

2m11.2767.11

Université de Montréal

La prise de testostérone salivaire à cinq mois est-elle un moyen adéquat pour mesurer l'impact de ce stéroïde sur le développement cognitif spatial de l'enfant?

par

François Guimont

Département d'anthropologie

Faculté des arts et sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)

août, 1999

©François Guimont, 1999



11.545.11m2

GN

4

U54

2000

V.001

Université de Montréal

La prise de possession relative à cinq mois est-elle un moyen

adéquat pour mesurer l'impact de ce stéroïde sur le développement

connu spatial de l'enfant?

par

Jean-François Guimond

Département d'anthropologie

Faculté des arts et sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maîtrise en sciences (M.Sc.)

1999, 1999

Jean-François Guimond, 1999



Page d'identification du jury

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

La prise de testostérone salivaire à cinq mois est-elle un moyen adéquat pour mesurer l'impact de ce stéroïde sur le développement cognitif spatial de l'enfant?

présenté par:

François Guimont

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Claude Chapdelaine

Francis Forest

Daniel Pérusse

Richard Tremblay

Mémoire accepté le: _____

Sommaire

Des échantillons de testostérone salivaire de 267 paires de jumeaux provenant de l'Étude des jumeaux nouveau-nés du Québec (ÉJNQ) ont été comparés de façon à déterminer la possibilité de leur utilisation dans la mesure de différences cognitives au niveau spatial à l'âge de 5 mois. Le dimorphisme sexuel du taux de testostérone durant la poussée périnatale se situant entre 1 et 7 mois après la naissance, il est possible que cet androgène joue un rôle important dans l'organisation du système nerveux central à cet âge comme semble le suggérer plusieurs articles portant sur le sujet. Une revue critique de littérature sur l'influence de la testostérone dans l'organisation des tissus cérébraux et sur la précision de la détermination de sa concentration par radioimmunoessai permet de comparer les résultats obtenus dans le projet de l'ÉJNQ. De plus, l'étude de la variation des données gémellaires permet également d'estimer la contribution génétique au phénotype de la concentration de testostérone dans la salive. Les relations entre les stéroïdes et les mesures d'habiletés spatiales sont discutées dans le texte. Malgré le fait qu'aucune différence significative du taux de testostérone salivaire n'ait été trouvée entre les sexes, puis entre la chorionicité des sujets, les concentrations obtenues sont en accord avec celles des autres études. Les coefficients de corrélation intraclasse calculés en fonction de la zygote ($r_i = 0,30$ chez les garçons et $r_i = 0,43$ chez les filles), de même que l'estimation de l'héritabilité chez les garçons ($h^2 = 0,48$) sont relativement élevés. La mesure de testostérone salivaire à 5 mois semble trop tardive pour pouvoir obtenir des données suffisamment précises permettant de relier la concentration de ce stéroïde avec la formation différentielle de l'organisation du système nerveux central pendant la poussée périnatale. Cela permet d'envisager des devis de recherches où la méthodologie comprendrait des mesures prises plus tôt dans le développement et des méthodes de détermination de concentrations plus précises.

Table des matières

| | |
|--|------|
| Liste des tableaux | viii |
| Liste des figures | ix |
| Liste des sigles et abréviations | x |
| Liste des symboles mathématiques | xii |
| Introduction | p.1 |
| <i>Première partie</i> | p.5 |
| 1. La testostérone | p.6 |
| 1.1 La formation de la testostérone | p.6 |
| 2. Les mécanismes de contrôle des hormones stéroïdes | p.8 |
| 3. Les variations de concentration de testostérone | p.9 |
| 3.1 Les variations cycliques | p.9 |
| 3.2 Les variations situationnelles | p.11 |
| 4. Le rôle de la testostérone dans le développement des tissus du système nerveux central | p.13 |
| 4.1 Localisation des effets | p.13 |
| 4.2 Le métabolisme de la testostérone | p.14 |
| 4.2.1 L'aromatisation | p.14 |
| 4.2.2 La 5 alpha-réduction | p.14 |
| 4.2.3 La localisation des actions enzymatiques | p.15 |
| 4.3 La régulation cellulaire des androgènes | p.16 |
| 4.4 Les différences morphologiques du système nerveux central entre les sexes | p.18 |

| | |
|---|------|
| 5. Des structures nerveuses à la cognition | p.20 |
| 5.1 Le dimorphisme sexuel du lobe préoptique | p.20 |
| 5.2 Le dimorphisme sexuel du corps calleux | p.24 |
| 5.3 La latéralisation du cerveau | p.24 |
| 5.4 Les autres conséquences du dimorphisme sexuel | p.25 |
| 5.5 Les hypothèses évolutives du dimorphisme sexuel | p.27 |

| | |
|--|------|
| 6. Les relations entre le taux de stéroïde et les performances cognitives | p.29 |
|--|------|

Deuxième partie p.30

| | |
|--|------|
| 7. La testostérone dans la salive | p.30 |
| 7.1 Les protéines de liaison de la testostérone | p.30 |
| 7.2 Les unités de mesures | p.31 |
| 7.3 Le dosage par radioimmunoessai | p.31 |
| 7.4 Sérum, plasma, urine et salive | p.33 |
| 7.5 Le métabolisme de la testostérone salivaire | p.33 |
| 7.6 La testostérone salivaire et la proportion biologiquement active de testostérone | p.34 |
| 7.7 Validité des essais | p.36 |

| | |
|---|------|
| 8. Revue et validation de la testostérone salivaire chez les adultes | p.37 |
|---|------|

| | |
|--|------|
| 9. Revue et validation de la testostérone à 5 mois | p.45 |
| 9.1 Précision de la concentration de testostérone salivaire | p.53 |
| 10. Matériel et méthode | p.55 |
| 10.1 Participants | p.55 |
| 10.2 Cueillette de la salive et essais | p.56 |
| 10.3 Analyses statistiques | p.57 |
| 10.3.1 L'héritabilité | p.59 |
| 10.3.2 Indices de dissymétrie et d'aplatissement | p.60 |
| 11. Résultats | p.61 |
| 11.1 Épreuve de normalité de la distribution de fréquence de la concentration chez les enfants | p.61 |
| 11.2 Différence entre les sexes | p.61 |
| 11.3 Variation de la testostérone salivaire | p.62 |
| 11.3.1 Héritabilité | p.66 |
| 11.3.2 Relation entre le taux de testostérone et la chorionicité | p.68 |
| 12. Discussion | p.70 |
| 12.1 Origines biologiques de la problématique | p.70 |
| 12.2 Limites méthodologiques | p.71 |
| 12.2.1 Méthodologie | p.74 |
| 12.3 Questions qui demeurent en suspens | p.78 |
| 12.4 Variation et validation | p.80 |
| 12.4.1 Variation | p.80 |
| 12.4.2 Validation et fidélité | p.82 |
| Conclusion | p.84 |

| | |
|---|------|
| Bibliographie | p.86 |
| Appendices | xv |
| A. Test de Normalité (exemple complet) | xv |
| B. Différences entre les sexes | xvii |
| C. Différences entre les types de chorion | xxii |

Liste des tableaux

| | |
|---|------|
| Tableau I. Résultats comparatifs de testostérone salivaire chez l'homme adulte | p.37 |
| Tableau II. Moyennes et étendues de concentration de testostérone libre chez l'homme adulte (< 50 ans) calculés à partir de valeur théoriques | p.38 |
| Tableau III. Résultats comparatif de testostérone salivaire chez la femme adulte | p.41 |
| Tableau IV. Moyennes et étendues de concentration de testostérone libre chez la femme adulte (< 50 ans) calculés à partir de valeur théoriques | p.42 |
| Tableau V. Taux de testostérone chez des enfants de 5 mois | p.49 |
| Tableau VI. Corrélations linéaires intraclasse et estimation de l'héritabilité résultante du taux de testostérone à 5 mois, sexes séparés et confondus | p.67 |
| Tableau VII. Coefficients de corrélation provenant d'études de jumeaux sur la testostérone | p.80 |
| Tableau VIII. Données des épreuves de normalité des distributions de fréquences du taux de testostérone salivaire des jumeaux âgés de 5 mois selon le sexe | xvii |

Liste des figures

- Figure 1.** Histogramme de distribution de fréquences de la concentration de testostérone salivaire des pères de l'ÉJNQ p.40
- Figure 2.** Histogramme de distribution de fréquences de la concentration de testostérone salivaire des mères de l'ÉJNQ lors de la prise en laboratoire p.43
- Figure 3.** Histogramme de distribution de fréquences de la concentration de testostérone salivaire des mères de l'ÉJNQ lors de la prise au domicile p.44
- Figure 4.** Histogramme de distribution de fréquences de la concentration de testostérone salivaire des jumeaux de sexe masculin p.63
- Figure 5.** Histogramme de distribution de fréquences de la transformation logarithmique de la concentration de testostérone salivaire des jumeaux de sexe masculin. $x = \ln(\text{pg/ml} + 1)$ p.64
- Figure 6.** Histogramme de distribution de fréquences de la concentration de testostérone salivaire des jumeaux de sexe féminin p.65
- Figure 7.** Histogramme de distribution de fréquences de la transformation logarithmique de la concentration de testostérone salivaire des jumeaux de sexe féminin. $x = \ln(\text{pg/ml} + 1)$ p.66

Liste des sigles et abréviations

| | |
|-----------------|---|
| ADN | acide désoxyribonucléique |
| APO | aire préoptique |
| ARN | acide ribonucléique |
| ARNm | acide ribonucléique messenger |
| ATP | adénosine triphosphate |
| cM | centimorgan |
| C.V. | coefficient de variation |
| DES | diéthylstilbertrol |
| DHA | dihydroandrostérone |
| DHAS | dihydroandrostérone sulfate |
| DHT | dihydrotestostérone |
| DPC | Diagnostic Products Corporation |
| DC | dichorionique |
| DZ | dizygote |
| ÉJNQ | Étude des jumeaux nouveau-nés du Québec |
| ER | <i>estrogen receptor</i> (récepteur d'oestrogène) |
| FAI | <i>free androgen index</i> (index d'androgènes libres) |
| FSH | <i>follicle-stimulating hormone</i> (hormone de stimulation des follicules) |
| GHRH | <i>growth hormone releasing hormone</i> (hormone relâcheuse de l'hormone de croissance) |
| GnRH | <i>gonadotropin-releasing hormone</i> (hormone relâcheuse de gonadotropine) |
| HAC | hyperplasie adrénalique congénitale |
| HSD | hydroxystéroïde déhydrogénase |
| hte BG liaison- | <i>human testosterone-estradiol-binding globulin</i> (globuline de testostérone-oestradiol humaine) |
| HHI | hypogonadisme hypergonadotrophique idiopathique |
| IA | insensibilité aux androgènes |

| | |
|-------|--|
| ICSH | <i>interstitial cell-stimulating hormone</i> (hormone de stimulation des cellules interstitielles) |
| IRM | imagerie par résonance magnétique |
| LH | <i>luteinizing hormone</i> (hormone lutéinisante) |
| MC | monochorionique |
| MZ | monozygote |
| PMASR | <i>Primary Mental Abilities Spatial Relation</i> |
| RIA | <i>radioimmunoassay</i> (radioimmunoessai) |
| RO | récepteur d'œstrogène |
| SHBG | sex hormone binding globulin (globuline de liaison de l'hormone sexuelle) |
| SNC | système nerveux central |
| SPSS | <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> |
| SRY | sex determining region of the Y chromosome (région déterminante du sexe du chromosome Y) |
| ST | syndrome de Turner |
| T | testostérone |
| TEP | tomographie par émission de positrons |
| TP | testostérone propionate |

