujets différents à chaque âge. Les résultats de ces études transversales permettent d'estimer la tendance centrale d'une population et la variation de données de croissance à chaque âge. C'est également à partir de données transversales que des normes de croissance (ou courbes de référence) peuvent être établies illustrant la croissance « moyenne » et les limites de la variation « normale » dans une population. Ces études transversales de la croissance sont donc intéressantes au niveau épidémiologique et au niveau de l'analyse de l'influence des facteurs génétiques et mésologiques, c'est-à-dire d'environnement au sens large.

La France ne possède pas de références récentes ni transversales, ni longitudinales. Les courbes de références généralement utilisées sont celles produites dans l'étude de Sempé et collaborateurs publiée en 1979, avec des enfants nés de 1953 à 1960 et suivis jusqu'à 21 ans. Des études transversales ou longitudinales récentes concernant des données d'enfants nés après les années 1960 manquent.

Nous savons que des changements de la croissance en liaison avec les processus d'industrialisation et de modernisation s'observent dans tous les pays européens : il s'agit de changements dits séculaires observés depuis le XIXe siècle, avec une croissance et un développement plus rapides, des tailles moyennes plus élevées et une maturation plus précoce. Mais, le phénomène est variable d'un pays à l'autre et ne se réalise pas de manière linéaire. Actuellement, l'évolution séculaire de la taille à l'âge adulte se ralentit ou est même stoppée dans certains pays européens comme en Belgique par exemple : deux raisons peuvent expliquer cette décélération soit que les conditions mésologiques sont devenues optimales pour l'expression complète du génotype, soit que les conditions mésologiques cessent de s'améliorer dans les dernières décennies.

Avec l'évolution séculaire de la taille, il est normal d'observer des changements de poids, aussi bien chez les enfants que les adultes. À partir des années 1980, une tendance vers un alourdissement relatif semble refléter l'épidémie croissante d'obésité observée dans le monde occidental.

En Europe, l'évolution séculaire de la croissance est clairement en relation avec l'industrialisation et les changements associés des modes de vie : cela explique que les changements séculaires n'aient pas débuté à la même époque dans les différents pays européens, au XIXe siècle en Angleterre et en Belgique par exemple, seulement au début du XXe siècle en France et même plus tard en Espagne.



Évolution séculaire de la taille des garçons et des filles en Belgique (d'après Vercauteren, 2003)

Ces évolutions différentielles amènent également des variations géographiques. L'analyse de moyennes de taille masculine par département en France montre une hétérogénéité interdépartementale de taille avec un gradient nord-est vers sud-ouest, des tailles les plus élevées au nord et nord-est vers les moins élevées au sud et sud-ouest. De plus, une augmentation plus élevée est observée entre 1960 et 1989 pour les départements où la taille moyenne était initialement moins élevée, résultant donc en une diminution de l'hétérogénéité interdépartementale en 1989. Mais nous ne disposons pas de résultats plus récents.

Il est généralement admis que des changements observés au niveau de la croissance et du développement sont de bons indicateurs des conditions de vie d'une société, et en particulier de la situation nutritionnelle et sanitaire. L'évolution séculaire traduit les conditions de santé d'une population et met aussi en évidence des inégalités de santé au sein d'une même population. Des mesures régulières du statut de croissance dans une population restent donc importantes puisqu'elles sont un outil sensible en santé publique.

Tendances séculaires de l'âge de la puberté

La croissance durant la puberté représente 15 à 20 % de la taille atteinte à l'âge adulte. Les liens entre l'évolution séculaire de la taille adulte et celle de l'âge de la puberté ont été largement étudiés ces dernières années. Différents facteurs génétiques et environnementaux ont été explorés dans leurs relations avec l'âge du développement pubertaire.

La puberté correspond à l'activation de la fonction hypothalamo-hypophyso-gonadique, aboutissant au développement complet des caractères sexuels, à l'acquisition de la taille définitive, de la fonction de reproduction et de la fertilité. Les différents stades du développement pubertaire sont définis selon la classification de Tanner portant sur les caractères sexuels secondaires.

Classification de Tanner des stades de développement pubertaire

Stades de développement pubertaire
Pilosité pubienne garçons et filles
P1 Absence de pilosité
P2 Quelques poils longs sur le pubis
P3 Pilosité pubienne au dessus de la symphyse
P4 Pilosité pubienne fournie
P5 La pilosité s'étend à la racine des cuisses et s'allonge vers l'ombilic chez le garçon
Développement mammaire
S1 ou B1 Absence de développement mammaire
S2 ou B2 Petit bourgeon mammaire avec élargissement de l'aréole
S3 ou B3 La glande mammaire dépasse la surface de l'aréole
S4 ou B4 Développement maximum du sein (apparition d'un sillon sous-mammaire), saillie de l'aréole et du mamelon sur la glande
S5 ou B5 Aspects adulte, disparition de la saillie de l'aréole
Développement des organes génitaux externes du garçon
G1 Testicules et verge de taille infantile
G2 Augmentation du volume testiculaire de 4 à 6 ml (L 25 à 30 mm)
G3 Continuation de l'accroissement testiculaire de 6 à 12 ml (L 30-40 mm), accroissement de la verge
G4 Accroissement testiculaire de 12 à 16 ml (L 40-50 mm) et de la verge
G5 Morphologie adulte

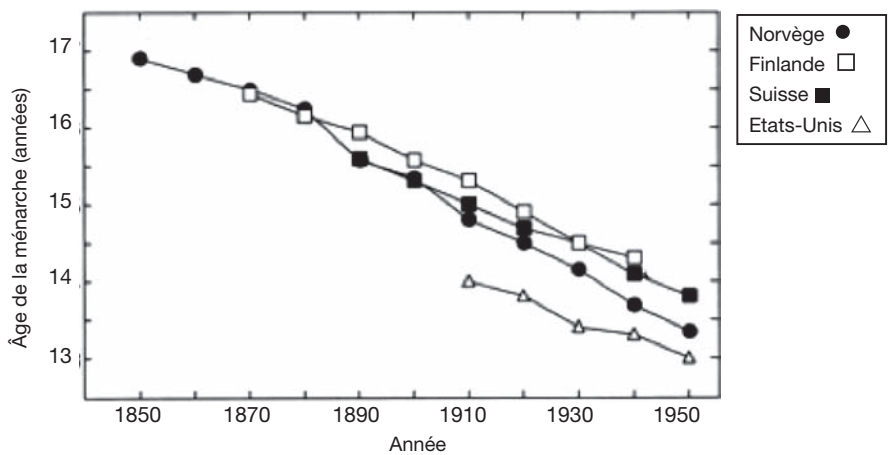
Chez la fille, la première manifestation pubertaire est le développement des glandes mammaires qui commence en moyenne à partir de 10,5/11 ans. Viennent ensuite le développement de la pilosité pubienne et axillaire, les modifications de la vulve et enfin les premières règles (ménarche) qui apparaissent en moyenne autour de 13 ans, entre 2 et 2,5 ans après l'apparition des premiers signes pubertaires. Leur date de survenue est considérée comme physiologique entre 10 et 15,5 ans. La puberté chez la fille se situe pour un

âge osseux de 11 ans (10 à 12 ans) correspondant à l'apparition du sésamoïde du pouce.

Chez le garçon, le premier signe de puberté est l'augmentation du volume testiculaire qui se produit en moyenne vers l'âge de 12-13 ans. Les autres signes de maturation pubertaire sont le développement de la pilosité pubienne et axillaire, l'augmentation de la taille de la verge. La puberté chez le garçon se situe pour un âge osseux de 13 ans correspondant à l'apparition du sésamoïde du pouce.

L'estimation de l'âge moyen de la puberté dans une population pose différents problèmes méthodologiques liés principalement aux modes de recueil des données et aux stades considérés. En Europe, l'âge des premières règles est en moyenne à 12 ans en Italie, 12,6 ans en France et 13,5 ans en Allemagne. Concernant les garçons, différentes études américaines et européennes s'accordent sur un âge moyen de 11,6 ans pour le stade G2.

Entre le milieu du XIXe siècle et le milieu du XXe siècle, l'âge moyen des premières règles a particulièrement diminué, passant de 17 ans à 14 ans aux États-Unis et dans plusieurs pays de l'Europe de l'Ouest. Cependant, la courbe de cette évolution varie d'un pays à l'autre : une diminution de 0,3 an par décennie a été calculée pour les données norvégiennes et finlandaises et dans les études prospectives américaines. En France, la diminution est estimée à 0,175 an par décennie.



Évolution séculaire de l'âge des premières règles dans 4 pays

Il faut noter l'existence d'un gradient nord-sud au XIXe siècle avec un âge de ménarche plus bas dans les pays du sud de l'Europe (France) que dans les pays du nord (Scandinavie). Mais, les études réalisées après 1960 dans ces pays tendent à montrer, une stabilisation voire un arrêt de cette évolution.

Cependant, dans d'autres pays (Inde, Chine, Bulgarie) la diminution est aussi importante qu'elle l'était dans les pays occidentaux avant 1960. Ces évolutions sont en concordance avec l'évolution des conditions de vie dans les différents pays. L'évolution séculaire de l'âge des premières règles serait associée à l'élévation de l'indice de masse corporelle.

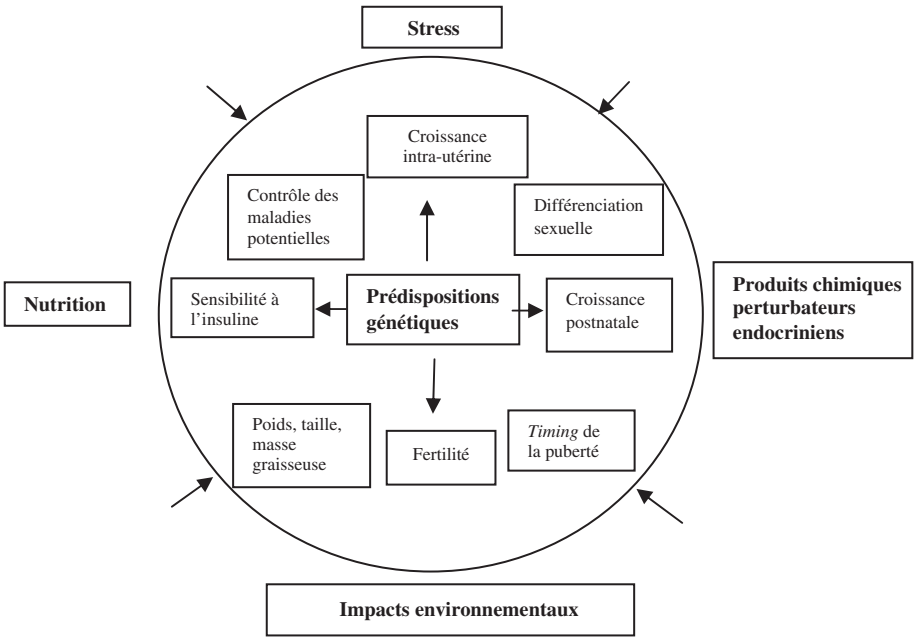
D'autres études se sont intéressées à l'évolution séculaire de marqueurs tels que le développement mammaire (filles) ou des organes génitaux (garçons). En Suède et en Grande-Bretagne, le développement mammaire est plus précoce en 1980 que dans les années 1960 ou 1970. Ces données soulignent d'une part l'existence de variations d'un pays à l'autre et d'autre part montrent l'importance du marqueur utilisé pour évaluer l'évolution de l'âge de la puberté (ménarche, différents stades de Tanner).

Les études épidémiologiques ont tenté d'isoler différents facteurs corrélés avec des variations de l'âge de la puberté, essentiellement chez les filles. Les filles vivant dans des milieux dits « privilégiés » au sein de pays en voie de développement (Asie, Afrique, Amérique du sud) ont un âge moyen de la ménarche comparable à celui des filles des pays occidentaux du pourtour méditerranéen mais différent de celui des filles vivant dans les mêmes pays dans des conditions moins privilégiées. Ceci indique bien l'influence des conditions socioéconomiques. Une relation entre le poids corporel et l'âge de survenue de la puberté a été suggérée par différentes études. Les filles qui ont une puberté précoce sont plus souvent obèses que les filles qui ont une puberté tardive alors que l'inverse est observé chez les garçons. Un indice de masse corporelle élevé dès 36 mois est associé avec une puberté précoce chez les filles américaines.

