

# 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<sup>2</sup>, *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 intra-familiales sont bien plus fortes entre les enfants et leurs parents biologiques

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,XXY. 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 (IGFIR) (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 *PROPI*. Cependant, en l'absence de traitement adapté, un hypogonadisme surviendra en cas de mutations du gène *PROPI*, 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 *PROPI*, 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	1 <sup>re</sup> étude ayant rapporté une association
<i>LH-β</i> ( <i>Luteinizing Hormone-β</i> )	Raivio et coll., 1996
<i>COL1 A1</i> ( <i>Collagen I A1</i> )	Garnero et coll., 1998
<i>VDR</i> ( <i>Vitamin D Receptor</i> )	Minamitani et coll., 1998
<i>ESR1</i> ( <i>Estrogen receptor</i> )	Lorentzon et coll., 1999
<i>DRD2</i> ( <i>D2 Dopamine Receptor</i> )	Miyake et coll., 1999
<i>IGF-1</i> ( <i>Insulin-like growth factor 1</i> )	Vaessen et coll., 2001
<i>CYP17</i> ( <i>Cytochrome P450c17α</i> )	Zmuda et coll., 2001
<i>CYP19</i> ( <i>Aromatase</i> )	Ellis et coll., 2001
<i>Chromosome Y</i>	Ellis et coll., 2001
<i>PTHr1</i> ( <i>PTH/PTHrP Receptor</i> )	Minagawa et coll., 2002
<i>GH1</i> ( <i>Growth Hormone 1</i> )	Millar et coll., 2003
<i>PPARγ</i> ( <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-γ</i> )	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, ESSIUX 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 Turner 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. Worldwide 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. Genome-wide 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, MATSUI 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, MENDONÇA 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 developed 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. Income 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

PFÄFFLE 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 analysis of family resemblance with temporal trends: applications to height, weight and 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 CE, BORODINA V, et coll. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in 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 Anthropol* 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 classes 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 promoter 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