Liste des symboles mathématiques

| | |
|--------------|---|
| m_x | moment d'ordre x de l'échantillon. |
| α_3 | coefficient de dissymétrie de l'échantillon. |
| α_4 | coefficient d'aplatissement de l'échantillon. |
| k_x | cumulant d'ordre x de l'échantillon. |
| g_1 | indice de dissymétrie dérivé du cumulante de l'échantillon. |
| g_2 | indice d'aplatissement dérivé du cumulante de l'échantillon. |
| t_x | variable aléatoire suivant une loi de Student avec v degré. de liberté. |
| $moy._x$ | moyenne de l'échantillon |
| S^2_x | variance de l'échantillon |
| S_x | écart-type de l'échantillon |
| n | effectif de l'échantillon |
| σ^2_x | variance de la population |
| σ_x | écart-type de la population |
| μ_x | moyenne de la population |
| S_{pd} | moyenne pondérée des variances des échantillons |
| v | nombre de degré de liberté |
| Σ | sommation |
| χ^2 | distribution de khi carré |
| SCE | somme des carrés d'écarts |
| CME | carrés moyens d'écarts |
| r | coefficient de corrélation linéaire |
| r_i | coefficient de corrélation linéaire intraclasse |
| R^2 | coefficient de détermination |
| mv | maximum de vraisemblance |

à Crom

Remerciements

Je voudrais remercier toute les personnes sans lesquelles la rédaction de ce mémoire aurait été impossible.

Tout d'abord mon équipe technique, Serge Labbé, Marc Bessette et Dominique Gareau pour leurs support informatique. Sans oublier Diane Héroux et Martin Boivin du Centre de Recherche Fernand-Séguin.

Puis mon directeur de recherche, Daniel Pérusse qui a eu confiance en moi et en mon projet. Ainsi que Richard Tremblay pour avoir pu travailler avec les données de testostérone salivaire.

Mes parents, Camille et Jocelyne Guimont pour leur appui incondtionnel.

Jean-Michel Billette et André Bourgeois, avec lesquels j'ai pu discuter des problèmes auxquels j'étais confronté.

Et enfin André Costopoulos, à qui je témoigne une très grande reconnaissance. Son assistance sans borne m'a non seulement permis de mener ce projet à terme, mais m'a aussi fait découvrir un collaborateur que j'apprécie énormément.

Introduction

Depuis de nombreuses années, l'homme tente de comprendre les bases biologiques du comportement. Parmi les substances biochimiques qui retiennent l'attention des chercheurs, les hormones stéroïdes occupent une place particulière. C'est surtout à cause de la variation de concentration de ces substances entre les sexes que la recherche a commencé à envisager une influence de ce type d'hormone sur des comportements différentiels entre individus. La plupart des études sur l'influence des stéroïdes dans le comportement humain se sont intéressées à l'agressivité et au comportement sexuel. Cependant, certains chercheurs ont orientées leurs investigations vers des différences cognitives.

En psychologie, il semble présentement admis que des différences sexuelles existent bel et bien pour certains aspects du comportement cognitif, notamment au niveau verbal et spatial (*e.g.*, Collaer et Hines, 1995; Wynn *et al.*, 1996; Rubinow et Schmidt, 1996). Une des raisons majeures évoquées pour expliquer cette divergence sexuelle de perception spatiale est la sécrétion différentielle d'un des stéroïdes sexuels, la testostérone. En effet, selon des recherches récentes, la testostérone jouerait un rôle prépondérant dans la maturation et l'organisation des tissus du système nerveux central (SNC). À son tour l'organisation du SNC influencerait la perception spatiale (*e.g.*, Overman *et al.*, 1996; Moffat et Hampson, 1996).

Le corps humain subit au cours de la petite enfance une augmentation de la quantité de testostérone sécrétée pendant une période située entre le premier et le septième mois après la naissance. Cette période correspond à la poussée périnatale de testostérone. Poussée qui est plus prononcée chez le garçon que chez la fille (*e.g.*, Stanley et Fink, 1986; Mc Ewen, 1992a; Martini *et al.*, 1996). Durant cette période, le développement de certaines parties du SNC comme le lobe frontal et le lobe temporal

du cerveau sont en pleine maturation. Ces deux lobes, qui sont particulièrement liés aux processus d'habiletés visuelles au niveau spatial, seraient également très sensibles aux taux différentiels de testostérone (*e.g.*, Mishkin, 1954; Bachevalier et Hagger, 1991; Overman *et al.*, 1996).

Le protocole de l'Étude des jumeaux nouveau-nés du Québec (Pérusse, 1994; 1995) comprend des mesures de testostérone salivaire à 5 mois. La testostérone salivaire permettrait d'évaluer la portion de l'hormone qui est disponible pour le métabolisme, donc utilisable par les tissus. (*e.g.*, Riad-Fahmy, 1982; Cefalu *et al.*, 1986; Quissell, 1993).

Il est possible qu'une différence pendant la poussée périnatale dans la quantité de testostérone au niveau de certains tissus nerveux favorise différents types d'organisations neuronales. On peut alors penser que des mesures de la concentration de testostérone salivaire à cinq mois pourraient permettre de vérifier des effets différentiels de développement cognitif en bas âge. On peut alors se poser la question suivante:

La prise de testostérone salivaire à cinq mois est-elle un moyen adéquat pour mesurer l'impact de ce stéroïde sur le développement spatio-cognitif de l'enfant?

Pour répondre à cette question, je propose une démarche en trois étapes. Premièrement, je présente une revue de littérature portant sur les impacts possibles de la testostérone sur le développement des capacités cognitives chez les nouveau-nés, afin de cerner le lien entre la testostérone et le développement de la pensée spatiale chez l'enfant. Deuxièmement, je procède à la validation de données de testostérone salivaire à cinq mois par la comparaison de ces données expérimentales avec celles publiées dans la littérature. Troisièmement, j'effectue une étude de la variation à cinq

mois des données expérimentales de testostérone salivaire afin de vérifier la possibilité de relations avec des variables importantes de ce phénotype.

C'est donc la combinaison de ces trois éléments qui va permettre de répondre à la question principale. La première étape comprend les sections 1 à 8, qui présentent la revue sur l'origine et l'effet de la testostérone. La deuxième étape, également basée sur un revue de littérature s'échelonne de la section 9 à la section 11. Enfin, la troisième et dernière étape englobe la partie portant sur le matériel et la méthode utilisés ainsi que le chapitre présentant les résultats (sections 12 et 13).

La première partie porte donc sur les impacts possibles de la testostérone sur le développement des capacités cognitives chez les nouveau-nés. Les conclusions de la majorité des recherches qui ont été menées dans ce domaine sont basées sur des modèles animaux. Il s'agit le plus souvent d'expériences portant sur des rongeurs en laboratoire. Ces expériences permettent-elles de comprendre les différences observées chez l'homme? C'est sur cette question que la première partie de la revue de littérature tente de faire le point.

La deuxième partie recense spécifiquement les études portant sur la prise de mesure de testostérone au cours de la poussée périnatale. Les recherches faites jusqu'à présent sur la concentration de testostérone chez les nouveau-nés ont utilisé des prélèvements sanguins plutôt que salivaires. Les échantillons salivaires contiennent en effet une concentration de testostérone d'environ 50 à 100 fois plus faible que le plasma sanguin et n'ont jusqu'à présent servi que pour des mesures portant sur des adultes et des adolescents. Le taux de testostérone de la poussée périnatale peut toutefois être relativement faible comparé à celui des jeunes adultes. On peut donc se demander si la concentration de testostérone à 5 mois est assez

élevée pour qu'on puisse la mesurer de façon relativement précise au moyen d'un échantillonnage salivaire. C'est sur cette question que la deuxième partie de la revue de littérature tente de faire le point.

Je présente enfin mes données, qui sont issues d'un projet plus vaste: l'Étude des jumeaux nouveau-nés du Québec (Pérusse 1994; 1995). Ce projet tente de détecter des facteurs de risques familiaux dans le développement de désordres affectifs et de troubles de la personnalité. Il s'agit d'une banque d'environ 650 paires de jumeaux monozygotes et dizygotes, en plus de leurs parents. Le projet de base comprend toutes les naissances de jumeaux enregistrées sur le territoire de la province de Québec du 1^{er} avril 1995 au 31 décembre 1998.

Première partie

Cette première revue critique porte principalement sur la relation entre la testostérone et le développement cognitif. Mais puisqu'on ne peut discuter de la testostérone isolément sans tenir compte de tout l'aspect métabolique qui l'accompagne, il est aussi question des principaux stéroïdes gonadiques dans le texte.

Pour présenter cette revue, il était important selon moi de partir de la perspective fondamentale de l'organisation biologique. Il convenait ensuite de passer aux niveaux d'organisations plus complexes, en intégrant les interactions entre ceux-ci. Le texte porte donc d'abord sur la structure moléculaire de la testostérone, puis aborde l'organisation du système nerveux central avant de traiter des performances cognitives reliées aux stéroïdes.

1. La testostérone

La testostérone est une hormone stéroïde, c'est-à-dire un lipide membranaire dérivé de l'isoprène, une molécule à cinq carbones. Les stéroïdes sont des molécules à quatre cycles fusionnés comportant un stérol. Un stérol est un alcool polycyclique de poids moléculaire relativement élevé. Cette organisation particulière des atomes constitue un système dit perhydrocyclopentanepheanthrène. On peut distinguer les différents types de stéroïdes hormonaux chez les mammifères par le nombre de leurs d'atomes de carbone. Il en existe cinq groupes importants: les œstrogènes possèdent 18 atomes de carbone, les androgènes 19 et enfin les progestines 21 de même que les corticoïdes surrénaux (glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes), tous dérivés du cholestérol comme plusieurs autres constituants cellulaires importants. La testostérone ($C_{19}H_{29}O_2$) est donc classée dans la catégorie des androgènes (Horton *et al.*, 1994).