Des situations de stress physique et psychologique peuvent entraîner un retard pubertaire et un renversement de la tendance séculaire comme cela a été observé en temps de guerre en Croatie et en Bosnie. Cependant, d'autres situations de stress peuvent à l'inverse induire une puberté précoce (immigration, adoption, attachement parental *insecure*). La différence d'impact des composants de la situation de stress suggère une hétérogénéité de la réponse neuroendocrine à ces différents facteurs.

De nombreuses études se sont intéressées aux relations entre l'exposition fœtale et périnatale à des produits chimiques perturbateurs endocriniens (pesticide DDT) et la puberté précoce. Mais, il est difficile d'isoler les agents chimiques présents dans l'environnement pour connaître leurs effets respectifs sur le système endocrinien. D'autres facteurs évoqués (poids de naissance, conditions de luminosité ou climatiques, difficultés scolaires…) nécessiteraient de nouvelles études.

Au total, l'âge de la puberté est un processus physiologique complexe soumis à tout un spectre de facteurs en intercorrélation.



Facteurs génétiques et environnementaux influençant l'âge de la puberté (d'après Parent et coll., 2003)

Relation entre puberté et obésité

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. 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. Les études ne permettent pas de déterminer si la pré-existence d'un surpoids favorise une puberté précoce, ou si, au contraire, les changements hormonaux accompagnant la puberté sont responsables de l'augmentation de masse adipeuse. En effet, certains travaux suggèrent que la maturation sexuelle serait responsable, *via* une augmentation des stéroïdes sexuels, d'une prise de poids excessive chez les filles ayant une puberté précoce.

Il faut en outre 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. Les quelques études réalisées chez les garçons indiquent que la relation entre maturité précoce et obésité est totalement inversée chez ces derniers par rapport aux filles.

Enfin, la découverte de la leptine, en 1994, a permis d'éclairer d'un jour nouveau les relations entre le tissu adipeux, l'axe hypothalamo-hypophysaire et la puberté. Ainsi, la mise en évidence, en 1998, de patients obèses ayant une déficience congénitale en leptine ou en son récepteur, a permis de démontrer que cette hormone, produite par le tissu adipeux, joue un rôle très important dans la mise en place de la fonction de reproduction. En outre, le traitement à la leptine, pendant 18 mois, d'un jeune homme adulte déficient en leptine et jusque-là impubère, a permis d'induire une puberté complète, démontrant que la leptine joue un rôle permissif très important. Cependant, des enfants obèses traités à la leptine ne font pas de puberté précoce, indiquant que le signal « leptine », n'est pas, par lui-même, suffisant pour déclencher la puberté à un âge pré-pubertaire.

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 (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 la libération d'hormones comme les œstrogènes, qui agiraient directement sur la maturation sexuelle. 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.

Aspects génétiques de la croissance

L'héritabilité (h^2) est une mesure statistique quantitative qui permet d'estimer, pour un trait donné, la contribution de la composante génétique. En d'autres termes, cette donnée définit à un moment donné et sur une population donnée la part respective des gènes et de l'environnement. L'étude d'un trait complexe se heurte généralement précisément à la difficulté d'évaluer son héritabilité. Une autre difficulté est liée à la caractérisation précise du trait (phénotype) étudié ; la définition même du phénotype est en effet sou-

vent incertaine pour de nombreux traits complexes. Quand il s'agit d'un trait quantitatif, les variations éventuelles de la valeur mesurée chez un même individu (ou toute erreur de mesure) contribuent à sous-estimer l'implication des facteurs génétiques.

Cependant, la taille est un des traits complexes dont l'étude soulève le moins de difficultés. Sa mesure est extrêmement facile, fiable et précise ; il s'agit d'une donnée stable sur une longue période de la vie. La mesure de la taille est donc facilement réalisable en routine, avec peu de moyens, sur de grands échantillons de population. À l'échelle de la population, la taille adulte suit une distribution normale, suggérant l'interaction de plusieurs facteurs.

Sur la base de plusieurs observations cliniques, physiologiques et pathologiques, il est bien établi que plusieurs gènes contribuent à déterminer la taille d'un individu. De très nombreux gènes ont en effet été associés à des anomalies de la croissance chez l'homme et il est donc possible que des polymorphismes (variations nucléotidiques) de certains de ces gènes contribuent à la taille des individus à l'échelle de la population. Le rôle des chromosomes sexuels dans le déterminisme de la taille moyenne est essentiel, comme l'attestent le dimorphisme sexuel de la taille au cours du processus de croissance ou la taille anormale de patients présentant des anomalies des gonosomes. L'importance de facteurs génétiques est par ailleurs suggérée par la variabilité de la taille moyenne des individus selon leur origine ethnique.

D'autres types d'étude ont permis de cerner la composante génétique. Selon les études d'adoption menées dans plusieurs pays (États-Unis, Canada, Danemark, Suède, Finlande), les corrélations intrafamiliales sont bien plus fortes entre les enfants et leurs parents biologiques qu'entre les individus adoptés et leur famille d'accueil. Les études de germains dans de nombreuses populations comme par exemple aux États-Unis, en France, au Brésil, en Norvège, suggèrent une forte héritabilité. La première étude rigoureuse de jumeaux a été réalisée en 1959 sur une population de conscrits suédois ; elle a permis d'estimer l'héritabilité de la taille à 0,60. Depuis, d'autres études menées aux États-Unis ou en Finlande ont retrouvé des valeurs plus élevées d'héritabilité (0,80). Par ailleurs, les données récentes d'héritabilité issues des différents criblages du génome réalisés pour identifier des régions génomiques potentiellement importantes dans la détermination de la taille confirment ces travaux (héritabilité de 0,69 à 0,95).

La comparaison de cohortes de jumeaux dans 8 pays (Australie, Danemark, Finlande, Italie, Pays-Bas, Norvège, Suède, Royaume-Uni) a fourni des résultats intéressants sur la variation de la taille moyenne selon les populations. Les valeurs les plus élevées sont observées aux Pays-Bas (184 cm en moyenne pour les hommes et 171 cm en moyenne pour les femmes) et les valeurs les plus basses en Italie (177 cm en moyenne pour les hommes et 163 cm en moyenne pour les femmes). L'évolution séculaire du gain de taille

ayant été similaire dans tous ces pays, il est probable que la différence observée est liée aux facteurs génétiques. Chez les femmes, l'héritabilité apparaît plus faible ; les facteurs environnementaux semblent donc jouer un rôle plus important dans le déterminisme de la taille.

De nombreuses études épidémiologiques ont montré une forte association entre la taille ou le poids de naissance et la taille dans l'enfance, à l'adolescence et à l'âge adulte. Ainsi, une étude menée chez 40 000 hommes jeunes met en évidence une différence moyenne de 7 cm entre des hommes ayant eu un poids de naissance inférieur à 2 500 g et ceux ayant eu un poids de naissance supérieur à 4 500 g. De même, les auteurs observent une différence moyenne proche de 10 cm entre les hommes ayant une taille à la naissance de 48 cm et ceux ayant une taille de 55 cm. Une autre étude menée chez des jumeaux montre que chez les paires de jumeaux dizygotes et monozygotes, le jumeau ayant le poids ou la taille de naissance le plus bas a la plus petite taille à l'âge adulte. Ainsi, un écart du poids de naissance de 1 kg entre deux jumeaux dizygotes est associé à une différence de taille ultérieure de 4,3 cm.

Trois principales approches sont utilisées pour identifier les variants génétiques modulant la taille : le séquençage de gènes candidats, les études d'association et les études de liaison par criblage du génome.

Des centaines de syndromes répertoriés dans le registre OMIM[4] (*Online Mendelian in Man*) sont associés à une très petite taille. Quelques unes de ces maladies sont dues à des mutations d'un seul gène. Ainsi, la majorité des retards de croissance de cause endocrinienne est liée à un déficit de l'hormone de croissance (isolé ou combiné à d'autres déficits d'hormones hypophysaires) ou à un défaut d'action. Les quelques mutations moléculaires identifiées touchent des gènes exprimés le long de l'axe somatotrope (gène codant l'hormone de croissance, son récepteur…) ainsi qu'un nombre grandissant de facteurs de transcription (HESX1, LHX3, LHX4, PROP1, POU1F1, SOX3, SOX2…). D'autres mutations de nombreux gènes impliqués dans la formation osseuse sont responsables d'une dysplasie squelettique retentissant sur la taille. Les principaux gènes en cause sont *FGFR3* et *COL1A1*. Les anomalies du gène *SHOX*, localisé sur le chromosome X, sont probablement plus fréquentes. Elles ont été impliquées chez les sujets présentant un syndrome de Turner mais également chez des patients au diagnostic de petite taille idiopathique.

Bien que les données sur les mutations responsables d'anomalies sévères de la croissance soient encore très fragmentaires, elles sont essentielles pour comprendre la physiopathologie de plusieurs maladies rares, et surtout à l'échelle individuelle, pour assurer une meilleure prise en charge des patients et de leur famille. Mais ces travaux sont aussi essentiels pour guider, à

4. http:/www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

l'échelle d'une population, les études visant à mettre en évidence des variants moléculaires plus communs, aux effets bien moins importants, et pouvant contribuer à la détermination d'un trait complexe comme la taille. Les gènes déjà impliqués dans des maladies monogéniques représentent en effet autant de candidats à analyser pour tenter d'expliquer les variations de la taille dans une population donnée.

La plupart des études d'association reposent précisément sur l'analyse de ces gènes candidats ; des études d'association à l'échelle du génome entier sont cependant de plus en plus envisageables du fait de l'avènement des cartes de polymorphismes ADN à haute densité et des développements technologiques récents qui permettent un génotypage à haut débit.

Les études d'association reposent typiquement sur la comparaison de la fréquence de certains allèles (à un ou plusieurs locus) entre une population de patients et une population témoin. Ces études sont particulièrement intéressantes pour détecter des variants communs aux effets génétiques modestes. Cependant, pour espérer mettre en évidence de tels effets, elles nécessitent de grands échantillons, ce qui est rarement réalisé. Aussi, les résultats de ces études sont rarement répliqués.

Une association a été rapportée entre des variants communs d'une douzaine de gènes et la taille : LH-β (*Luteinizing Hormone-β*) ; COLI A1 (*Collagen I A1*) ; VDR (*Vitamin D Receptor*) ; ESR1 (*Estrogen receptor*) ; DRD2 (*D2 Dopamine Receptor*) ; IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) ; CYP17 (*Cytochrome P450c17α*) ; CYP19 (*Aromatase*) ; chromosome Y ; PTHR1 (*PTH/PTHrP Receptor*) ; GH1 (*Growth Hormone 1*) ; PPARγ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ*). Ces variants ont été recherchés dans des gènes présentant des mutations sévères responsables de syndromes déjà évoqués caractérisés par une petite taille, ainsi que dans d'autres gènes considérés comme de bons candidats. Plusieurs de ces gènes ont été aussi associés à un autre trait complexe, l'âge de la puberté, dont l'héritabilité est également élevée.

Les études de liaison ont été largement utilisées pour identifier de nombreux gènes impliqués dans des maladies de transmission mendélienne. De telles approches restent également intéressantes pour l'analyse d'un trait complexe à forte héritabilité comme la taille. Ce trait a donc fait l'objet de nombreuses études ; en particulier, une équipe a réanalysé les données d'études de liaison par criblage du génome complet de quatre populations d'individus adultes pour lesquelles le génotype et la taille étaient disponibles. Les auteurs ont mis en évidence une liaison impliquant les trois régions chromosomiques suivantes : 7q31.3-36, 12p11.2-q14 et 13q32-33 ; une quatrième région 6q24-25 a donné des résultats proches du seuil de significativité. De manière encourageante, les données concernant les chromosomes 6, 7 et 12 ont été répliquées indépendamment par d'autres équipes. Quatre autres régions (9q22, Xq24, 6p21 et 2q21) ont également été repérées et une relation

d'épistasie a été mise en évidence entre deux de ces locus (6p21 et 2q21) qui influencerait la taille adulte dans l'échantillon testé.

