
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 sécrétion 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-surrénalien 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.