1.1 La formation de la testostérone

On commence à peine à identifier les gènes responsables de la formation d'hormones peptidiques. Les hormones peptidiques sont des molécules formées de plusieurs acides aminés. D'autre part l'origine génétique des hormones non-peptidiques comme les stéroïdes demeure encore quelque peu obscure. La formation de ces hormones implique en effet de nombreux enzymes et par conséquent l'expression de multiples gènes (Habener, 1992). On sait actuellement que ces enzymes de formation sont contrôlés par des gènes situés sur les chromosomes autosomes. On sait également que des gènes sur le chromosome X codent pour des protéines spécifiques aux récepteurs nécessaires à l'action des androgènes. Quant au rôle du chromosome Y, il serait responsable de la formation et du développement des

testicules qui à leur tour sécrètent de la testostérone (Olsen, 1992). C'est le facteur de transcription SRY (*Sex determining Region of the Y chromosome*) qui est responsable du déclenchement de la cascade d'événements physiologiques qui permet à la gonade indifférenciée de se transformer en testicule lors du développement fœtal. La séquence de reconnaissance d'ADN pour le SRY est présente dans plusieurs gènes de chromosomes différents (McLean *et al.*, 1997). Au moins trois loci ont été identifiés comme indispensables à la production normale de testostérone durant la différenciation sexuelle. De plus, on pense qu'un gène situé à un locus précis (8q 22.3-23) sur le bras long du chromosome 8 entre 22.3 et 23 centimorgans (cM) serait nécessaire à la différenciation sexuelle en influençant la variation du taux de testostérone (Tar *et al.*, 1997). L'action des gènes influençant la production de stéroïdes au niveaux moléculaire et cellulaire consiste surtout à la production d'ARN et à la synthèse de protéines (Grumbach et Conte, 1992). Notons qu'à l'état embryonnaire les sécrétions des testicules induisent la différenciation masculine dans un environnement où la concentration de progestérone et d'œstrogène en circulation est élevée. La progestérone et l'œstrogène sont des dérivés métaboliques de la testostérone. La production de testostérone pourrait donc être importante avant la différenciation des gonades. Soulignons enfin que la testostérone a aussi une autre origine que celle des gonades. En effet, la DHA (dihydroandrostérone) sécrétée par les glandes surrénales ainsi que la DHAS, son sulfate, peuvent être métabolisés en testostérone. Ces hormones sont alors généralement appelées sexocorticoïdes.

2. Les mécanismes de contrôle des hormones stéroïdes

Généralement, les stéroïdes pénètrent à travers les membranes cellulaires par diffusion (différences de gradients de concentration). Dans les cellules cibles, les stéroïdes sont fixés à des macromolécules de la membrane cytoplasmique appelées récepteurs. Ces récepteurs cytoplasmiques sont en fait de grosses protéines aussi appelées: « protéines de liaison ADN ». Ces protéines alors « inactives » deviendraient « actives » en changeant de conformation. Le signal perçu (liaison avec l'hormone par le récepteur) relâcherait une molécule inhibitrice et ferait en sorte que le récepteur serait transloqué vers le noyau sur un autre récepteur, cette fois-ci nucléaire (Vogel et Angermann, 1994). À partir de ce moment, le complexe récepteur-hormone aurait une grande affinité avec plusieurs sites de liaisons nucléaires comme la phase aqueuse du noyau (matrice nucléaire), les protéines non histones ainsi que la membrane nucléaire (McEwen, 1992a).

Plusieurs des mécanismes de régulation hormonale ont lieu au niveau de la transcription des gènes (facteur transcriptionnel) en passant par l'action des récepteurs hormonaux intracellulaires. D'autres mécanisme régulateurs sont amorcés au niveau de la membrane grâce aux récepteurs de la surface membranaire cellulaire qui produisent des effets rapides d'activités bioélectriques en premier lieu et des systèmes utilisant des messagers intermédiaires dans d'autres cas pour activer les gènes de régulation. Une fois que le complexe récepteur-hormone a interagi avec le gène, le « recyclage » du récepteur s'opère par un processus encore mal connu où le stéroïde se détache et quitte la cellule toujours par diffusion. Il est probable que le stéroïde se métabolise de manière à ne plus former de liens avec les récepteurs (Habener, 1992).

3. Les variations de concentration de testostérone

3.1 Les variations cycliques

Le taux d'androgènes varie premièrement au cours d'une journée en fonction du rythme circadien. Ainsi, la concentration de testostérone diminue du lever au coucher d'un individu. Chez des sujets en santé, le taux de testostérone à 08:00 le matin est à peu près le double de celui mesuré l'après-midi à 16:00. Alors que pour des sujets se levant à 24:00 et se couchant à 16:00, la phase décale simplement de 8 heures. C'est donc toujours juste après le lever que le niveau de testostérone est le plus élevé. Ce niveau chute facilement de moitié au cours des quatre heures qui suivent le réveil (Riad-Fahmy *et al.*, 1982).

Chez la femme adulte, le taux de testostérone varie également en fonction du cycle menstruel. La concentration passe d'environ 0,75 nmol/l en phase folliculaire à près de 1,3 nmol/l en phase lutéale. Tout au long de la grossesse, la concentration de testostérone augmente pour atteindre à peu près 2,4 nmol/l au 8^{ème} mois de gestation (Forest, 1989). Chez l'homme adulte, il existerait également un cycle saisonnier. La concentration moyenne de testostérone serait plus élevée au printemps (Kimura et Hampson, 1994)

Au cours du développement, le taux d'androgène connaît trois hausses significatives. Premièrement pendant la vie fœtale, entre la 12^{ème} et la 18^{ème} semaine de la gestation. La concentration de testostérone est alors plus élevée chez les garçons que chez les filles. Cette importante différence sexuelle serait surtout due à la mise en fonction de la sécrétion testiculaire. Après la période située entre la 22^{ème} et la 28^{ème} semaine, plus aucune différence sexuelle n'est détectable (McEwen, 1992b). Puis, entre le 1^{er} et le 7^{ème} mois de la vie postnatale, le niveau de testostérone augmente de

nouveau de façon fulgurante pour atteindre des concentrations comparables à celles observées à l'adolescence. Il se situe alors aux environs de 3 nmol/l chez les filles et de 7,5 nmol/l chez les garçons (Corbier *et al.*, 1992). Ce niveau est environ la moitié de ceux que l'on retrouve chez les adultes de sexe mâle chez qui il atteint en moyenne 15 nmol/l dans le plasma sanguin. (Forest, 1989). Après la période postnatale, les différences sexuelles de niveaux de testostérone ne seront observables qu'au début de l'adolescence, où le taux recommencera une fois de plus à grimper.

Notons que ce ne sont pas tous les androgènes qui dénotent un tel dimorphisme sexuel au cours du développement. En effet, lors des deux premières poussées de testostérone, la DHT (dihydrotestostérone) ainsi que la delta-4 androsténédione sont nettement plus élevées chez les garçons que chez les filles. Lors de la troisième poussée, la concentration de DHT devient alors environ six fois plus élevée chez les garçons, tandis que le niveau de delta-4-androsténédione est comparable chez les deux sexes (Forest, 1989).

La poussée de testostérone peu après la naissance a lieu également chez d'autres espèces de mammifères comme la souris (*Mus sp.*), le mouton (*Ovis sp.*) et le cheval (*Equus sp.*). La cause la plus évidente de cette augmentation serait évidemment, selon les auteurs, la différenciation sexuelle. Mais la signification exacte reste encore à préciser (Corbier *et al.*, 1992). Les auteurs n'insistent cependant pas sur le fait que les concentrations de testostérone dans le plasma sanguin sont similaires chez toutes les espèces observées (sommets autour de 7,5 à 10 nmol/l). Ce phénomène pourrait être indicatif d'un trait évolutif ancestral. Bien qu'il puisse y avoir de petites différences spécifiques dans leur composition chimique, les hormones, en général, ne sont pas caractéristiques d'une espèce. En fait, l'action des hormones dans l'organisme est liée à des rôles physiologiques spécifiques qui dépendent de la conformation chimique des molécules. Chez les vertébrés, les

hormones agissent donc, en général, de la même façon chez toutes les espèces (Vogel et Angermann, 1994).

La montée périnatale de testostérone est précédée d'une augmentation de LH ou « *luteinizing hormone* » (hormone lutéinisante). Cette augmentation impliquerait peut-être une relation de cause à effet avec la testostérone. Pour ce qui est de la progestérone et de l'œstradiol, aucune différence significative entre les sexes n'a été trouvée dans le plasma du cordon ombilical. Les études laissent croire que la régulation hormonale à la naissance diffère pour les deux sexes puisque le moment où s'effectuent les montées de testostérone et de LH ne sont pas les mêmes. On observe des différences de sécrétion allant de 9 à 18 heures. (Corbier *et al.*, 1990).

La poussée de testostérone à la naissance semble importante pour la bonne marche de son propre cycle développemental. En supprimant la montée néonatale des rats (*Rattus sp.*) au moyen d'éther, les sécrétions ultérieures de testostérone sont en effet diminuées pour le restant de la vie (Vega Matuszczyk *et al.*, 1990).

Enfin, soulignons aussi la baisse relativement marquée du taux moyen de testostérone plasmatique en fonction de l'âge. Cette baisse concorderait avec la diminution de perfusion plasmatique par le foie lors du vieillissement. Ce déclin a généralement été observée après 60-70 ans (Forest, 1989).

3.2 Les variations situationnelles

Les sécrétions situationnelles sont une réponse à un stress quelconque. Elles sont donc le résultat des événements plus ou moins stochastiques reliés au développement individuel. On parle alors d'effets environnementaux sur la sécrétion.

Des expériences sur ce qu'on a appelé le syndrome du stress prénatal ont été menées chez le rat (*Rattus sp.*). Ce syndrome est observé chez les ratons lorsque la mère porteuse est stressée en période critique de grossesse. À la naissance, les ratons mâles démontrent alors des comportements plus « féminins » et moins « masculins ». De plus la morphologie de leur SNC se rapprocherait plus de celui des femelles. Certains de ces effets sont réversibles par injection d'androgène alors que d'autres ne le sont pas (Ward, 1992). On a démontré aussi que le stress chez une mère gravide peut diminuer l'activité de l'aromatase (l'enzyme permettant la transformation de la testostérone en œstradiol) des ratons qu'elle porte (Weisz *et al.*, 1982).

4. Le rôle de la testostérone dans le développement des tissus du système nerveux central

Grâce aux modèles animaux, on sait présentement que la testostérone semble avoir un effet sur le développement des tissus nerveux. En effet, la testostérone promeut le développement des neurites qui forment les connexions entre les neurones, ces neurites formant à leur tour d'autres neurones (Toran-Allerand, 1984). De même, la capacité de promouvoir la croissance des tissus nerveux a déjà été démontrée dans le cas de l'œstradiol sur des explants hypothalamiques de rongeurs (Toran-Allerand, 1991).

Les stéroïdes sexuels exercent également une influence potentielle sur la modulation du développement et de la formation de circuits neuraux dans les zones sensibles du SNC. C'est-à-dire qu'ils peuvent agir comme facteur neurotrophique sur le tissu neural, stimulant ainsi la croissance axonale ainsi que dendritique et par conséquent la formation de synapses. Il pourrait donc en résulter une « synaptogénèse » modulée par ces stéroïdes, du moins au niveau de l'hypothalamus et du système limbique des rongeurs pendant la période périnatale (Matsumoto, 1991).

4.1 Localisation des effets

On peut visualiser l'emplacement des sites d'action des hormones par autoradiographie. Des stéroïdes radioactifs sont injectés dans les tissus nerveux *in vivo*. Ils sont alors visibles lors de leurs liaisons avec les récepteurs cellulaires. C'est ainsi qu'on peut déterminer les sites d'action plus ou moins denses des stéroïdes.

4.2 Le métabolisme de la testostérone

Au niveau du cerveau, les androgènes sont métabolisés principalement de deux façons différentes. Ces deux chaînes de réactions sont l'aromatation et la 5 alpha-réduction. Chacune de ces voies métaboliques a un rôle précis à jouer.