Les études de liaison et d'association sont des approches particulièrement prometteuses pour l'identification et la caractérisation de la composante génétique d'un trait complexe à forte héritabilité comme la taille. Comprendre les fondements génétiques des anomalies de la croissance reste un enjeu essentiel non seulement pour identifier des gènes dont certains variants contribueraient à la variation de la taille à l'échelle des populations, mais surtout pour une meilleure prise en charge des patients et de leur famille.

Aspects génétiques de l'âge de puberté

L'âge normal du début de la puberté est compris dans un intervalle dépendant du sexe (8 à 13 ans chez la fille et 9 à 14 ans chez le garçon). La période de latence entre la naissance et l'initiation de la puberté correspond à l'enfance chez l'espèce humaine ou à la période d'immaturité sexuelle dans le reste du monde animal. Il existe une étroite corrélation entre durée de vie, temps de gestation et âge de la puberté chez les mammifères, ce qui suggère que ces trois repères temporels sont dépendants les uns des autres. L'enfance est une période cruciale durant laquelle survient la maturation neuronale des fonctions supérieures et cognitives. La réactivation de l'axe gonadotrope résulte également d'un processus de maturation neuronale dont la chronologie est certainement déterminée durant la vie fœtale ou à la naissance.

L'analyse du déterminisme génétique de l'âge de la puberté nécessite une méthodologie difficile à mettre en œuvre. La puberté est un processus physiologique dont le déterminisme génétique est certain, bien que l'importance des facteurs de l'environnement dans la reproduction des mammifères soit également reconnue. Le déterminisme génétique de l'âge de la puberté a été démontré dans plusieurs études dont les premières datent de 1929. Une corrélation élevée mère-fille de l'âge de la puberté est décrite dans des études rétrospectives. Néanmoins, ces études soulèvent le problème des analyses d'un événement survenu plusieurs années auparavant et parfois mal défini. Il existe un biais possible sur l'âge si l'événement est daté en fonction de l'année civile de naissance et non en fonction de l'âge réel. Afin de lever l'erreur sur l'appréciation rétrospective, des études longitudinales ont été menées. Elles ont confirmé le fort déterminisme génétique de l'âge de la puberté.

Le deuxième écueil de ces travaux de corrélation est le manque de spécificité de la variable « ménarche » pour déterminer l'âge de la puberté. La ménarche est le témoin d'un processus d'interactions hormonales complexes qui dépendent de la production endogène des hormones stéroïdes sexuelles, de la sensibilité des tissus périphériques à ces hormones mais également de facteurs

« pertubateurs » exogènes ayant une activité de type stéroïde. Cette « pollution » par des composés exogènes est également vraie pour l'appréciation du développement des seins. En plus de ce phénomène, l'obésité qui intervient également sur l'âge de la puberté dans les pays développés est un autre facteur diminuant la fiabilité de l'analyse. Certaines études ont contourné ce problème en assimilant la puberté à une variable dynamique définie par un score qui prend en compte plusieurs paramètres du développement pubertaire. Ces travaux ont confirmé voire augmenté la part des facteurs génétiques dans le déterminisme de l'âge de la puberté. De plus, cette variable dynamique a réhabilité la pertinence de l'analyse rétrospective.

Le troisième point concerne la taille des populations étudiées. Il s'agit de méga-analyses sur plusieurs années demandant un effort financier important qui sont difficiles à mettre en place.

Définir de nouvelles constantes biologiques de l'initiation de la puberté est un besoin urgent pour étudier la part des facteurs génétiques et environnementaux. Les changements somatiques survenant durant la puberté sont le reflet de profondes modifications hormonales. Pour beaucoup d'entre elles, il est difficile de faire la part entre la cause et la conséquence du processus pubertaire. Durant la puberté, il survient un pic de croissance dit « pic de croissance pubertaire » dont les mécanismes sont mal définis. Ce pic n'est pas entièrement dépendant des hormones sexuelles. Il est probablement le reflet de la maturation neuronale de l'axe somatotrope en partie dépendante de celle survenant sur l'axe gonadotrope. Le déterminisme génétique de ces variations biologiques au cours de la puberté a été modélisé dans un nombre assez restreint de travaux. Ce point est important pour mieux définir les variations normales et trouver des marqueurs biologiques des phases initiales de la puberté voire de la phase pré-pubertaire. Ces marqueurs seraient plus faciles à analyser pour les travaux d'épidémiologie et de veille sanitaire.

Il existe également un intérêt diagnostique à développer de nouveaux marqueurs de l'initiation de la puberté. L'analyse du retard pubertaire tente de différencier le retard pubertaire simple, sans retentissement ultérieur sur la fertilité, du déficit gonadotrope définitif responsable d'infertilité définitive. Ce point est une cause fréquente de consultations dans les services d'endocrinologie pédiatrique. Pour un enfant présentant un retard pubertaire isolé, il n'existe pas aujourd'hui de marqueur clinique ou biologique prédictif de l'évolution vers une puberté normale. Seule l'analyse de génétique moléculaire permet de conclure lorsqu'une mutation est caractérisée.

L'analyse des modèles monogéniques des maladies de l'initiation de la puberté constitue une stratégie pour mieux comprendre la physiologie de la puberté. La puberté dépend de la réactivation de l'axe gonadotrope vers l'âge de 7-8 ans. L'absence de réactivation de l'axe gonadotrope est responsable d'un retard pubertaire voire d'une absence complète de puberté et par conséquent d'une infertilité à l'âge adulte. À l'inverse, une activation accélérée

est responsable de puberté précoce. Le retard pubertaire est souvent syndromique mais des formes isolées sont également décrites. Ces dernières représentent une importante source d'informations pour mieux comprendre le rôle des protéines connues ou en définir de nouvelles jouant un rôle majeur dans l'initiation de la puberté. Ces travaux sur la génétique du retard pubertaire isolé n'expliquent pas les formes sporadiques pourtant majoritaires.

La puberté précoce centrale isolée est une pathologie complexe dont l'origine génétique demande à être modélisée précisément. Plusieurs arguments suggèrent un modèle génétique multifactoriel. La description des facteurs favorisant la puberté précoce est absolument capitale pour mieux comprendre les mécanismes physiologiques et physiopathologiques de la puberté.

La génétique peut apporter des éléments concernant les conséquences à long terme des maladies de l'initiation de la puberté. En effet, l'axe gonadotrope est l'élément clé de la reproduction. L'analyse des mécanismes de l'initiation de la puberté permet de décrire de nouveaux systèmes hormonaux également importants chez l'adulte. Or, plusieurs cancers dépendent directement des hormones sexuelles. Il semble exister une corrélation entre cancer du sein et âge de la puberté. Ce point soulève plusieurs questions en santé publique. La baisse séculaire de l'âge de la puberté pourrait-elle expliquer en partie l'augmentation de la prévalence du cancer du sein dans les pays développés ? Existe-t-il un lien entre les facteurs génétiques prédisposant à une puberté avancée et ceux favorisant la survenue d'un cancer dépendant des hormones sexuelles ? De nouveau, la problématique est centrée sur la description de nouveaux marqueurs génétiques ou biologiques de l'initiation de la puberté.

Aspects neuroendocriniens de la puberté et de la croissance et rôle de la leptine

Il est maintenant établi que l'initiation de la puberté est déterminée par des événements qui prennent place dans le cerveau et que la présence des gonades n'est pas requise pour ce processus. Cette activation qui s'opère au niveau central conduit à une augmentation synchronisée de la sécrétion pulsatile de gonadolibérine ou GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) par une poignée de neurones spécialisés localisés dans l'hypothalamus. La sécrétion de GnRH stimule la synthèse et la libération d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH). Ces hormones sont alors libérées dans la circulation générale et atteignent les gonades pour y réguler leur développement et la sécrétion des stéroïdes gonadiques. En retour, ces hormones stéroïdes promeuvent la croissance des organes sexuels secondaires et entraînent l'apparition de dimorphismes sexuels (tels que la distribution des graisses, la masse musculaire, le développement de la poitrine, le ton de la voix).

Chez la femme, les premiers signes hormonaux de la puberté sont détectés à l'âge de 8-10 ans et se traduisent par l'apparition d'un rythme circadien de sécrétion de gonadotropines (avec des taux de LH plus élevés pendant le sommeil). La première menstruation survient en moyenne à l'âge de 12 ans, et la première ovulation a lieu 6 à 12 mois plus tard.

Il est de plus en plus évident que l'élément déclencheur de la puberté ne réside pas dans la propriété intrinsèque des neurones à GnRH à sécréter leur neurohormone de manière épisodique, mais résulte plutôt du développement postnatal du cerveau qui conduit à la maturation des réseaux de neurones et de cellules gliales (cellules non-neuronales du système nerveux, tels que les astrocytes) qui leur sont fonctionnellement associées. Il est connu depuis de nombreuses années que les neurones à GnRH reçoivent des informations émanant d'autres neurones par l'intermédiaire de contacts synaptiques. La modification de la nature de ces signaux « extérieurs », telle que la perte des influx trans-synaptiques inhibiteurs sur les neurones à GnRH pourrait constituer l'élément déclencheur de l'augmentation de la sécrétion de GnRH nécessaire à la survenue de la puberté. Ce « frein central » de la puberté s'exerce pleinement pendant la période juvénile du développement postnatal, empêchant une augmentation prématurée de la sécrétion de GnRH. Une vue alternative, mais non exclusive, propose que l'activation pubertaire de la sécrétion de GnRH soit plutôt provoquée par une augmentation des influx excitateurs qui sont principalement véhiculés par les neurones utilisant l'acide aminé glutamate comme neurotransmetteur. Des études récentes montrent qu'en plus de ce contrôle neuronal, les cellules gliales et les facteurs de croissance qu'elles produisent jouent un rôle fondamental dans ce processus facilitateur par lequel l'hypothalamus contrôle la sécrétion de GnRH pendant le développement sexuel.

Existe-t-il des voies de communication capables de coordonner les influx neuronaux et gliaux facilitant la sécrétion de GnRH lors de l'initiation de la puberté ? Des études récentes démontrent que les acides aminés excitateurs tels que le glutamate pourraient être impliqués dans ce processus. Ainsi, la communication entre les astrocytes et les réseaux neuronaux qui utilisent les acides aminés excitateurs comme mode de signalisation pourrait représenter un mécanisme fondamental utilisé par le cerveau neuroendocrine pour contrôler l'apparition de la puberté. L'identification de nouvelles molécules impliquées dans la régulation de la communication entre neurones et cellules gliales pendant la période du développement postnatal conduisant à la puberté d'une part, et l'identification de gènes contrôlant l'horloge pubertaire d'autre part, seront un sujet majeur d'investigations dans les années à venir.

Des travaux récents suggèrent le rôle de la leptine dans la croissance et dans la survenue de la puberté. Les premières observations montrant que des restrictions alimentaires retardent l'apparition de la puberté ou altèrent la fonction de reproduction adulte ont conduit à émettre l'hypothèse que les individus devaient atteindre une masse corporelle critique et/ou acquérir

une certaine quantité de masse adipeuse pour permettre la survenue de la puberté. D'un point de vue biologique, la puberté représente une période de la vie où croissance rapide et maturation sexuelle sont associées. Ces deux processus sont très certainement régulés par des facteurs métaboliques périphériques qui renseignent l'organisme sur la taille du corps et son contenu en cellules adipeuses. Même si, comme il a été mentionné précédemment, le signal initiateur de puberté reste inconnu, l'enchaînement séquentiel de changements hormonaux majeurs impliquant différents systèmes, tels que la leptine et l'activation des axes gonadotrope (impliqué dans la puberté) et somatotrope (impliqué dans la croissance) pourrait en être à l'origine.