4.2.1 L'aromatation

Premièrement l'aromatase, un enzyme, transforme la testostérone en œstradiol et la delta-4-androsténe-3,17-dione (androsténédione) en œstrone.

L'aromatation des androgènes en œstrogènes, qui s'opère dans le SNC durant la vie fœtale et néonatale, est un procédé crucial pour l'organisation des patrons masculins et des aires du cerveau qui contrôlent le comportement sexuel, ainsi que les gonadotropines et la sécrétion d'hormone de croissance (Martini, 1982). L'effet des œstrogènes, dérivés des androgènes, est probablement lié au bourgeonnement neuronal (Frankfurt, 1990) et à certaines étapes de la synaptogénèse (Perez *et al.*, 1990).

4.2.2 La 5 alpha-réduction

Deuxièmement, le rôle de la 5 alpha-réductase dans le SNC est similaire à celui des structures androgènes dépendantes périphériques comme la prostate et la

vésicule séminale. La 5 alpha-réductase transforme la testostérone en DHT (dihydrotestostérone) et en 5 alpha-androstane-17 bêta-ol-3-one par l'action d'une ou de plusieurs 5 alpha-réductases. Puis la DHT peut à son tour être métabolisée pour donner de la 5 alpha-androstane-3 alpha, 17 bêta-diol ou 5 alpha-androstane-3 bêta, 17 bêta-diol par des enzymes respectifs: 3 alpha-HSD ou 3 bêta-HSD (hydroxystéroïde déhydrogénase).

Les 5 alpha-réductases présentes dans le cerveau peuvent aussi convertir la testostérone, la progestérone et la corticostérone en métabolites correspondants. Ce processus semble s'effectuer indépendamment du sexe de l'animal et suggère que physiologiquement, les enzymes peuvent utiliser des substrats différents chez les deux sexes: la testostérone chez les mâles, la progestérone chez les femelles ainsi que les corticostéroïdes pour les deux sexes. D'autres études seront nécessaires pour clarifier ce processus apparemment important. Pour ce qui est de la signification physiologique de la 5 alpha-réductase sur les androgènes du cerveau, les données suggèrent que la 5 alpha-réduction de la testostérone peut jouer un rôle important dans les mécanismes de contrôle rétroactif pour la sécrétion de LH chez les deux sexes (Martini *et al.*, 1996).

4.2.3 La localisation des actions enzymatiques

Certaines voies métaboliques ne fonctionnent que dans des types de tissus nerveux précis. Par exemple, les voies de la 5 alpha-réductase et de l'aromatase sont présentes simultanément dans les neurones, alors que les cellules gliales et les astrocytes de type 1 possèdent seulement la voie métabolique de la 5 alpha-réductase. Toutefois, la synthèse des hormones stéroïdes précurseurs ne s'effectue que dans les cellules gliales (Baulieu et Robel, 1990). À l'aide de méthodes de culture, on a pu

démontrer que les neurones pouvaient avoir un effet de modulation androgénique sur les cellules gliales en augmentant la formation de DHT (plus puissante que T pour ses effets androgéniques) ou de 3alpha-diol (Martini *et al.*, 1996).

Chez les mammifères, la conversion des androgènes en œstrogènes par l'aromatase durant le développement du cerveau semble être indispensable à la différenciation sexuelle du SNC. Par exemple les souris mâles (*Mus sp.*), ont une activité de l'aromatase plus élevée que les femelles au niveau de l'hypothalamus. En culture, les neurones d'embryons mâles auraient une plus grande capacité de formation d'œstrogène que les neurones des femelles au moment du développement tardif du cerveau (Bayer *et al.*, 1993).

4.3 La régulation cellulaire des androgènes

Don Carlos *et al.* (1995) proposent un profil développemental des récepteurs d'œstrogène de l'aire préoptique des rats mâles et femelles. Lorsqu'on pratique une ablation des testicules chez les rats (*Rattus sp.*), les récepteurs mRNA ER « messenger ribonucleic acid estrogen receptor » (récepteur d'œstrogène d'acide ribonucléique messenger ou RO ARNm) augmentent dans l'APO (aire préoptique). Par contre, ces RO ARNm diminuent lors d'injection d'œstrogènes synthétiques chez les femelles. Cependant l'injection de DHT chez les femelles n'a aucun effet. Cela pourrait signifier que l'œstrogène dérive d'une aromatisation locale de la testostérone en circulation, régulant ainsi les RO ARNm dans l'APO des mâles néonataux. Cette régulation pourrait être importante dans la processus de différenciation de l'APO.

Des facteurs génétiques (Shapiro *et al.*, 1980) aussi bien qu'environnementaux (Weisz *et al.*, 1982) peuvent affecter le niveau d'androgène ou

la fonction des récepteurs d'androgènes pendant le développement du cerveau. Ces facteurs peuvent interférer avec les œstrogènes qui contribuent à la genèse des neurones. Le nombre de cellules nerveuses de certaines régions du cerveau comme l'hypothalamus serait influencé par les stéroïdes gonadiques tout au long du développement cérébral (Bayer *et al.*, 1994). Mais la différenciation sexuelle de l'hypothalamus est variable d'une espèce à l'autre. Par exemple, elle s'effectue plus tard chez le cobaye (*Cavia sp.*) que chez le rat (*Rattus sp.*). De plus, les taux semblent relativement variables d'un individu à l'autre, en tout cas chez le porc (*Sus sp.*) (van Eerdenburg et Swaab, 1994).

En fait, la régulation par les stéroïdes pourrait contribuer aussi aux caractéristiques spéciales et à la plasticité de l'activité de l'aromatase qui a lieu à certain stade de l'ontogénie (Bayer *et al.*, 1994; Hutchison *et al.*, 1996). En effet, le réseau de neurones contenant de l'aromatase dans l'hypothalamus et dans d'autres parties du SNC est particulièrement sensible à l'approvisionnement d'œstrogène, essentiel à la croissance et la différenciation du cerveau. Parallèlement, les cellules gliales du SNC comme les astrocytes, seraient capables de produire de l'aromatase. Cette aromatase agirait de façon inhibitrice sur les stéroïdes. L'aromatase aurait donc, dans certain cas, une sorte de capacité bipotentielle en fonction de la réponse androgénique (Hutchison *et al.*, 1996).

Les stéroïdes ont également un effet différentiel sur le cerveau du rat (*Rattus sp.*) en fonction de l'âge. On trouve en effet une différence marquée entre un nouveau-né et un adulte (Chowen *et al.*, 1993). L'apport de testostérone stimule le niveau d'ARNm de GHRH « *growth hormone releasing-hormone* » (hormone relâcheuse de l'hormone de croissance) chez l'adulte mais pas chez les ratons mâles ou femelles. Par ailleurs, dans les deux groupes (adultes et nouveau-nés), on dénote une croissance significative des neurones contenant de l'ARNm de GHRH. Enfin, le

nombre de récepteurs d'androgène des noyaux cellulaires au niveau des nerfs crâniens change en fonction de l'âge chez le rat (Mc Ginnis et Yu, 1995).

Nous terminons cette section avec des résultats portant sur l'ARNm responsable de la synthèse de la tubuline. La tubuline est une protéine contractile affectant la forme qu'adoptent les neurones. Chez le rat (*Rattus sp.*), la concentration d'ARNm de la tubuline est plus élevée chez les mâles que chez les femelles dans le système limbique et dans l'hypothalamus préoptique. De plus, une exposition des femelles à un niveau supérieur d'androgène augmente la quantité d'ARNm pour la tubuline. Cela suggère que les hormones androgéniques peuvent être engagées dans la régulation de la tubuline pendant la période périnatale, modulant ainsi la forme et l'organisation du cytosquelette des cellules nerveuses (Stanley et Fink, 1986; Adcock et Greenstein, 1986).

4.4 Les différences morphologiques du système nerveux central entre les sexes

Les stéroïdes gonadiques influenceraient différenciellement les caractéristiques morphologiques des sexes. Leur influence varierait également à différents stades du développement. Ces phénomènes pourraient donc avoir des conséquences à long terme sur la morphologie observable et les fonctions du SNC durant la période où celui-ci se développe par une exposition différentielle aux stéroïdes. Puisque les périodes durant lesquelles les hormones exercent leurs effets « organisationnels » sont temporellement limitées, on aurait vraisemblablement affaire à des périodes critiques. Les périodes critiques ne sont pas uniquement caractérisées par une augmentation de concentration d'une hormone. Par exemple, la présence de substance biochimique favorisant l'action d'une autre substance peut également être qualifiée de critique (Tobet et Fox, 1992). L'environnement

moléculaire peut être un facteur de développement aussi important que la concentration hormonale.

Chez le rat adulte (*Rattus sp.*), l'hippocampe et le corps calleux démontrent un certain dimorphisme sexuel au niveau cellulaire (Juraska, 1991). En fait les neurones des femelles auraient un plus grand nombre d'axones que ceux des mâles dans la région du splénium du corps calleux. Ce dimorphisme aurait de bonnes chances de résulter d'une action de l'environnement post-partum et notamment de la concentration de testostérone au niveau de l'hippocampe, entre autre pour le nombre moyen d'axones. Ces zones sont associées à des phénomènes « cognitifs » puisqu'il s'agit de structures supérieures.

Les « *nucleus of densely stained cells* » (noyaux des cellules densément tachetées) sont plus gros chez les mâles. Cette différence dépend de la sécrétion de testostérone dans les premières semaines de la vie chez le rat. Les modèles de sécrétion inverses du relâchement des gonadotropines, comme LH et FSH, peuvent être stimulés de deux façons différentes en contexte expérimental. Soit par la castration des mâles ou par l'injection de testostérone chez les femelles. Chez le mâle, l'ICSH « *interstitial cell-stimulating hormone* » (hormone de stimulation des cellules interstitielles), l'équivalent de LH, permet la croissance et le développement des cellules testiculaires interstitielles (cellules de Leydig) qui convertissent les précurseurs des stéroïdes en testostérone. Le rôle des gonadotropines dans la spermatogénèse n'est pas clair et il est de plus très complexe. Par exemple, on s'est rendu compte qu'en bloquant la montée néonatale de testostérone chez le marmouset (*Cebus sp.*) à l'aide d'un antagoniste au GnRH « *gonadotropin-releasing hormone* » (hormone relâcheuse de gonadotropine) la capacité reproductrice des mâles ne semblait pas affectée. Mais à long terme, c'est le système immunitaire des marmousets qui a paru souffrir de ce blocage artificiel (Lunn *et al.*, 1997).

5. Des structures nerveuses à la cognition

5.1 Le dimorphisme sexuel du lobe préoptique

Chez les mammifères, on observe un dimorphisme sexuel dans la concentration de RO ARNm dans l'aire préoptique en bas âge. L'aire préoptique est située à l'arrière du chiasma optique, sous le III^e ventricule. C'est en 1985 que Swaab et Fliers ont rapporté pour la première fois un tel dimorphisme chez l'humain.

Grâce à deux tests, «le renversement d'objet» et «la discrimination concurrente», Overman *et al.* (1996) ont proposé que le dimorphisme sexuel morphologique de l'aire préoptique pourrait être à l'origine d'un dimorphisme cognitif en bas âge. Ces deux tâches sont très semblables mais diffèrent significativement quant au processus de traitement de l'information provenant de l'environnement.