Différentes études réalisées sur l'animal ont permis d'éclaircir cette séquence complexe d'événements hormonaux. Par exemple, l'administration de leptine restaure les déficits de la fonction de reproduction chez les souris génétiquement déficientes en leptine (ob/ob : souris obèses et infertiles) et accélère la maturation sexuelle et la survenue de la puberté chez les souris sauvages.

Chez l'homme, les taux de leptine circulante augmentent progressivement au fur et à mesure que la maturation pubertaire progresse, avec toutefois un clair dimorphisme entre garçons et filles. Il est intéressant de noter qu'il existe chez les filles une corrélation entre la mise en place de la ménarche et les taux de leptine sériques : une concentration seuil de leptine est nécessaire pour la survenue de la ménarche chez les filles. Ainsi, une déficience en leptine pourrait être la cause primaire du retard pubertaire et de la survenue de la ménarche chez les enfants en sous-nutrition. Les quelques cas de patients présentant une déficience ou une résistance à la leptine, liées à une mutation du gène de la leptine ou de son récepteur, montrent que cette hormone est indispensable au bon déroulement du processus pubertaire. En effet, les patientes atteintes de ce déficit présentent une aménorrhée primaire et aucun développement pubertaire, alors que les garçons souffrent d'un hypogonadisme hypothalamique. Cependant, d'autres travaux suggèrent que la leptine aurait un rôle « permissif » plutôt que « déclencheur » sur le processus de maturation sexuelle. La leptine jouerait donc un rôle critique au cours du développement postnatal sur la survenue de la puberté en permettant non seulement la maturation des projections métaboliques, mais aussi de celles qui sont impliquées dans le contrôle de la fonction de reproduction. L'ensemble de ces travaux suggère aussi que toute perturbation dans la survenue du pic de leptine néonatal pourrait altérer l'établissement des circuits hypothalamiques régulant la prise alimentaire et la fonction de reproduction.

Influence des stress précoces sur la puberté et la croissance

La capacité d'un organisme à s'adapter à son environnement est d'une importance vitale et les altérations de cette capacité de l'organisme à répon-

dre à des agents stressants, comme par exemple des réponses inadéquates, excessives ou prolongées, peut conduire à « une charge allostatique » (coût infligé à l'organisme pour le maintien de la stabilité) et au développement de pathologies. Bien que beaucoup de personnes qui vivent des événements stressants ne développent pas de pathologies, le stress semble être un facteur déclencheur chez ceux qui ont une vulnérabilité particulière, déterminée par des facteurs génétiques ou des expériences précoces.

Le rôle des événements adverses sur le circuit neuroendocrinien des réponses adaptatives au stress et ses conséquences à long terme sur les principaux axes endocriniens impliqués dans la croissance et le développement pubertaire des individus ont fait l'objet de travaux.

L'hyperactivation chronique de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA ou HHS, axe du stress) peut être déterminée par de nombreux facteurs génétiques et environnementaux. La période périnatale, la petite enfance, l'enfance et l'adolescence sont des périodes d'accroissement de la plasticité du système lié au stress et sont par conséquent particulièrement sensibles aux stress. Le système hormonal, à des stades précoces de la vie peut avoir un impact structurant et des effets à long terme, souvent pour la vie entière de l'individu. Chez l'adulte, une hyper-cortisolémie conduit à la suppression des fonctions reproductives, thyroïdiennes, de croissance et d'immunité.

Afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans les effets à long terme d'expériences précoces et pour pallier les difficultés de la recherche en population humaine dans ce domaine particulier (études longitudinales), différents modèles de stress prénatals chez l'animal ont été développés. Ces travaux montrent que l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien de la descendance est durablement affecté par un stress prénatal, ce qui se traduit par différents phénomènes : une sécrétion prolongée de corticostérone lors de l'exposition à un stress à l'âge adulte ; des effets plus marqués chez la femelle que chez le mâle ; des altérations des rythmes circadiens ; une élévation des taux plasmatiques de noradrénaline indiquant une activation plus grande du système nerveux sympathique.

Les stress prénatals ou les événements périnatals précoces ont une influence non seulement sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien mais aussi sur d'autres facteurs endocriniens comme les hormones sexuelles. En effet, un stress prénatal pendant la période critique de la différenciation hypothalamique a des effets négatifs sur la croissance testiculaire de l'embryon et sur la fonction reproductive future. Le stress prénatal altère le comportement sexuel des mâles en supprimant le pic de production de testostérone lors du développement qui est nécessaire pour la masculinisation du cerveau et des comportements.

Peu de choses sont connues sur l'influence des événements périnatals sur l'axe des facteurs de croissance. La séparation maternelle chez les rats aug-

mente l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien chez les petits et induit une hyposécrétion de l'hormone de croissance. L'administration de facteurs de libération de l'hormone de croissance annule la suppression de la sécrétion de l'hormone de croissance induite par la séparation maternelle chez les petits rats.

Le développement de nouveaux modèles animaux d'altération de la croissance et de la différenciation sexuelle par des manipulations de l'environnement précoce ou des modifications génétiques devrait permettre de tester différentes hypothèses concernant la régulation de ces fonctions physiologiques importantes. Cette stratégie aidera à clarifier la question des différences individuelles par rapport à l'impact du stress sur la croissance et la reproduction et à élucider les mécanismes qui lient le système du stress aux altérations de la croissance et de la reproduction. Une voie importante pour de futures recherches est de déterminer les mécanismes par lesquels le stress précoce exerce un effet à long terme.

Recommandations

Différents travaux ont montré une évolution séculaire avec une croissance et un développement plus rapides, des tailles moyennes plus élevées et une maturation plus précoce. La majeure partie de cette évolution séculaire de la taille adulte est atteinte dès l'âge de 2 ans. L'accélération de la croissance implique un raccourcissement de la période totale de croissance. Ainsi, de nos jours, l'âge du pic de croissance pubertaire est plus précoce et la taille adulte est atteinte plus tôt.

Une meilleure compréhension des liens entre l'initiation de la puberté, les facteurs d'environnement et la survenue de maladies touchant la croissance et/ou la maturation sexuelle passe nécessairement par la mise en place d'études épidémiologiques longitudinales à grande échelle comprenant une approche clinique, biologique et génétique.

Le développement de nouveaux modèles d'étude des anomalies de la croissance et de la différenciation sexuelle (en particulier modèles animaux génétiquement modifiés et/ou exposés à divers facteurs d'environnements à différents stades du développement) devrait permettre de tester plusieurs hypothèses concernant la régulation de ces fonctions physiologiques importantes.

La recherche française manque de projets coordonnés sur la croissance, la puberté, la nutrition et leurs relations. Pourtant, ces travaux en réseau permettraient des avancées dans la connaissance des mécanismes impliqués dans ces processus physiologiques et pathologiques et pourraient avoir des retombées importantes en santé publique. De telles thématiques pourraient par exemple s'inscrire dans un programme de l'ANR intitulé « Le développement postnatal : déterminants génétiques et environnementaux » et intégrer les recommandations de recherche énoncées ci-dessous.

Développer une étude en population française sur la taille et le poids

La France ne possède pas de références récentes concernant des données transversales ou longitudinales représentatives de la population. Il est pourtant généralement admis que des changements observés au niveau de la croissance et du développement sont de bons indicateurs des conditions de vie d'une société, et en particulier de la situation nutritionnelle et sanitaire d'une population. Suivre les paramètres de croissance en fonction du temps permet de traduire les conditions de santé d'une population tout en révélant

les inégalités de santé au sein d'une même population. Des mesures régulières du statut de croissance d'une population restent donc importantes puisqu'elles représentent un outil sensible en santé publique.

Le groupe d'experts recommande de développer cet outil en France au moins en termes de taille et de poids, tout en tenant compte des variations géographiques et de l'origine des familles.

Deux types d'études s'imposent : une étude transversale permettant d'établir les références manquantes en France ; une étude longitudinale pouvant affiner ces références qui peuvent être couplées à des données biologiques, physiologiques et génétiques, ainsi qu'à de nouveaux marqueurs à déterminer.

Rechercher des marqueurs biologiques des phases précoces de la puberté

Les indicateurs de l'initiation normale de la puberté sont encore aujourd'hui mal définis. Cette situation est préjudiciable à la prise en charge des anomalies de la puberté. Le groupe d'experts préconise une recherche de marqueurs biologiques qui seront des indicateurs fiables de l'initiation de la puberté pour chacun des deux sexes. Ces indicateurs pourront être utiles dans le cadre d'études épidémiologiques pour rechercher des interactions entre croissance, puberté et environnement. Ils pourront également être utiles dans la prise en charge des patients concernés par un trouble pubertaire.

Développer des études sur la dynamique de la puberté et ses conséquences

Des travaux prenant en compte la dynamique pubertaire seraient l'occasion de définir un score et qui, si possible, serait facile à utiliser en pratique de ville.

Le groupe d'experts recommande de mettre en place une étude sur l'évolution de l'âge de la puberté en France en relation avec des modifications de l'environnement (nutrition, exposition aux perturbateurs endocriniens, modes de vie…). Un effort important doit être fait pour évaluer les possibles perturbateurs endocriniens. Le groupe d'experts recommande d'étudier spécifiquement le lien entre les perturbateurs endocriniens, l'âge de la puberté et la survenue de cancers hormono-dépendants.

L'augmentation de la prévalence de l'obésité dans les pays occidentaux et l'avancée en âge de la puberté soulèvent l'interrogation du lien entre ces deux phénomènes. En effet, malgré une relation mise en évidence entre surcharge adipeuse et précocité de la puberté chez la femme, la causalité et le sens de cette relation restent à démontrer. Chez l'homme, cette question

reste posée. Il faut rappeler que cette difficulté est liée à l'absence de marqueurs fiables de l'initiation de la puberté. Le groupe d'experts recommande de poursuivre les recherches dans ce domaine (en particulier à l'aide de modèles animaux judicieusement choisis).

Améliorer les connaissances sur la génétique de l'initiation de la puberté

La puberté est un processus physiologique. Très peu de gènes contribuant à l'initiation de la puberté ont été identifiés aujourd'hui. L'analyse du déterminisme génétique de l'âge de la puberté nécessite une méthodologie difficile à mettre en œuvre. Travailler sur la puberté revient à augmenter les connaissances sur les mécanismes de régulation de la reproduction à l'âge adulte.

Le groupe d'experts recommande d'envisager un travail de grande ampleur permettant de modéliser le déterminisme génétique de l'âge de la puberté et d'identifier les facteurs génétiques impliqués. Ces études pourraient apporter des éléments d'informations sur le lien entre l'âge de la puberté, les facteurs de l'environnement et les cancers hormono-dépendants. Ces travaux pourraient également être sources de nouvelles pistes thérapeutiques.

Améliorer les connaissances sur la génétique des anomalies de la croissance

Les connaissances sur la génétique d'un trait complexe tel que la croissance des individus (taille) sont encore très fragmentaires, alors que différentes études, dont celles menées chez les jumeaux, démontrent bien l'importance des facteurs génétiques. Les interactions entre facteurs environnementaux et facteurs génétiques mériteraient d'être étayées. Par ailleurs, les liens entre la dynamique de la croissance et le cancer sont encore peu étudiés.

Le groupe d'experts recommande de poursuivre les études visant à identifier des gènes clés intervenant dans les maladies de la croissance. Comme cela a déjà été montré, l'identification de ces gènes peut avoir d'importantes implications cliniques (non seulement sur le plan du diagnostic, mais aussi en termes pronostique et thérapeutique). Cependant, du fait des connaissances actuelles, peu de patients sont directement concernés par ces progrès qui, par ailleurs, contribuent à améliorer la compréhension de la physiologie de la croissance. En parallèle, compte tenu des implications diagnostiques et thérapeutiques, il est important d'encourager les recherches visant à identifier de nouveaux marqueurs de la secrétion d'hormone de croissance (GH). La pertinence des nombreux tests utilisés tant en France qu'à l'étranger, reposant essentiellement sur l'évaluation des taux circulants de GH sous diverses stimulations pharmacologiques, est en effet très discutable.

Améliorer les connaissances sur la maturation neuroendocrinienne postnatale

L'activation des axes gonadotrope (impliqué dans la puberté) et somatotrope (impliqué dans la croissance) après la naissance résulte d'un processus mal connu de maturation neuroendocrinienne. Ces mécanismes semblent très dépendants de l'environnement postnatal. Par exemple, l'importance de l'environnement nutritionnel est souligné par des travaux montrant que la leptine, lors d'une fenêtre temporelle critique, possède une fonction organisatrice au niveau central. Les effets de l'environnement postnatal mériteraient d'être étudiés tant d'un point de vue expérimental qu'épidémiologique en utilisant des marqueurs adaptés.

Le rôle des événements adverses sur le circuit neuroendocrinien des réponses adaptatives au stress et ses conséquences à long terme sur les principaux axes endocriniens impliqués dans la croissance et le développement pubertaire des individus a fait l'objet de travaux. L'hyperactivation chronique de l'axe hypothalamo-hypophyso-surennalien peut être déterminée par de nombreux facteurs génétiques et environnementaux. La période périnatale, la petite enfance, l'enfance et l'adolescence sont des périodes d'accroissement de la plasticité du système lié au stress et sont par conséquent particulièrement sensibles aux stress. Le système hormonal, à des stades précoces de la vie, peut avoir un impact structurant et des effets à long terme souvent pour la vie entière de l'individu. Chez l'adulte, une hyper-cortisolémie conduit à la suppression des fonctions reproductives, thyroïdiennes, de croissance et d'immunité. L'effet du stress sur la neurogénèse peut également être étudié dans les études expérimentales.

Communication

Relations entre les habitudes alimentaires et la croissance des enfants dans les populations migrantes

L'action conjuguée d'un certain nombre de facteurs environnementaux (pouvoir d'achat de la famille, dimension de la famille, conditions sanitaires, milieu pathogène et accès aux soins médicaux, soins apportés à l'enfant et ambiance psycho-affective, qualité du régime alimentaire, habitudes liées à l'origine géographique et aux traditions familiales) est susceptible d'avoir une influence sur la croissance des enfants et des adolescents. L'immigration envisagée sous ses aspects anthropobiologiques est un domaine encore peu exploré. Les travaux portant sur la croissance des enfants des migrants, sur leur alimentation et leur santé, sont rares, mais indispensables car à l'heure où les médias commencent à parler « d'épidémie » d'obésité et où l'on déclare que 15 % des enfants d'une classe d'âge sont en surpoids, les différentes communautés sont touchées inégalement par le phénomène (tableau I).

Tableau I : Fréquences d'enfants en surpoids (indice P/T^2>90e percentile des références en vigueur) selon l'origine de leurs parents

Origine géographique des parents	Fréquence d'enfants en surpoids (%)
Vietnam	4
Chine	27
Maghreb	23
Afrique subsaharienne	9

Alimentation exclusivement lactée des premiers mois

Dans les pays industrialisés, l'allaitement maternel résulte désormais plus d'un choix de la mère que d'une tradition et il existe une grande disparité de comportements, qui auront des conséquences sur la croissance et la santé des enfants. En effet, si globalement en France, 60 % des mères nourrissent leur

enfant au sein au moins durant leur séjour à la maternité, cette pratique varie en fonction de l'origine géographique de la mère (tableau II).

Tableau II : Fréquence d'enfants nourris au sein à la naissance, durée moyenne de l'allaitement maternel en France et dans le pays d'origine

Origine des parents	Allaitement maternel à la naissance (%)	Durée allaitement maternel en France	Durée allaitement maternel au pays
France	51	3 mois	-
Vietnam	8	1 mois	9 mois
Chine	1	1 semaine	14 mois
Maghreb	79	3 mois	4 mois
Afrique subsaharienne	89	6 mois	18-24 mois

Les mères asiatiques allaitent peu leur nourrisson lorsqu'elles vivent en France, ce changement comportemental est retrouvé en Europe et aux États-Unis. Elles pensent que le lait de vache est plus nutritif. Les mères maghrébines ou africaines qui n'allaitent pas sont plus rares et avancent plutôt une raison médicale ou une lactation insuffisante. La durée de l'allaitement maternel exclusif tend à diminuer par rapport au pays d'origine. Ce phénomène est particulièrement évident chez les Asiatiques qui ont allaité les frères et sœurs aînés nés au pays pendant plusieurs mois. Or, de nombreuses analyses médicales avancent que le lait humain aurait un effet préventif sur le surpoids et l'obésité, ainsi que sur les maladies respiratoires et les maladies cardiovasculaires durant l'enfance.

Alimentation diversifiée de l'enfant d'origine maghrébine

Chez l'enfant d'origine maghrébine, le rebond d'adiposité (qui apparaît normalement vers 6 ans et considéré comme prédictif d'un surpoids persistant à l'âge adulte lorsqu'il survient avant 6 ans) apparaît vers 4 ans dans 45 % des cas. Parmi les parents de ces enfants, on observe une fréquence de diabète de type II de 9 % : elle est de 4,5 % dans la population de plus de 20 ans dans les pays du Maghreb, ce qui est déjà un chiffre en augmentation, et une prévision de 6,4 % de la population est annoncée pour 2025.

L'alimentation diversifiée est caractérisée par la fréquence élevée d'enfants de moins de 7 ans prenant une collation en milieu de matinée (lait et biscuits) et une forte consommation de produits à base de glucides simples (tableau III). Il faut remarquer, d'autre part, que 31 % des enfants qui mangent quotidiennement des confiseries se situent tous dans le groupe des buveurs de sodas.

Tableau III : Caractéristiques de l'alimentation diversifiée chez l'enfant franco-maghrébin

Consommation quotidienne	Fréquences (%)
Collation	81
Sodas	58
Confiseries	31
Viande-poisson	100
Produits laitiers (2/jour ; 59 %>4)	100
Fruits et légumes	100

Les apports énergétiques moyens estimés pour la tranche d'âge 4-6 ans, comparés aux apports nutritionnels conseillés (ANC) pour la population française[5] ne sont pas statistiquement différents (tableau IV).

Tableau IV : Apports nutritionnels moyens estimés pour l'enfant d'origine maghrébine âgé de 4-6 ans, vivant en France

	Apports estimés	Apports conseillés
Énergie (Kcal)	1 812 (200)	1610 ns
Protéines (%)	14 (2)	12-14 ns
Glucides (%)	61 (7) Simples : 54 % Complexes : 46 %	50-55 (p<0,04)
Lipides (%)	25 (6)	30-35 (p<0,04)

ns : différence non significative, p<0,04 : différence significative au seuil de 4 %, entre parenthèses : écart-type

Les apports glucidiques représentent 61 % des apports énergétiques quotidiens, moyennes significativement supérieures aux valeurs recommandées. Une répartition précise entre glucides complexes et glucides simples est difficile à argumenter scientifiquement, mais il est généralement conseillé de limiter les sucres et les produits sucrés à 10 % de l'apport glucidique, la grande majorité des apports énergétiques devant provenir des glucides complexes. Or ici, la consommation de glucides est supérieure aux apports conseillés, et le rapport sucres rapides (54 %) sucres lents (46 %) est déséquilibré.

5. Apports nutritionnels conseillés (ANC) pour la population française en 2001

Alimentation diversifiée de l'enfant d'origine chinoise

L'allaitement artificiel (99 % des cas), responsable d'un développement pondéral plus rapide, dénote un changement de comportement radical par rapport au pays d'origine. Soixante quinze pour cent des enfants (tableau V) ne prennent que trois repas par jour ; ils ne prennent pas de goûter, qui devrait permettre de mieux équilibrer la répartition des repas de la journée et être l'occasion de consommer un produit laitier. Or, 72 % des enfants ne consomment qu'un produit laitier par jour ; 8 % n'en consomment plus du tout après la diversification. En Chine, on considère que le lait est un fortifiant dont n'ont besoin que les nourrissons et les personnes malades. Il en résulte des apports en calcium significativement inférieurs aux recommandations. De plus, 33 % ne consomment pas de fruits, et ont des apports en vitamine C insuffisants. En revanche, 84 % boivent systématiquement des sodas, de l'ordre de plusieurs verres par jour. On observe (tableau VI), là encore, une mauvaise répartition des glucides avec 30 % de sucres simples *versus* 70 % de glucides complexes.

Tableau V : Caractéristiques de l'alimentation diversifiée chez l'enfant franco-chinois

Consommation quotidienne	Fréquences (%)
3 repas	75
> 2 produits laitiers (8 % : 0)	28
Fruits frais	67
Viande-poisson	100
Sodas	84

Tableau VI : Apports nutritionnels moyens estimés pour l'enfant d'origine chinoise âgé de 4-6 ans, vivant en France

	Apports estimés	Apports conseillés
Énergie (Kcal)	1 307 (229)	1 610 ns
Protides (%)	18 (2)	12-14 ns
Glucides (%)	58 (6) Simples : 30 % Complexes : 70 %	50-55 (p<0,04)
Lipides (%)	25 (6)	30-35 (p<0,04)

ns : différence non significative, p<0,04 : différence significative au seuil de 4 %, entre parenthèses : écart-type

Alimentation diversifiée de l'enfant d'origine subsaharienne

Trente six pour cent des enfants de moins de 6 ans de la cohorte étudiée présentent une anémie par carence en fer et 20 % ont des caries multiples sur la dentition déciduale.

La carence en fer est actuellement la principale carence en micronutriments. En Afrique, 56 % des enfants de 0 à 4 ans sont touchés par l'anémie, 12 % dans les pays industrialisés où la prévalence de l'anémie est 3 fois plus importante chez les enfants des familles issues de l'immigration subsaharienne.

L'alimentation des enfants est caractérisée par une faible consommation de viande (60 % des recommandations pour la tranche d'âge, et donc des apports en fer inférieurs aux ANC), de légumes (apports en b-carotène<ANC). En revanche, l'alimentation est très abondante en produits laitiers (bonne couverture en calcium) et excessive en glucides simples (sucres et sirops ajoutés dans les biberons ou les verres). La faible ingestion de fer héminique (peu de viande) et la forte ingestion de calcium (beaucoup de lait) pourraient être à l'origine de la carence en fer et de l'anémie ferriprive chez ces enfants (tableau VII).

Tableau VII : Caractéristiques de l'alimentation diversifiée chez l'enfant franco-africain

Consommation quotidienne	Fréquences (%)
Viande (quantité < ANC)	100
Légumes (quantité < ANC)	100
Fruits frais	96
Produits laitiers	100
Sodas-sucres-sirops	83

Depuis 25 ans, la prévalence carieuse a chuté de 50 % dans tous les pays de l'Europe occidentale, grâce en particulier aux campagnes de prévention en faveur d'une prise régulière de fluor par voie orale chez le tout-petit, puis du dentifrice fluoré à partir de 3-4 ans, et à une limitation des sucres rapides. Mais 20 % des enfants d'origine subsaharienne présentent des caries multiples de la dentition lactéale. On sait que les caries sont associées à la nutrition. Or, non seulement les très jeunes enfants consomment précocement des sucres rapides, mais encore ont-ils l'habitude de garder en permanence un biberon de lait sucré dans la bouche. Le rôle de l'alimentation dans le processus cariogène pourrait être lié non seulement au type d'aliment mais encore aux comportements individuels.

Il est intéressant de remarquer qu'aucune différence n'a été observée entre la consommation alimentaire quotidienne des filles et des garçons de moins de

7 ans, quelle que soit l'origine des familles, dans une période où les parents (et la mère en particulier) sont entièrement responsables de la gestion des repas. Il semble que la différenciation sexuelle des comportements apparaisse plus tard, lorsque le jeune commence à régir seul une partie de sa consommation.

En conclusion, on peut dire que l'immigration ne s'accompagne pas des mêmes effets dans toutes les sociétés. Du point de vue comportemental, le fait migratoire se traduit généralement par un compromis entre la persistance d'habitudes traditionnelles et l'adoption de nouvelles habitudes, le plus souvent jugées comme étant bénéfiques pour la santé des enfants. Les conséquences positives sont l'absence de malnutrition protéino-énergétique et de retards de croissance liés à l'insuffisance d'apports énergétiques. Mais les conséquences jugées négatives de ces conduites sont les apparitions des pathologies des pays industrialisés (surpoids, caries dentaires précoces…) souvent liées aux excès, qui sont une nouvelle forme de malnutrition.