Le renversement d'objet requiert que le sujet déduise un critère visuel qui permet de faire un choix entre deux objets proposés de façon à obtenir un renforcement positif. Par exemple, un sujet parvient à comprendre qu'il obtiendra une récompense s'il choisit l'objet qui est bleu plutôt que celui qui est rouge lors d'un essai auquel il est confronté à deux objets, dont un de couleur bleu. Puis, sans avertissement, l'expérimentateur inverse l'association, . C'est le stimulus négatif qui devient positif et *vice versa*. Dans l'exemple, le rouge devient donc la couleur à choisir pour obtenir la récompense. On mesure alors le nombre d'essais nécessaire pour que le sujet comprenne le changement. Le nombre de paires d'objets est d'environ une centaine, de sorte que les répétitions sont très rares. Cette capacité de s'adapter au changement semble être sous le contrôle d'une aire du lobe frontal du cerveau appelée zone préfrontale orbitale. Cette zone est située autour des circonvolution orbitales (*Gyri orbitales*) (Clark et Goldman-Rakic, 1989).

Pour ce qui est du test de discrimination concurrente, il requiert que le sujet comprenne simultanément une série de « stimuli discriminatoires ». Le sujet est confronté à une vingtaine de paires d'objets en trois dimensions qui se répètent aléatoirement. Chaque paire d'objets contient, tout comme pour le renversement d'objet, un objet à identifier qui conduit à un renforcement positif, la différence est que cette fois, il n'y a pas de critère particulier. Le test de discrimination concurrente comprend également un renversement de valeur de renforcement des objets. Par cette méthode, on tente de mesurer un système d'habituation qui ne fait pas appel à la mémoire cognitive du système limbique mais plutôt à un apprentissage « essayer-erreur » utilisant le circuit corticostriatal pour emmagasiner les informations (Overman *et al.*, 1992). Selon les chercheurs, les performances à cette tâche dépendent de l'intégrité de l'aire « TE » (« *temporal E* », von Bonin et Bailey, 1947), zone qui s'étend sous le sillon temporal supérieur jusqu'au sillon postérieur médian dans le cortex temporal inférieur (Phillips *et al.*, 1988).

Bachevalier et Hagger (1991) ont observé chez le macaque rhésus (*Macaca mulatta*) que les jeunes mâles obtiennent des scores nettement plus élevés que les femelles à la tâche de renversement d'objet, alors que les jeunes femelles réussissent mieux que les mâles à la tâche de discrimination concurrente. Après injection de testostérone exogène (testostérone propionate) aux femelles, celles-ci obtiennent des scores comparables à ceux des mâles à la tâche de renversement d'objet. On observe également une différence entre les mâles normaux et les mâles ayant subi une lésion du lobe préfrontal. Ces derniers ont des scores semblables aux femelles non lésées. Ces différences deviennent imperceptibles ou disparaissent vers la deuxième année. Il se pourrait donc que le cortex préfrontal se développe plus lentement chez les femelles même durant la première année postnatale, sous l'influence de la testostérone.

L'habileté à compléter des tâches de discrimination visuelle avec succès apparaît quelques semaines plus tôt chez les femelles. Mais les mâles orchirectomisés réussissent ces tâches aussi bien et aussi tôt que les femelles. Le lobe temporal des femelles se développerait peut-être plus rapidement que celui des mâles. On a dénoté un effet différentiel de deux androgènes : la testostérone propionate (TP) et la dihydrotestostérone (DHT). En effet, les femelles ovariectomisées auxquelles on a injecté de la TP ne démontraient pas de différences de scores, alors que les femelles ovariectomisées avec de la DHT injectée réussissaient aussi bien que les mâles normaux.

Chez l'homme, on a noté qu'une apoplexie du lobe temporal entraîne un déclin des facultés cognitives plus rapidement chez les individus de sexe féminin que masculin. Une partie du lobe temporal des filles se développerait probablement plus rapidement en bas âge que chez les garçons (Taylor, 1971). Les fillettes apprennent généralement plus rapidement que les garçons à marcher, s'asseoir et parler. De leur côté, les garçons sont généralement reconnus comme possédant des habiletés visuo-spatiales supérieures (Tighe et Powlison, 1978). Overman et ses collaborateurs (1996) ont répété, cette fois chez l'homme, le même type de tests cognitifs que Bachevalier et Hagger (1991) avaient effectué chez le macaque rhésus (*Macaca mulatta*). L'équipe d'Overman a retrouvé, chez notre espèce, les mêmes caractéristiques de développement cognitif que chez le macaque.

Les nourrissons de sexe masculin seraient en moyenne meilleurs que ceux de sexe féminin au test d'objet renversé jusqu'aux environs du 30^{ème} mois après la naissance. Quant aux fillettes, elles seraient à leur tour supérieures, en moyenne au test de discrimination concurrente pendant les 36 premiers mois. Ainsi tout porte à

croire qu'il existerait des mécanismes similaires entre l'homme et le macaque rhésus (Overman *et al.*, 1996).

Overman *et al.* (1996) estiment que ces différences sexuelles peuvent être présentes tout au long de la vie. Selon eux, le fait que les différences ne sont plus détectables après une certaine période peut être le résultat d'un phénomène de socialisation. Les auteurs basent leur hypothèse sur des études récentes portant sur le corps calleux. La disparition des différences sexuelles après 30-35 mois pourrait alors s'expliquer par 3 possibilités:

- 1) Le développement du cerveau des deux sexes deviendrait fonctionnellement équivalent aux environs de la troisième année de vie;
- 2) À cause du plateau hormonal qui suit la poussée postnatale, le fonctionnement du cerveau des deux sexes deviendrait équivalent entre le septième mois et le début de la puberté. À la puberté, les niveaux d'hormones, et par conséquent les capacités cognitives qui s'y rattachent redeviendraient différents;
- 3) Certaines capacités spatiales des cerveaux masculins et féminins diffèreraient tout au long de la vie, mais les différences sexuelles seraient masquées chez les enfants plus âgés et les adultes parce que les tâches demandées dans les tests après trois ans ne permettent pas de bien évaluer ces différences.

Chacune de ces possibilités demande des études plus approfondies. Cependant, les résultats de tests de tomographie par émission de positrons (TEP) et d'imagerie par résonance magnétique (IRM) font penser que la troisième hypothèse d'Overman et de ses collaborateurs serait la plus probable. En effet, Cowell *et al.* (1994) ont semblé démontrer que le dimorphisme sexuel neuroanatomique de

l'homme n'est pas fixé après la petite enfance, mais continue de se transformer au cours de l'âge adulte.

5.2 Le dimorphisme sexuel du corps calleux

Les androgènes pourraient également exercer une influence sur le développement du corps calleux. Ce dernier est situé entre les deux hémisphères du cerveau et pourrait jouer un rôle important dans le phénomène de latéralisation. Hines *et al.* (1992) ont étudié la latéralisation du cerveau chez 28 femmes âgées entre 20 et 45 ans. Les sujets qui avaient une faible latéralisation possédaient de plus gros splénium ainsi que des scores de fluidité verbale plus faibles que la moyenne. Les estimations des volumes des splénium ont été déterminées par résonance magnétique (IRM).

5.3 La latéralisation du cerveau

Selon Geschwind et Behan (1982), la testostérone sécrétée par les testicules lors de la vie fœtale est responsable de la latéralisation du cerveau. Leur hypothèse s'appuie sur une étude antérieure (Chi *et al.*, 1977) qui indiquait que des circonvolutions de l'hémisphère droit apparaissent une à deux semaines plus tôt que celles de l'hémisphère gauche lors du développement fœtal. Geschwind et Behan en ont déduit que la testostérone aurait pour effet de ralentir le développement de l'hémisphère gauche. Il en résulterait donc une dominance de l'hémisphère droit chez les garçons.

D'autres études subséquentes portant sur la latéralisation vont dans le même sens que Gershwind et Behan. Tan (1994), par exemple, conclut que les garçons auraient l'hémisphère droit du cerveau plus développé, alors que ce serait l'hémisphère gauche chez les filles. Benbow (1986), reprend l'hypothèse de Gershwin et Behan en observant que 80% des surdoués en mathématique ou en habiletés verbales parmi son échantillon sont gauchers ou myopes. Et par conséquent, la testostérone pourrait être à l'origine d'un tel phénomène, puisque l'androgène semble jouer un rôle important dans la latéralisation du cerveau et le développement du système visuel.

Drea *et al.* (1995) ont tenté de vérifier, chez le macaque rhésus (*Macaca mulatta*), l'influence de la testostérone sur la latéralisation du cerveau. Les mâles dont le niveau d'androgène avait été ramené au niveau des femelles démontraient une latéralisation réduite par rapport au groupe de mâles témoins.

5.4 Les autres conséquences du dimorphisme sexuel

Il est aussi fort possible que l'élévation périnatale de testostérone ait plus d'une fonction. Tout d'abord, on attribue à la poussée néonatale de testostérone un rôle bien documenté d'activation sexuelle. On lui attribue également un rôle de différenciation des zones corporelles et cérébrales qui sont reliées au comportement sexuel. Par exemple, il existerait une aire du lobe préfrontal qui induirait le relâchement et la régulation des gonadotropines dans le lobe antérieur de l'hypophyse humaine à partir du début de la puberté. L'influence de ces gonadotropines semble importante à partir de la période périnatale (Breedlove, 1992). Enfin, cette poussée périnatale de testostérone pourrait avoir un rôle additionnel de développement

neuronal postnatal dans des parties du SNC responsables de certains aspects cognitifs (Collaer et Hines, 1995).

Selon Kimura et Hampson (1994), certaines fonction du SNC continueraient à dépendre des hormones sexuelles à l'âge adulte. En effet, les performances cognitives des femmes à des tâches reconnues comme sexuellement dimorphiques: la fluidité verbale, la vitesse de perception, la dextérité manuelle et la perception spatiale par exemple varieraient en fonction de la quantité d'œstrogène présente dans le système. Par conséquent, ces tâches cognitives dépendraient en partie du cycle menstruel. Les auteurs dénotent également une certaine augmentation des performances de l'oreille droite à des tests d'écoute durant la phase où l'œstrogène culmine.

C'est l'œstradiol chez les individus de sexe masculin qui agirait comme agent mesurable au niveau de la mémoire visuelle et verbale plutôt que la testostérone. En effet, la testostérone en tant que telle ne semble en rien influencer les hommes adultes au point de vue des types d'habiletés cognitives dans des tâches traditionnellement reconnues comme spécifiques à chaque sexe: les habiletés spatiales et mathématiques pour les hommes et la vitesse de perception, la fluidité verbale et le vocabulaire chez les femmes (Gouchie et Kimura, 1991; Kampen et Sherwin, 1994; 1996).

Afin d'explorer la constance transculturelle de ces résultats, Christiensen (1993) a effectué une étude comparative de tests de perception spatiale chez les Bochimans du désert du Kalahari. Elle a observé un effet de la DHT sur les habiletés verbales et de l'œstrogène sur les habiletés spatiales. Cependant, les résultats de l'étude ne permettent pas de conclure à des différences interindividuelles significatives, ni d'établir une relation avec la concentration mesurée, les habiletés mesurées et les effets antérieurs des montées de testostérone fœtales, néonatales et pubertaires.