Françoise Rovillé-Sausse
UMR 5145 Éco-Anthropologie,
Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris

Annexes

ANNEXE 1

Expertise collective Inserm

Éléments de méthode

L'Expertise collective Inserm[6] apporte un éclairage scientifique sur un sujet donné dans le domaine de la santé à partir de l'analyse critique et de la synthèse de la littérature scientifique internationale. Elle est réalisée à la demande d'institutions souhaitant disposer des données récentes issues de la recherche utiles à leurs processus décisionnels en matière de politique publique. L'Expertise collective Inserm doit être considérée comme une étape initiale, nécessaire mais le plus souvent non suffisante, pour aboutir aux prises de décision. Les conclusions apportées par les travaux d'expertise collective contribuent, mais ne peuvent se substituer, au débat des professionnels concernés ou au débat de société si les questions traitées sont particulièrement complexes et sensibles.

L'Expertise collective Inserm peut être complétée, à la demande d'un commanditaire, par une expertise « opérationnelle » qui s'intéresse à l'application des connaissances et recommandations en tenant compte de facteurs contextuels (programmes existants, structures, acteurs, formations…). Ce type d'expertise sollicite la participation d'acteurs de terrain susceptibles de répondre aux aspects de faisabilité, de représentants d'administrations ou institutions chargées de promouvoir les applications dans le domaine concerné, d'experts ayant participé aux expertises, de représentants d'associations de patients. La mise en commun de cultures et d'expériences variées permet une approche complémentaire à l'expertise collective dans un objectif d'opérationnalité. De même, différents travaux (recommandations de bonnes pratiques, audition publique…) conduits sous l'égide de la Haute autorité de santé (HAS) peuvent faire suite à une expertise collective Inserm.

L'expertise collective est une mission de l'Inserm depuis 1994. Une soixantaine d'expertises collectives ont été réalisées dans de nombreux domaines de la santé. L'Institut est garant des conditions dans lesquelles l'expertise est réalisée (exhaustivité des sources documentaires, qualification et indépendance des experts, transparence du processus).

Le Centre d'expertise collective Inserm organise les différentes étapes de l'expertise depuis la phase d'instruction jusqu'aux aspects de communication du rapport avec le concours des services de l'Inserm. L'équipe du Centre

6. Label déposé par l'Inserm

d'expertise collective constituée d'ingénieurs, de chercheurs et d'un secrétariat assure la recherche documentaire, la logistique et l'animation des réunions d'expertise, et contribue à la rédaction scientifique et à l'élaboration des produits de l'expertise. Des échanges réguliers avec d'autres organismes publics (EPST) pratiquant le même type d'expertise collective ont permis de mettre en place des procédures similaires.

Instruction de la demande

La phase d'instruction permet de définir la demande avec le commanditaire, de vérifier qu'il existe bien une littérature scientifique accessible sur la question posée et d'établir un cahier des charges qui précise le cadrage de l'expertise (état des lieux du périmètre et des principales thématiques du sujet), sa durée et son budget à travers une convention signée entre le commanditaire et l'Inserm.

Au cours de cette phase d'instruction sont également organisées par l'Inserm des rencontres avec les associations de patients pour prendre connaissance des questions qu'elles souhaitent voir traitées et des sources de données dont elles disposent. Ces informations seront intégrées au programme scientifique de l'expertise. Pour certains sujets, un échange avec des partenaires industriels s'avère indispensable pour avoir accès à des données complémentaires inaccessibles dans les bases de données.

Mise en place d'un comité de suivi et d'une cellule d'accompagnement de l'expertise

Un comité de suivi constitué de représentants du commanditaire et de l'Inserm est mis en place. Il se réunit plusieurs fois au cours de l'expertise pour suivre la progression du travail des experts, évoquer les difficultés éventuelles rencontrées dans le traitement des questions, veiller au respect du cahier des charges et examiner d'éventuels nouveaux éléments du contexte réglementaire et politique utiles pour le travail en cours. Le comité est également réuni en fin d'expertise pour la présentation des conclusions de l'expertise avant l'établissement de la version finale du rapport.

Pour les expertises traitant de sujets sensibles, une cellule d'accompagnement est également mise en place qui réunit des représentants de la Direction générale de l'Inserm, du conseil scientifique, du comité d'éthique de l'Inserm, du département de la communication, des chercheurs en sciences humaines et sociales et des spécialistes d'histoire des sciences. Cette cellule a pour rôle de repérer au début de l'expertise les problématiques susceptibles d'avoir une forte résonance pour les professionnels concernés et pour la société civile et de suggérer l'audition de professionnels des domaines connexes, de représentants de la société civile et d'associations de patients.

En bref, il s'agit de prendre la mesure de la perception que les différents destinataires pourront avoir de l'expertise. Avant la publication de l'expertise, la cellule d'accompagnement porte une attention particulière à la façon dont la synthèse et les recommandations sont rédigées incluant si nécessaire l'expression de différents points de vue. En aval de l'expertise, la cellule a pour mission de renforcer et d'améliorer la diffusion des résultats de l'expertise en organisant par exemple des colloques ou séminaires avec les professionnels du domaine et les acteurs concernés ou encore des débats publics avec les représentants de la société civile. Ces échanges doivent permettre une meilleure compréhension et une appropriation de la connaissance issue de l'expertise.

Réalisation de la recherche bibliographique

Le cahier des charges, établi avec le commanditaire, est traduit en une liste exhaustive de questions scientifiques correspondant au périmètre de l'expertise avec l'aide de scientifiques référents du domaine appartenant aux instances de l'Inserm. Les questions scientifiques permettent d'identifier les disciplines concernées et de construire une arborescence de mots clés qui servira à une interrogation systématique des bases de données biomédicales internationales. Les articles et documents sélectionnés en fonction de leur pertinence pour répondre aux questions scientifiques constituent la base documentaire qui sera transmise aux experts. Il sera demandé à chacun des membres du groupe de compléter tout au long de l'expertise cette base documentaire.

Des rapports institutionnels (parlementaires, européens, internationaux…), des données statistiques brutes, des publications émanant d'associations et d'autres documents de littérature grise sont également repérés (sans prétention à l'exhaustivité) pour compléter les publications académiques et mis à la disposition des experts. Il leur revient de prendre en compte, ou non, ces sources selon l'intérêt et la qualité des informations qu'ils leur reconnaissent. Enfin, une revue des principaux articles de la presse française est fournie aux experts au cours de l'expertise leur permettant de suivre l'actualité sur le thème et sa traduction sociale.

Constitution du groupe d'experts

Le groupe d'experts est constitué en fonction des compétences scientifiques nécessaires à l'analyse de l'ensemble de la bibliographie recueillie et à la complémentarité des approches. L'Expertise collective Inserm étant définie comme une analyse critique des connaissances académiques disponibles, le choix des experts se fonde sur leurs compétences scientifiques, attestées par leurs publications dans des revues à comité de lecture et la reconnaissance par leurs pairs. La logique de recrutement des experts fondée sur leur compé-

tence scientifique et non leur connaissance du terrain est à souligner, dans la mesure où il s'agit d'une source récurrente de malentendus lors de la publication des expertises.

Les experts sont choisis dans l'ensemble de la communauté scientifique française et internationale. Ils doivent être indépendants du partenaire commanditaire de l'expertise et de groupes de pression reconnus. La composition du groupe d'experts est validée par la Direction générale de l'Inserm.

Plusieurs scientifiques extérieurs au groupe peuvent être sollicités pour apporter ponctuellement leur contribution sur un thème particulier au cours de l'expertise.

Le travail des experts dure de 12 à 18 mois selon le volume de littérature à analyser et la complexité du sujet.

Première réunion du groupe d'experts

Avant la première réunion, les experts reçoivent un document explicatif de leur mission, le programme scientifique (les questions à traiter), le plan de travail, la base bibliographique de l'expertise établie à ce jour ainsi que les articles qui leur sont plus spécifiquement attribués selon leur champ de compétence.

Au cours de la première réunion, le groupe d'experts discute la liste des questions à traiter, la complète ou la modifie. Il examine également la base bibliographique et propose des recherches supplémentaires pour l'enrichir.

Analyse critique de la littérature par les experts

Au cours des réunions, chaque expert est amené à présenter oralement son analyse critique de la littérature sur l'aspect qui lui a été attribué dans son champ de compétence en faisant la part des acquis, incertitudes et controverses du savoir actuel. Les questions, remarques, points de convergence ou de divergence suscités par cette analyse au sein du groupe sont pris en considération dans le chapitre que chacun des experts rédige. Le rapport d'analyse, regroupant ces différents chapitres, reflète ainsi l'état de l'art dans les différentes disciplines concernées par le sujet traité. Les références bibliographiques utilisées par l'expert sont citées au sein et en fin de chapitre.

Synthèse et recommandations

Une synthèse reprend les grandes lignes de l'analyse de la littérature et en dégage les principaux constats et lignes de force. Certaines contributions d'intervenants extérieurs au groupe peuvent être résumées dans la synthèse.

Cette synthèse est plus spécifiquement destinée au commanditaire et aux décideurs dans une perspective d'utilisation des connaissances qui y sont présentées. Son écriture doit donc tenir compte du fait qu'elle sera lue par des non scientifiques.

Dès la publication du rapport, cette synthèse est mise en ligne sur le site Web de l'Inserm. Elle fait l'objet d'une traduction en anglais qui est accessible sur le site du NCBI/NLM (*National Center for Biotechnology Information* de la *National Library of Medecine*) et Sinapse (*Scientific INformAtion for Policy Support in Europe,* site de la Commission Européenne).

À la demande du commanditaire, certaines expertises collectives s'accompagnent de « recommandations ». Deux types de « recommandations » sont formulés par le groupe d'experts. Des « principes d'actions » qui s'appuient sur un référentiel scientifique validé pour définir des actions futures en santé publique (essentiellement en dépistage, prévention et prise en charge) mais qui en aucun cas ne peuvent être considérés comme des recommandations « opérationnelles » dans la mesure où les éléments du contexte économique ou politique n'ont pas été pris en compte dans l'analyse scientifique. Des « axes de recherche » sont également proposés par le groupe d'experts pour combler les lacunes de connaissances scientifiques constatées au cours de l'analyse. Là encore, ces propositions ne peuvent être considérées comme des recherches « prioritaires » sans une mise en perspective qu'il revient aux instances concernées de réaliser.

Lecture critique du rapport et de la synthèse par des grands « lecteurs »

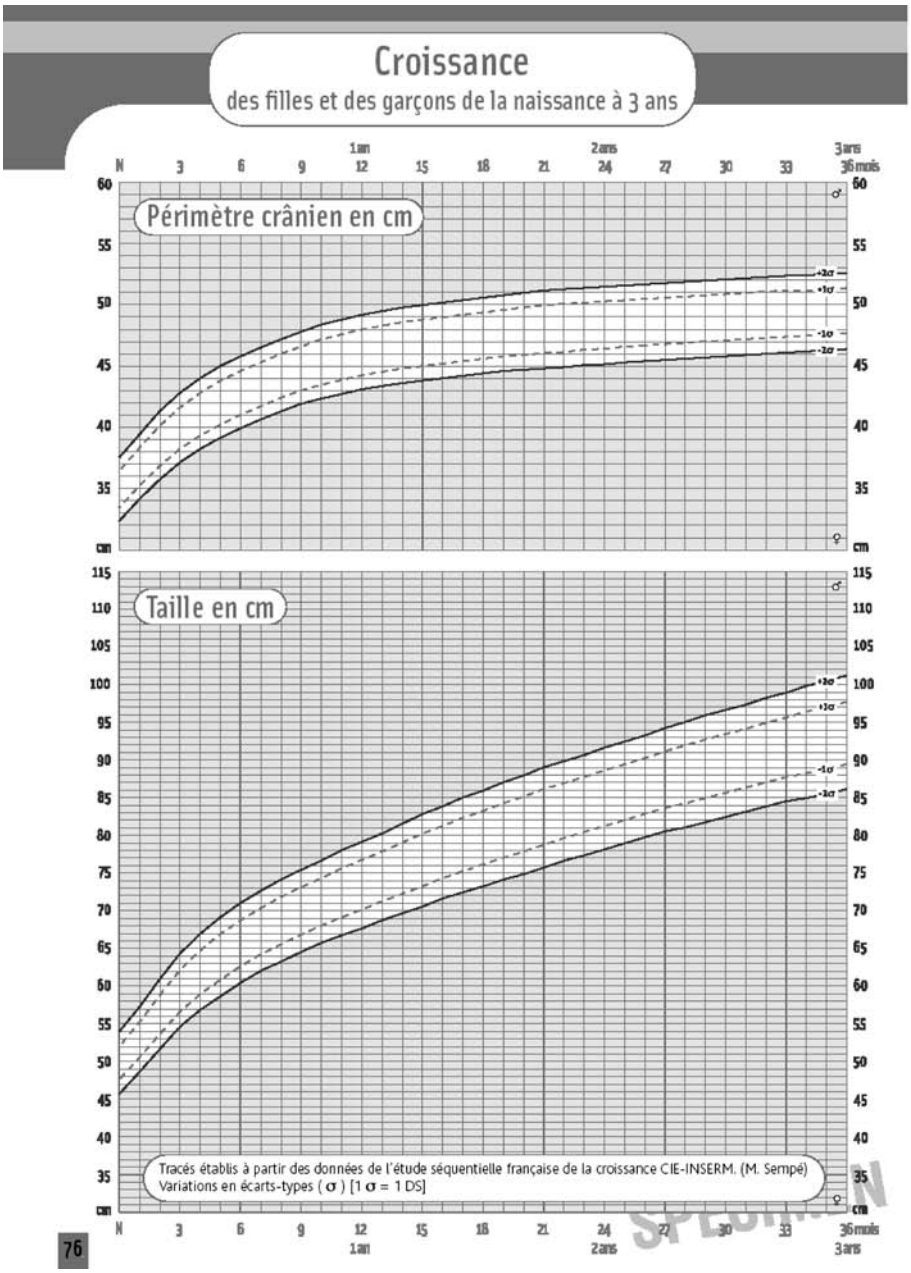
Pour certaines expertises traitant de sujets sensibles, une note de lecture critique est demandée à plusieurs grands « lecteurs » choisis pour leurs compétences scientifiques ou médicales, exerçant des fonctions d'animation ou d'évaluation dans des programmes de recherche français ou européens ou encore participant à des groupes de travail ministériels. De même, le rapport et la synthèse (et recommandations) peuvent être soumis à des personnalités ayant une bonne connaissance du « terrain » et susceptibles d'appréhender les enjeux socioéconomiques et politiques des connaissances (et propositions) qui sont présentées dans l'expertise.

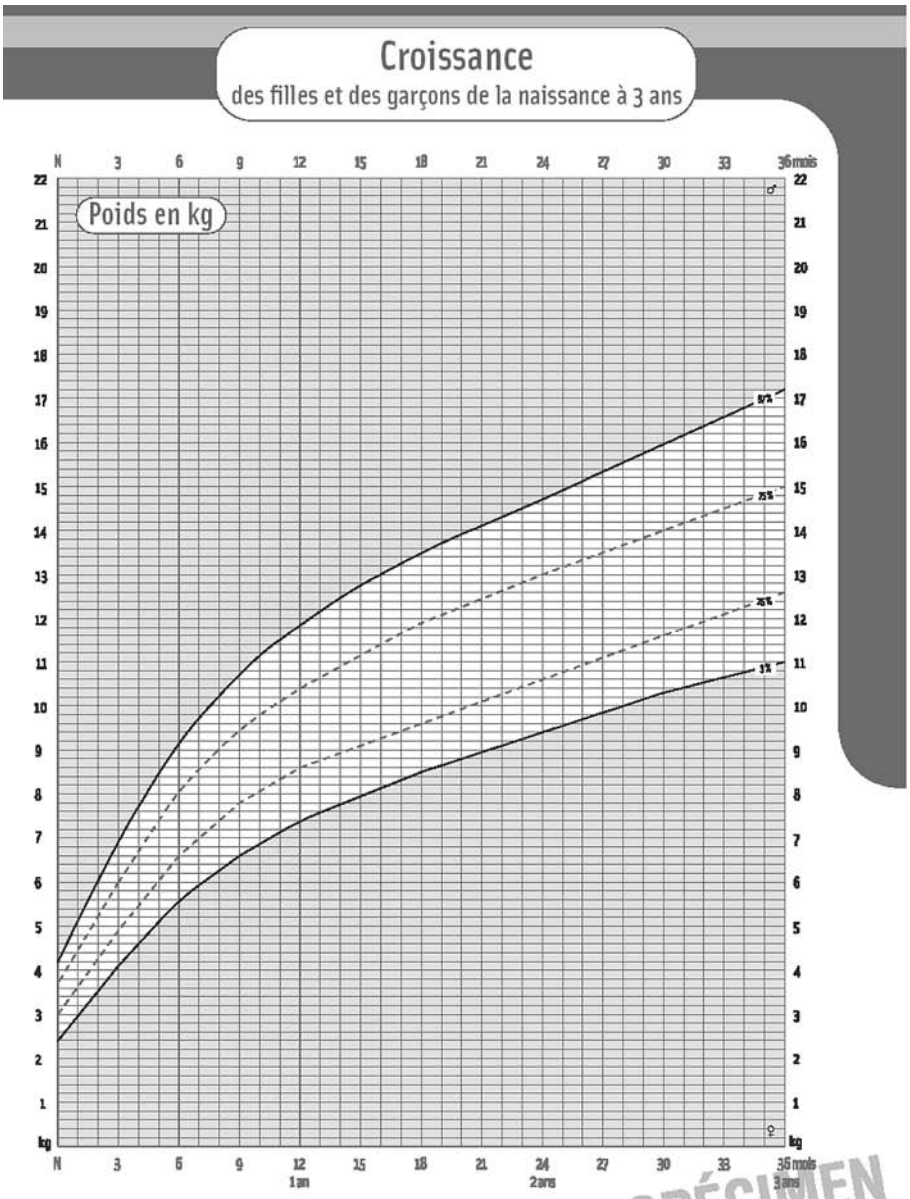
Présentation des conclusions de l'expertise et mise en débat

Un séminaire ouvert à différents milieux concernés par le thème de l'expertise (associations de patients, associations professionnelles, syndicats, institutions…) permet une première mise en débat des conclusions de l'expertise. C'est à partir de cet échange que peut être établie la version finale du document de synthèse intégrant les différents points de vue qui se sont exprimés.