5.5 Les hypothèses évolutives du dimorphisme sexuel

Plusieurs hypothèses évolutives ont été proposées pour expliquer le dimorphisme sexuel de certaines habiletés cognitives chez l'homme.

Selon Gaulin et FitzGerald (1986), les espèces polygynes, comme la nôtre et certaines espèces de rongeurs, possèdent un dimorphisme sexuel marqué au niveau spatial parce que les mâles et les femelles exploitent un territoire de grandeur différent. Chez les espèces monogames par contre, comme certaines espèces de souris, l'absence de différence au niveau de la taille du territoire et de l'importance reliée à sa défense pour le succès reproductif expliquerait l'absence de dimorphisme sexuel.

Kimura et Hampson (1994) proposent une autre hypothèse évolutive pour rendre compte des différences entre les mâles et les femelles. Selon ces auteurs, on peut concevoir qu'il soit utile pour le mâle de connaître une augmentation de ses habiletés spatiales au printemps dans les sociétés de chasseurs-cueilleurs nomades pour la relocalisation du camp. L'explication devient plus problématique pour les variations de performances des habiletés cognitives au cours du cycle menstruel. Il est à noter que l'on ignore encore le mécanisme neural qui produit ces derniers changements.

Des chercheurs de l'Université du Colorado (Wynn *et al.*, 1996) ont tenté de faire correspondre des indices de l'évolution de la perception spatiale et des données archéologiques (outillage lithique) qui, selon eux, pouvaient être informatives de l'évolution des différences sexuelles. Aucun résultat satisfaisant ne s'est dégagé de leurs analyses. Les auteurs concluent que la différence sexuelle observée aujourd'hui ne serait finalement qu'un sous-produit évolutif. Ce sous-produit pourrait être le

résultat d'une pression sélective pour un taux d'hormone stéroïde optimale lors développement. Ajoutons à cela le fait que le sexe des producteurs de ces outils n'est pas connu.

6. Les relations entre le taux de stéroïde et les performances cognitives

Jacklin *et al.* (1988) ont tenté de vérifier si un haut taux de testostérone durant la période périnatale était associé significativement avec des habiletés spatiales à l'âge de six ans. Le résultat le plus significatif obtenu a été une corrélation de 0,398 chez les filles. Mais il s'agit d'une corrélation entre deux composantes principales de deuxième ordre nommées: « composante des androgènes » et « composante spatiale ». La composante des androgènes comprenait la testostérone et l'androsténédione et la composante spatiale (18% de la variance totale) un test d'habiletés spatiales.

Une autre étude tenta de relier le taux de testostérone du liquide amniotique pendant le second trimestre de la grossesse avec 11 tests d'habiletés cognitives menés chez des enfants de 4 ans (Finegan *et al.*, 1992). L'équipe de Finegan n'a trouvé aucune relation entre la testostérone et les résultats aux tests cognitifs chez les garçons. Chez les filles, les chercheurs ont obtenus une relation négative avec un test de blocs de construction et une série de questions reliées aux chiffres. Ils ont obtenus également une relation en « U » inversé avec le test de compréhension de langage et celui de groupements conceptuels. Cependant, aucun des 11 tests n'a démontré de différences liées au sexe.

Deuxième partie

7. La testostérone dans la salive

Le dosage salivaire de testostérone a plusieurs avantages. Tout d'abord, la collecte, l'entreposage et l'envoi d'échantillons pour analyses est plus facile. De plus, lorsqu'on travaille avec des sujets comme les nouveau-nés, cela permet d'éviter certains problèmes évidents, d'ordre éthique. Aussi la testostérone recueillie dans la salive serait un bon estimateur, selon certains auteurs, de la testostérone dite libre. La testostérone libre est la proportion du stéroïde qui n'est liée à aucune autre molécule. La testostérone libre est donc disponible pour des réactions métaboliques dans l'organisme (Thomopoulos, 1992 et Quissell, 1993).

7.1 Les protéines de liaison de la testostérone

Deux types de protéines plasmatiques sont liées aux androgènes en circulation. Ces deux types sont l'albumine (non spécifique aux androgènes) et la globuline (spécifique aux androgènes), plus particulièrement la globuline de liaison d'hormone sexuelle (SHBG; *sex hormone-binding globulin* ou globuline de liaison d'hormone sexuelle). En fait, seulement 1 à 2% des androgènes circuleraient librement dans le sang (Gower, 1979).

Il serait donc possible d'évaluer la quantité de testostérone libre présente dans le corps humain en prenant les pourcentages théoriques (1-2%) des valeurs de références issues des concentrations plasmatiques de testostérone totale. Prenons par exemple des valeurs de références prises dans la littérature pour l'homme adulte.

Cook et Beastall (1987), donnent des concentrations sanguines de testostérone se situant autour de 11-36 nmol/l et Gower (1979) autour de 9-24 nmol/l. Ce qui donne une étendue de 9000-36000 pmol/l, si on fait la conversion. Puis, si on considère la testostérone libre à 1%, on obtient une concentration de l'ordre de 90-360 pmol/l et de 180-720 pmol/l pour une proportion de 2%. Ces valeurs restent acceptables comme estimation selon les concentrations de testostérone salivaire de référence que donne Read (1993), soit une étendue de 150-500 pmol/l pour un échantillon d'hommes adultes.

7.2 Les unités de mesures

Les unités de mesure varient beaucoup d'une étude à l'autre. Certains chercheurs utilisent le nmol/l ou le pmol/l alors que d'autres le mg/dl ou le µg/dl. La conversion des unités de mesures de masse atomique en unités de mesures de volume molaire et inversement, peut s'estimer à l'aide des formules suivantes:

$$\text{pg/ml} \times 0,003467 = \text{nmol/l}$$

$$\text{nmol/l} \times 288,433804 = \text{pg/ml}$$

7.3 Le dosage par radioimmunoessai

La mesure précise des stéroïdes dans le sang ou dans la salive est relativement difficile à cause des faibles concentrations qui sont de l'ordre du picomole ou du nanomole par litre. Pour ce qui est de la testostérone libre ou salivaire, sa concentration peut être environ de 50 à 100 fois plus faible que le taux sanguin de testostérone totale. La technique la plus précise utilisée à ce jour pour la détermination de la concentration de stéroïdes est le dosage par radioimmunoessai ou

RIA (pour *radioimmunoassay*). Cette méthode est basée sur la compétition entre des hormones marquées radioactivement (calibrateurs) et d'autres hormones qui ne sont pas radioactives (échantillons analysés). La concentration inconnue d'une substance non étiquetée (échantillons analysés) est déterminée en comparant son effet inhibiteur sur la liaison d'un antigène étiqueté radioactivement avec un anticorps spécifique ayant un effet inhibiteur connu.

Dabbs *et al.* (1995) ont procédé à une évaluation de la régularité de trousse de radioimmunoessai commerciales pour des données de testostérone salivaire d'adultes dans neuf laboratoires à travers le monde. Parmi les neuf laboratoires, deux ont utilisé la même trousse que celle pour l'ÉJNQ. Il s'agit de la trousse ^{125}I avec tubes enduits d'anticorps (Coat-A-Count[®]) sans extraction de Diagnostic Products Corporation (Los Angeles, CA). Essentiellement, l'équipe de Dabbs a obtenu un coefficient de corrélation linéaire à l'intérieur des laboratoires de $r = 0,87$ pour les hommes et de $r = 0,78$ pour les femmes. Pour ce qui est des coefficients de corrélations entre les laboratoires, ils ont été respectivement, pour les hommes et les femmes, de $r = 0,61$ et $r = 0,58$. Les résultats ont été calculés à l'aide d'une transformation Z de Fisher, une transformation logarithmique normalisant les distributions et permettant les tests d'hypothèses sur les coefficients de corrélation. Pour les deux laboratoires ayant utilisé la même trousse que celle de l'ÉJNQ, on a obtenu un coefficient de corrélation de $r = 0,64$ entre laboratoires et de $r = 0,62$ et $r = 0,66$ en moyenne avec les autres laboratoires. Il s'agit là de données portant sur les hommes adultes, les deux laboratoires utilisant la trousse Coat-A-Count[®] n'ayant pas analysé de testostérone féminine à cause de leur manque d'expérience dans ce domaine. Dabbs et ses collègues concluent que les données issues de ces différentes trouses sont utilisables pour la recherche en général.

7.4 Sérum, plasma, urine et salive

On retrouve principalement quatre types de sources physiologiques de testostérone: le sérum, le plasma, l'urine et la salive. Le sérum est le liquide qui se sépare du caillot après la coagulation du sang, alors que le plasma est le fluide de couleur paille qui reste lorsque les globules en suspension ont été retirés du sang. En fait le sérum a la même composition que le plasma, mais sans fibrinogène. Le fibrinogène est la protéine d'où provient la fibrine, substance filamenteuse qui emprisonne les globules du sang et de la lymphe au cours de la coagulation. L'urine contient à peu près les mêmes concentrations de testostérone que le sérum et le plasma mais le taux y est moins stable à cause des fluctuations du métabolisme. Enfin, il y a la salive qui contient de la testostérone, en faible quantité comparativement aux autres fluides, principalement à cause de la perméabilité membranaire au niveau des glandes salivaires.

7.5 Le métabolisme de la testostérone salivaire

L'entrée de la testostérone dans la salive se fait par diffusion simple (passive) à travers l'épithélium des glandes salivaires. Le sodium (Na^+) est pompé par un processus à dépendance énergétique (ATP; adénosine triphosphate) dans le feuillet luminique de la glande, grâce au gradient de pression osmotique produit. Ce gradient de pression crée une circulation d'eau et une tendance pour tous les solutés à égaliser leurs concentrations à travers la membrane semi-perméable. Les petites molécules à

forte polarité comme les sucres et les stéroïdes conjugués sont en quelque sorte filtrées par la membrane lipidique des cellules de surface. Ces molécules ne peuvent alors traverser vers les canaux excréteurs que par les jonctions étroites entre les cellules. Ce processus de diffusion n'est donc pas très efficace pour des stéroïdes conjugués avec des molécules dont le poids moléculaire est supérieur à environ 400 daltons (Read, 1993). À cause du faible taux de dissociation d'une hormone stéroïde avec sa protéine de liaison, les stéroïdes qui se dissocient et passent à travers la membrane varient en fonction du volume sanguin qui alimente les glandes salivaires durant la formation de la salive. C'est pourquoi le niveau de testostérone salivaire refléterait la concentration de testostérone libre dans le plasma.

Le haut degré d'affinité entre le stéroïde et sa protéine de liaison rendrait donc possible l'estimation de la concentration de testostérone libre par la testostérone salivaire. Si ce n'était pas le cas, alors le niveau salivaire refléterait plutôt la concentration plasmatique totale. On peut cependant s'interroger sur la possibilité que le stéroïde soit métabolisé au niveau de l'épithélium. Par exemple les acini des glandes salivaires contiennent beaucoup d'oxygénases à fonctions diverses qui ont le potentiel de changer la structure chimique de l'hormone en fixant de l'oxygène et de l'hydrogène. La présence de certaines bactéries dans la microflore buccale pourrait également contribuer à métaboliser la testostérone qui passe par les glandes salivaires (Quissell, 1993).

7.6 La testostérone salivaire et la proportion biologiquement active de testostérone

Les chercheurs obtiennent de fortes corrélations linéaires entre le taux de testostérone libre dans le plasma et le taux de testostérone salivaire (Navarro *et al.*,

1986; Johnson *et al.*, 1987 et Rilling *et al.*, 1996) avec des coefficients variant de 0,83 à 0,91. Navarro *et al.* (1986) ont obtenus des proportions de 0,57% de testostérone libre par rapport à la testostérone totale dans le sérum et de 2% pour la testostérone salivaire à partir d'un échantillon de 25 sujets. Johnson *et al.* (1987) ainsi que Rilling *et al.* (1996) ont obtenus tous deux des coefficients de corrélation de $r = 0,83$ entre le taux de testostérone salivaire et un autre estimateur de la proportion de testostérone libre avec deux méthodes de radioimmunoessai différentes. Johnson et ses collaborateurs ont mesuré la concentration de testostérone libre dans le sérum chez 194 individus des deux sexes. Tandis que l'équipe de Rilling a prélevé le taux de testostérone plasmatique de 218 adolescents âgés entre 11 et 23 ans.

Mais la communauté scientifique n'est pas unanime sur le fait que la testostérone salivaire est équivalente à la proportion biologiquement active de testostérone sanguine. En effet, des expériences menées *in vivo* sur des rats de Sprague-Dawley (*Rattus sp.*) semblent indiquer le contraire. Les changements dans le métabolisme de la testostérone pourrait influencer sa quantité issue des glandes salivaires indépendamment d'un changement de la concentration biologiquement active du stéroïde dans le plasma (Cefalu *et al.*, 1986). Une des principale causes de ce phénomène serait la rapidité avec laquelle le métabolisme de la testostérone s'effectue dans les glandes salivaires: les liens entre l'hormone stéroïde et sa protéine de liaison y seraient brisés et formés très rapidement. Selon Rey *et al.* (1988), la concentration de testostérone salivaire peut donc excéder la concentration de testostérone libre par un facteur de deux ou trois chez les femmes.

7.7 Validité des essais

La validité des essais de stéroïdes salivaires dépend essentiellement de deux facteurs indépendants que l'on peut formuler sous forme de questions (Read 1993). Cette validation comprend évidemment la fidélité des résultats:

- 1) La concentration du stéroïde dans la salive peut-elle être mesurée avec assez de précision?

- 2) Les concentrations obtenues sont-elles corrélées avec les niveaux de plasma total, de plasma libre ou quelque autre paramètre physiologique d'intérêt?

8. Revue et validation de la testostérone salivaire chez les adultes

L'objectif principal de cette étude consiste à valider des données de testostérone salivaire de jumeaux nouveau-nés âgés d'environ cinq mois. La littérature sur le sujet est cependant réduite. D'autre part, il n'a pas été possible de comparer les données avec d'autres paramètres physiologiques comme des concentrations de testostérone libres ou disponibles biologiquement dans le plasma. La validation débute donc par la comparaison des données de la littérature portant sur la testostérone salivaire à l'âge adulte, avec les données salivaires des hommes et des femmes de l'ÉJNQ. (Tableaux I et III). La littérature chez l'adulte n'est pas très abondante mais la précision est théoriquement meilleure que celle des nouveau-nés à cause de concentrations supérieures chez l'adulte.

Tableau I. Résultats comparatifs de testostérone salivaire chez l'homme adulte. (pg/ml)

| Source | n | moyenne | écart-type | Étendue |
|----------------------------------|-----|---------|------------|--------------|
| ÉJNQ | 234 | 118,10 | 52,04 | 8,50-277,63 |
| Khan-Dawood <i>et al.</i> (1984) | 23 | 193,7 | n/d- | n/d |
| Johnson <i>et al.</i> (1987) | 31 | 65,40 | 22,86 | 19,68-111,13 |
| Rey <i>et al.</i> (1987) | 8 | 125,77 | 24,16 | n/d |

n/d: données non disponibles.

Read (1993) a procédé à une recension de 18 autres études mesurant la testostérone salivaire de sujets adultes de sexe masculin, totalisant plus de 220

individus. Le consensus acceptable dans la littérature situe les étendues de concentration observées entre 150 et 500 pmol/l (43,4-144,7 pg/ml). Les données des pères de l'ÉJNQ semblent donc s'accorder en moyenne avec la littérature, malgré des valeurs extrêmes. Mais si on tient compte de la taille de l'échantillon, la probabilité d'obtenir des données très fortes ou très faible augmente avec le nombre de sujets (Tableau I).

Comparons maintenant avec les données du Tableau II, qui présentent des valeurs en fonction des deux pourcentages théoriques prédéterminés du taux de testostérone totale (1% et 2%) avec des étendues de référence de testostérone totale de l'homme adulte.

Tableau II. Moyennes et étendues de concentration de testostérone libre chez l'homme adulte (< 50 ans) calculés à partir de valeurs théoriques (pg/ml).

| références | <i>proportion théorique</i> | | | |
|--------------------------|-----------------------------|--------------|---------|--------------|
| | 1% | | 2% | |
| | moyenne | étendue | moyenne | étendue |
| Gower, (1979) | 70,0 | n/d | 140,0 | n/d |
| Cook et Beastall, (1987) | n/d | 31,73-103,84 | n/d | 63,46-207,68 |
| DPC, (1997a) | 63,0† | 24,5-183,6 | 126,0† | 49,0-367,2 |

†: médiane. n/d: données non disponibles. DPC: Diagnostic Products Corporation.

Gower (1979), donne une moyenne de concentration de testostérone totale de 7000 pg/ml, Cook et Beastall (1987) une étendue absolue de 3172,77-10383,62 pg/ml et DPC (1997) de 2450-18360 pg/ml. Si par exemple, pour ce dernier, on fixe le taux

à 1%. On obtient alors une moyenne de 63,0 pg/ml et un étendue totale de 24,5-183,6 pg/ml. Étant donné qu'en fixant le taux à 2% on double tout simplement les valeurs (49,0-367,2 pg/ml), les résultats de l'Étude des jumeaux nouveau-nés du Québec semblent toujours comparables avec une proportion théorique d'environ 1% à 2% (0,00-277,63 pg/ml).

La Figure 1 montre un histogramme de la concentration de testostérone salivaire des pères de l'ÉJNQ. La forme de la distribution est assez typique des concentrations hormonales en général. C'est-à-dire que la distribution de fréquence à un coefficient de dissymétrie légèrement positif (0,248) puisqu'elle s'allonge vers la droite (Jolicoeur, 1998).

La même stratégie de comparaison avec la littérature sur la testostérone salivaire a été employée pour les mères de l'ÉJNQ (Tableau III). On possède deux échantillons résultant d'une prise en laboratoire et d'une autre à domicile.

Figure 1. Histogramme de distribution de fréquences de la concentration de testostérone salivaire des pères de l'ÉJNQ (pg/ml). $n = 234$, moyenne = 118,10 et écart-type = 52,04.

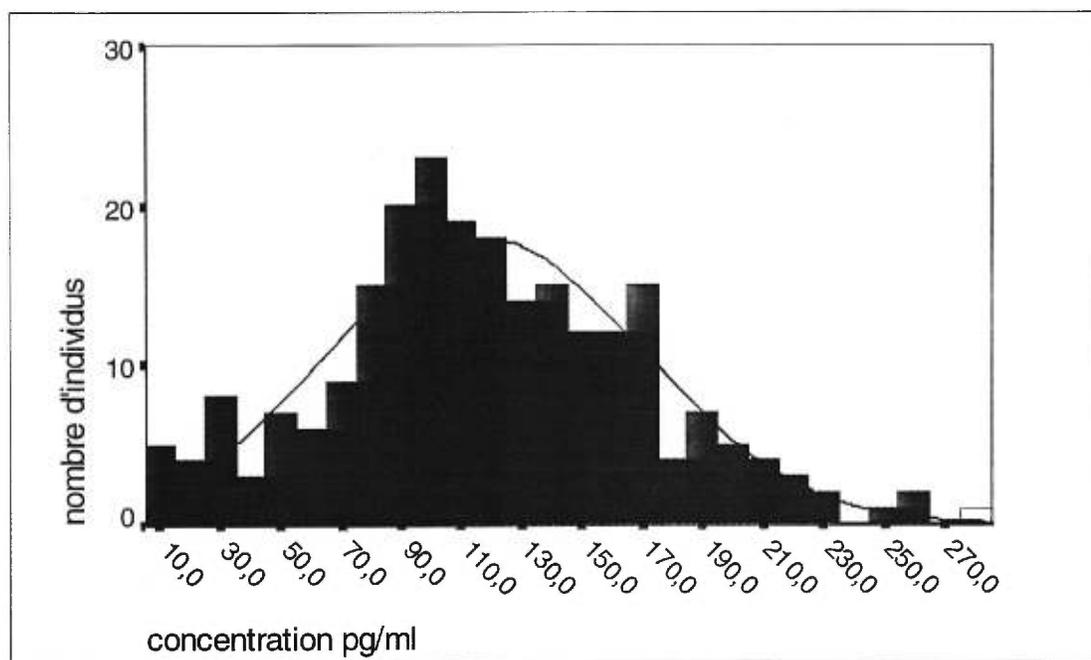


Tableau III. Résultats comparatifs de testostérone salivaire chez la femme adulte. (pg/ml)

| Source | n | Moyenne | écart-type | étendue |
|----------------------------------|------------------|--------------------|------------|--------------|
| Étude des jumeaux, (1998) | 304 ¹ | 19,62 | 12,10 | 0,14-62,14 |
| | 254 ² | 31,51 | 21,68 | 0,40-135,89 |
| Khan-Dawood <i>et al.</i> (1984) | 29 | 108,3 [†] | 5,8* | n/d |
| | | 130,5 [‡] | 6,9* | |
| Johnson <i>et al.</i> (1987) | 40 | 9,84 | 3,18 | < 5,79-16,21 |
| Rey <i>et al.</i> (1987) | 13 | 16,06 | 8,77 | n/d |

1: prise au laboratoire. 2: prise au domicile. †: (phase de prolifération). ‡: (phase sécrétrice)

*: erreur type. n/d: données non disponibles

Khan-Dawood *et al.* (1984) obtiennent des résultats nettement plus élevés que ceux des autres études (Tableau III). Ils outrepassent aussi les concentrations théoriques calculées au Tableau IV. Il est possible que la technique utilisée par Khan-Dawood et ses collaborateurs pour déterminer la concentration de testostérone ne soit pas aussi restrictive que les autres. Étant donnée que la relation entre la testostérone salivaire et totale est théoriquement d'environ 1% à 2%, la méthode utilisée détecterait peut-être d'autres androgènes qui sont semblables à la testostérone. Ce genre de problème est relativement fréquent et a pour effet de gonfler les résultats. Pour les femmes, si on fixe notre proportion de testostérone libre à 1% et 2%, on obtient les valeurs de références présentées au Tableau IV. Les trois références utilisées sont les mêmes que pour la comparaison avec les pères.