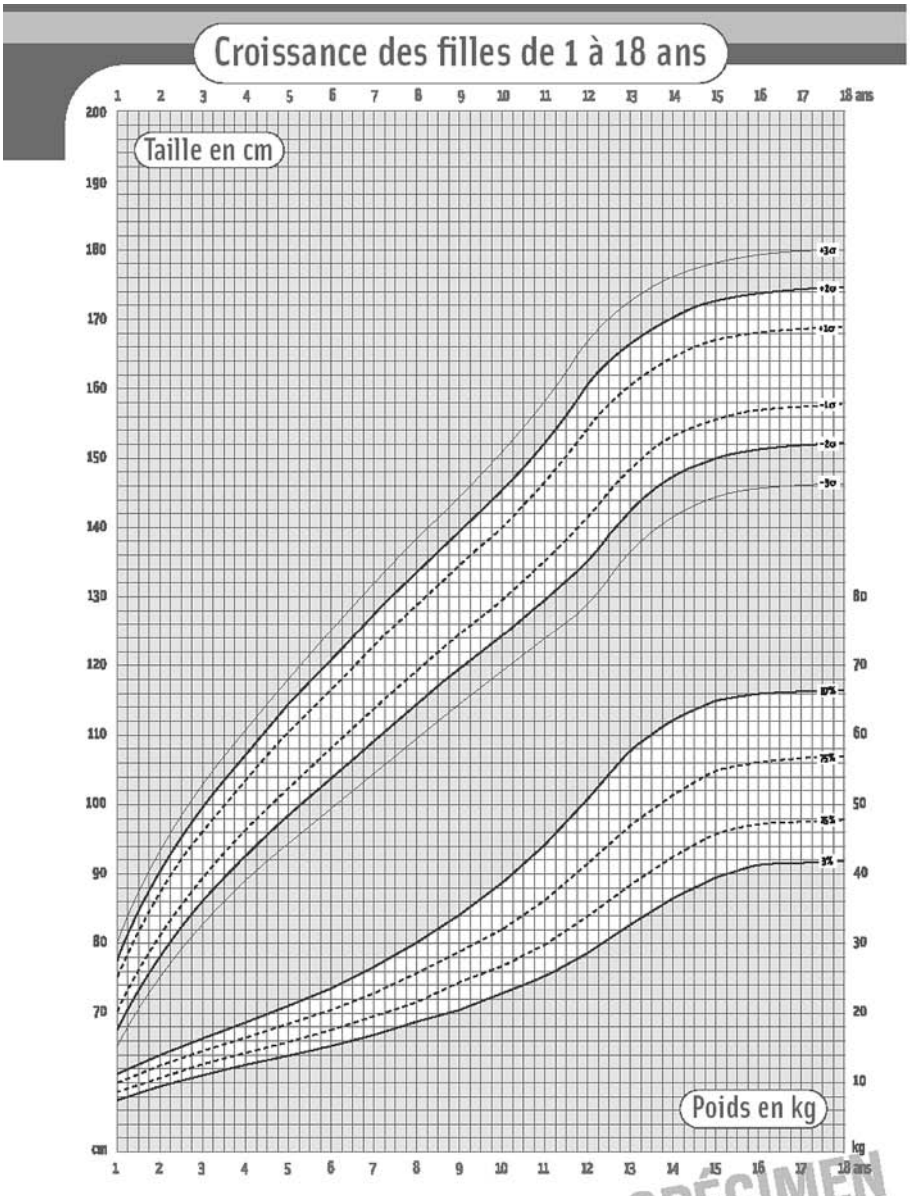
ANNEXE 2

Courbes de croissance du carnet de santé en France

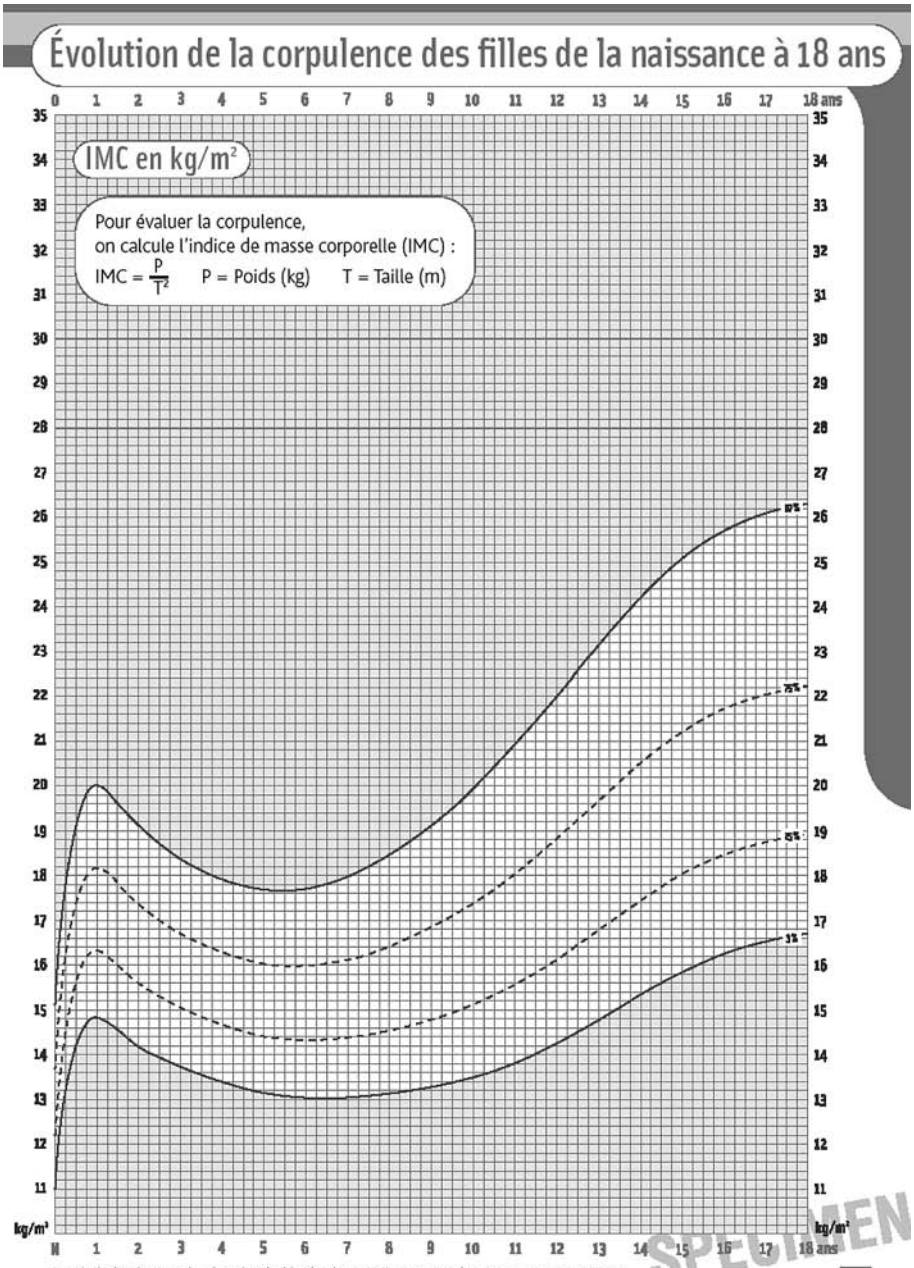




Tracés établis à partir des données de l'étude séquentielle française de la croissance CIE-INSERM. (M. Sempé)
Variations en centiles

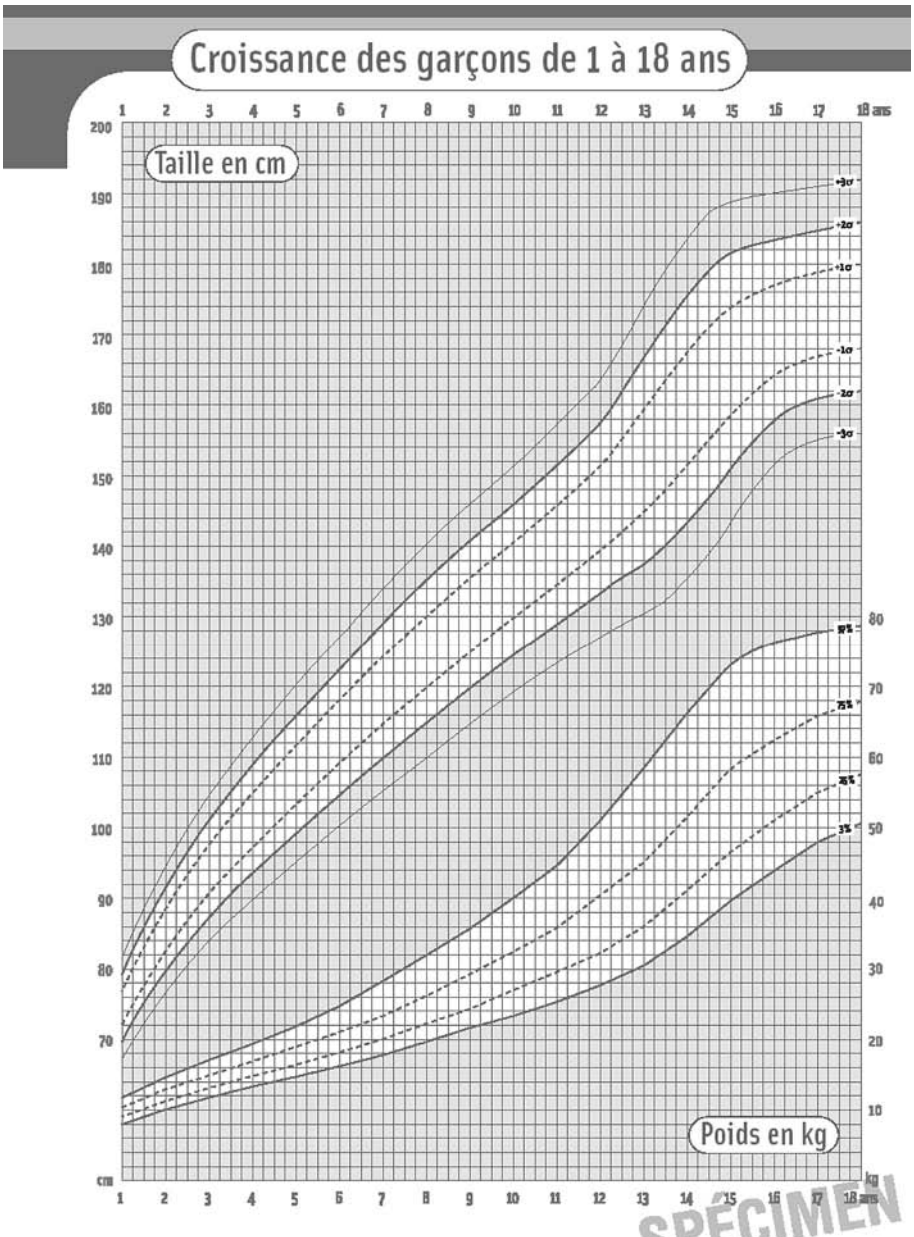


78 Tracés établis à partir des données de l'étude séquentielle française de la croissance CIE-INSERM. (M. Sempé)
Variations en écarts-types (σ) [1 σ = 1 DS] pour la taille, en centiles pour le poids

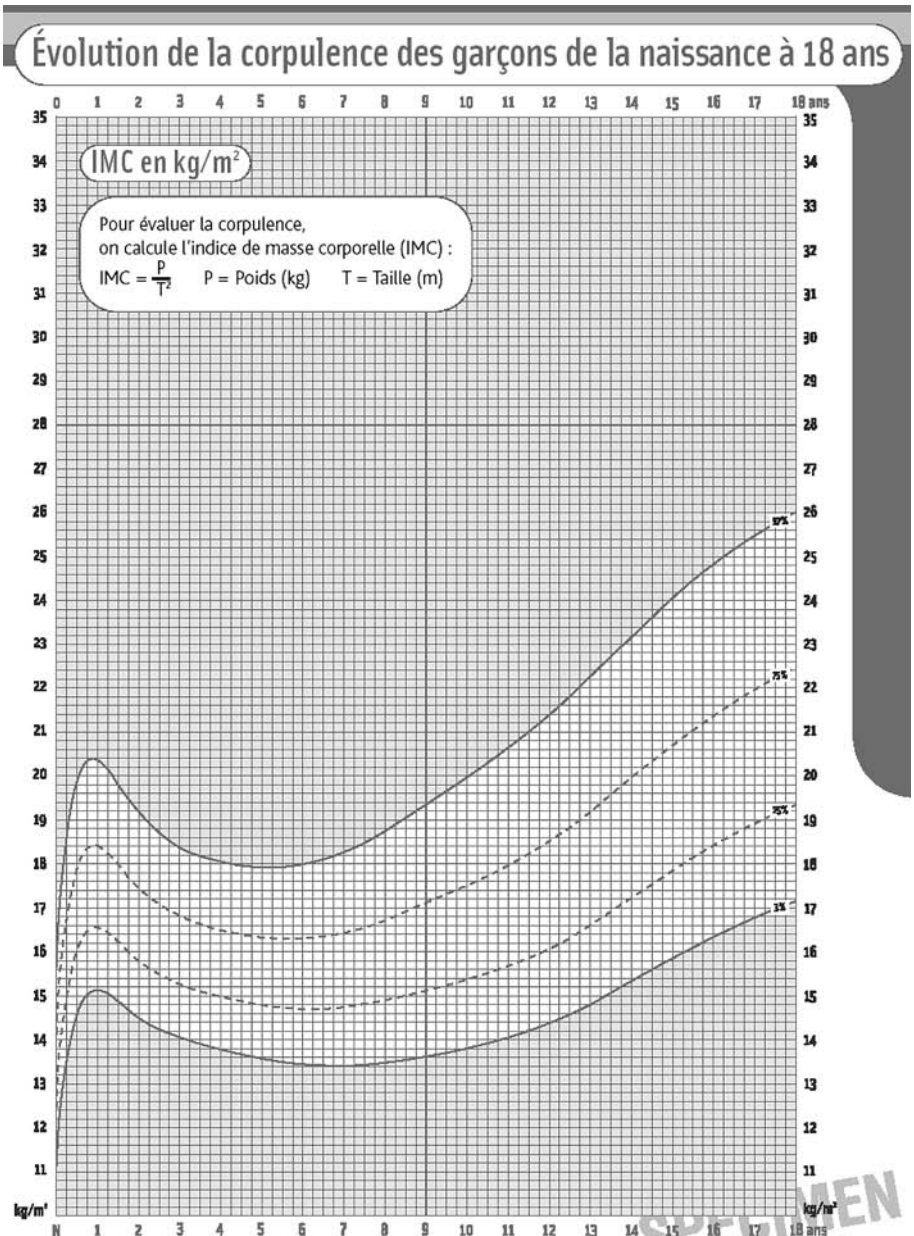


Tracés établis à partir des données de l'étude séquentielle française de la croissance CIE-INSERM.
(M.F. Rolland-Cachera – M. Sempé). Variations en centiles.

79



80 Tracés établis à partir des données de l'étude séquentielle française de la croissance CIE-INSERM. (M. Sempé)
Variations en écarts-types (σ) [1 σ = 1 DS] pour la taille, en centiles pour le poids


Évolution de la corpulence des garçons de la naissance à 18 ans
IMC en kg/m²
Pour évaluer la corpulence,
on calcule l'indice de masse corporelle (IMC) :
IMC = P/T² P = Poids (kg) T = Taille (m)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 ans
35 34 33 32 31 30 29 28 27 26 25 24 23 22 21 20 19 18 17 16 15 14 13 12 11
97%
75%
50%
3%
kg/m²
N 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 ans
SPECIMEN
Tracés établis à partir des données de l'étude séquentielle française de la croissance CIE-INSERM.
(M.F. Rolland-Cachera – M. Sempé). Variations en centiles.
81

Imprimé par JOUVE, 11, boulevard de Sébastopol, 75001 PARIS
N° 437237J — Dépôt légal : Novembre 2007

Expertise collective

Croissance et puberté

Évolutions séculaires, facteurs environnementaux et génétiques

Dans la plupart des pays occidentaux, la taille moyenne atteinte à l'âge adulte a augmenté depuis la deuxième moitié du XIXe siècle. Néanmoins, cette tendance commence à s'infléchir dans certains pays sans que l'on en connaisse la cause. Parallèlement à l'augmentation de la taille, on observe une tendance à une puberté plus précoce en particulier chez les filles. Certains scientifiques suggèrent une relation avec l'épidémie d'obésité. L'exploration des facteurs génétiques et environnementaux qui influencent la croissance et la maturation constitue un vaste champ de recherche.
À la demande du Régime social des indépendants (RSI ex Canam), l'Inserm a réalisé une expertise collective sur le thème de la croissance et de la puberté et leurs évolutions afin de dégager des recommandations utiles pour la santé publique et la recherche. Mieux connaître l'évolution de la croissance moyenne de la population en France, approfondir les liens entre l'initiation de la puberté, les facteurs d'environnement et la survenue de maladies sont des pistes à explorer

Prix : 15 €

ISBN 978-2-85598-861-6
ISSN 1264-1782

Inserm

www.inserm.fr

Inserm
Croissance et puberté Évolutions séculaires, facteurs environnementaux et génétiques
Expertise collective