Les résultats des deux sous-échantillons des mères de l'ÉJNQ semblent cohérents, seuls les maxima apparaissant divergents. Les distributions de fréquences

révèlent cependant qu'il s'agit de données isolées (Figures 2 et 3). On peut également remarquer que les données expérimentales et les moyennes théoriques de testostérone libre calculées (Tableau IV), sont en moyenne un peu plus faibles que celles obtenues à partir de l'ÉJNQ et des autres recherches portant sur la testostérone salivaire.

Tableau IV. Moyennes et étendues de concentration de testostérone libre chez la femme adulte (< 50 ans) calculés à partir de valeur théoriques (pg/ml).

| références | proportion théorique | | | |
|--------------------------|----------------------|---------|---------|----------|
| | 1% | | 2% | |
| | moyenne | étendue | moyenne | Étendue |
| Gower, (1979) | 5 | n/d | 10 | n/d |
| Cook et Beastall, (1987) | < 50 ans | n/d | 2,9-9,2 | 5,8-18,4 |
| | Contraceptifs oraux | n/d | 2,0-7,8 | 4,0-15,6 |
| DPC, (1997) | Ovulation | 2,4† | 2,0-8,1 | 4,8† |
| | Contraceptifs oraux | 1,5† | 1,0-2,8 | 3,0† |

†: médiane.

n/d: données non disponibles

Figure 2. Histogramme de distribution de fréquences de la concentration de testostérone salivaire des mères de l'ÉJNQ lors de la prise en laboratoire (pg/ml). $n = 304$, moyenne = 19,62 et écart-type = 12,10.

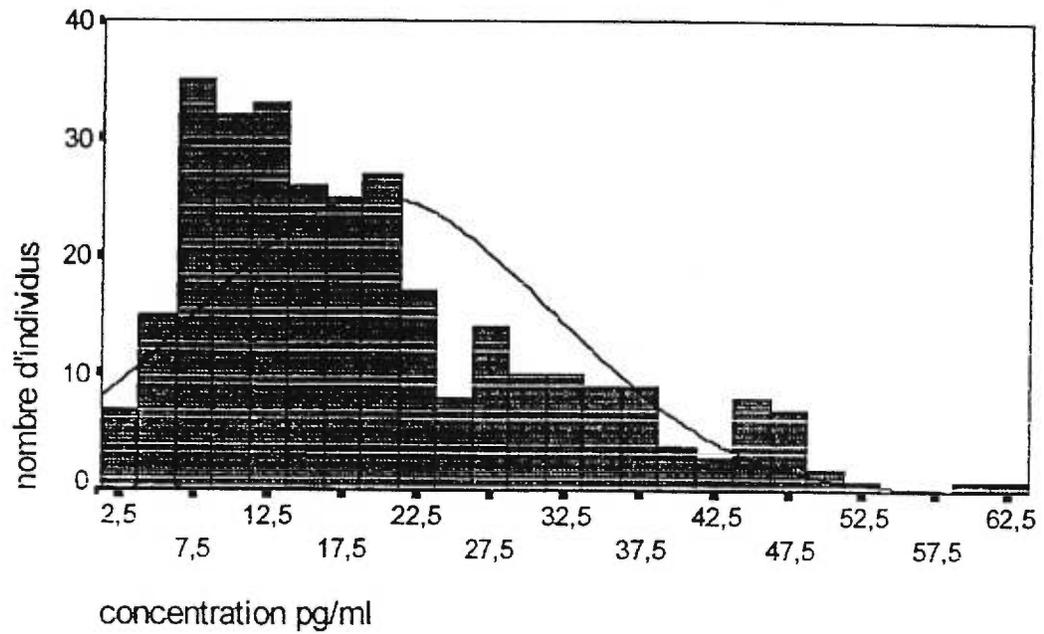
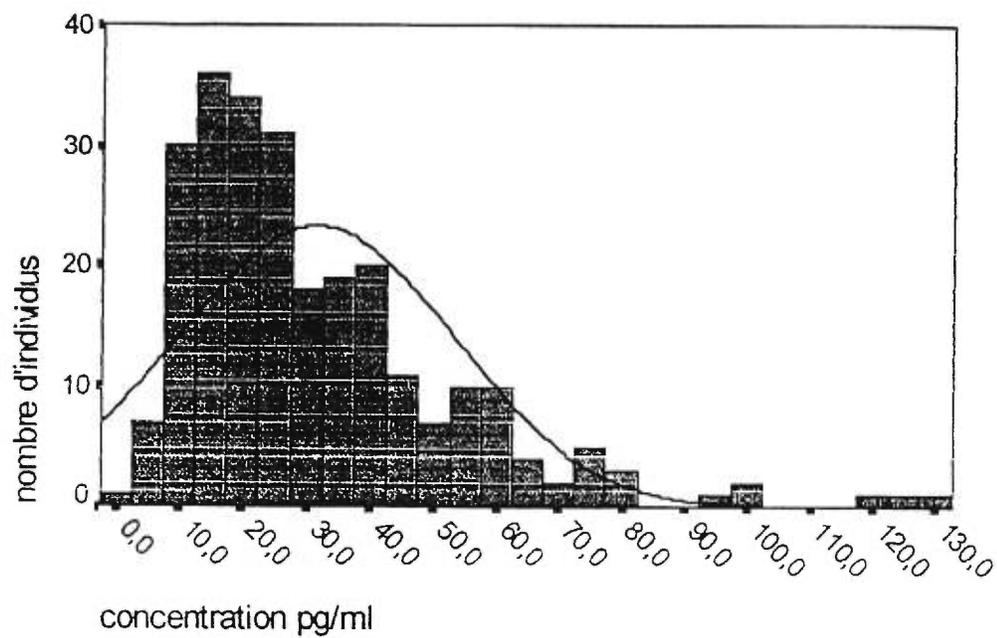


Figure 3. Histogramme de distribution de fréquences de la concentration de testostérone salivaire des mères de l'ÉJNQ lors de la prise au domicile (pg/ml). $n = 254$, moyenne = 31,51 et écart-type = 21,68.



9. Revue et validation de la testostérone à cinq mois

La littérature contenant des données sur la concentration de testostérone d'enfants à cinq mois est plutôt rare. Seulement sept articles sur le sujet ont été répertoriés, dont seulement deux (Cho *et al.*, 1985 et Huhtaniemi *et al.*, 1986) utilisent la testostérone salivaire. Néanmoins, Forest (1989) prend des mesures de testostérone libre à partir du plasma. Et Bolton (1989), estime la testostérone libre avec le FAI (*Free Androgen Index* ou Index d'Androgènes Libres).

Certaines études donnent des mesures plus précises que d'autres. Cette revue de littérature se poursuit donc avec un compte rendu sommaire des sept articles portant sur la testostérone salivaire. Après quoi, ces articles sont comparés à l'ÉJNQ à l'aide du Tableau V. Afin de pouvoir confronter le mieux possible les valeurs de la littérature à celles de l'ÉJNQ, des interpolations graphiques et arithmétiques ont été effectuées lorsque la précision de certains graphiques ou des tableaux dans un article était jugée assez bonne pour permettre d'en tirer des résultats exploitables.

Les interpolations graphiques ont été calculées à partir de points sur les courbes de concentrations des figures présentes dans l'article. Ces points ont été ensuite rapportés sur l'axe du temps à environ 5 mois ou 150 jours (van Schnakenburg *et al.*, 1980; Cho *et al.*, 1985; Forest, 1989 et Andersson *et al.*, 1998). Dans d'autres cas, les résultats des interpolations graphiques ont été déduites grâce à la moyenne de points des diagrammes de dispersion (Huhtaniemi *et al.*, 1986 et Bolton *et al.*, 1989). L'interpolation arithmétique de l'échantillon de sexe féminin de van Schnakenburg *et al.* (1980) a été calculée en prenant la moyenne des valeurs médianes des étendues des groupes de 2-3 mois et de 6-12 mois.

1) van Schnakenburg *et al.* (1980) ont obtenus des concentrations variant de 6 à 178 ng/dl (0,21- 6,17 nmol/l) avec une médiane de 63 ng/dl (2,18 nmol/l) pour les garçons du groupe de 4-5 mois. Pour les filles, la mesure n'a pas été prise à 5 mois. Mais en interpolant les données du groupe de 2-3 mois (4-13 ng/dl) et celles de 6-12 mois (2-10 ng/dl) on obtient à 5 mois une moyenne de 7,25 ng/dl (0,25 nmol/l). Si maintenant on se rapporte aux courbes graphiques, on obtient environ 6 ng/dl (0,21 nmol/l) pour les filles et 8-9 ng/dl (0,27-0,31 nmol/l) pour les garçons de 5 mois avec toute l'imprécision que cela peut comporter. Les interpolations pour les filles à 5 mois sont concordantes entre la moyenne et la médiane alors que celles des garçons ne correspondent pas. En fait la courbe des garçons est descendante à 5 mois avec une pente assez prononcée (environ -3,5) sur une échelle logarithmique qui passe d'environ 175 ng/dl à 5 ng/dl en 3 mois. La moyenne graphique d'environ 60 ng/dl des garçons est située vers 3 mois alors que l'amplitude de la courbe des fillettes autour de 5 mois est beaucoup plus faible.

2) Cho *et al.*, (1985) ont récolté des valeurs de testostérone salivaire pour 61 garçons de 1 à 4 mois et de 6 à 12 mois. Les coefficients de variation intra- et interessai ne dépassent pas 16%. L'interpolation graphique permet d'évaluer la valeur moyenne ainsi que l'écart-type à environ 5 mois. La sensibilité du protocole d'expérimentation était de 10 pg/ml (0,035 nmol/l). Les prélèvements de cette étude se sont faits entre 14h00 et 16h00. Or pendant cette période de l'après-midi, le taux de testostérone salivaire est environ la moitié de celle au lever (Riad-Fahmy *et al.*, 1982). Pourtant la moyenne demeure élevée si on la compare aux deux autres moyennes des données de testostérone salivaire du Tableau V (Huhtaniemi *et al.*, 1986 et l'ÉJNQ).

3) Huhtaniemi *et al.*, (1986) ont obtenus une moyenne à 5 mois comparable à l'Étude des jumeaux nouveau-nés du Québec, soit 0,03 nmol/l. Il s'agit de testostérone salivaire prise chez 22 garçons âgés de 1 à 6 mois entre 08h00 et 10h00. La sensibilité

du radioimmunoessai est environ trois fois et demi plus forte que celle de Cho *et al.* (1985), soit 2,88 pg/ml. Les coefficients de variation intra- et interessai ont été respectivement d'environ 5% et 12%. L'interpolation graphique entre 140 et 160 jours s'est effectuée sur un diagramme de dispersion plutôt précis où l'on dispose des données individuelles.

4) Forest (1989) n'a recueilli des mesures qu'à 1-2 mois et 7-9 mois. Par contre, elle dispose d'un échantillon d'environ 80 sujets des deux sexes. La proportion de testostérone libre correspond à 0,7% chez les deux sexes à 1-2 mois, alors qu'elle est de 2% pour les garçons et de 1% pour les fillettes à 7-9 mois. L'interpolation graphique quant à elle paraît relativement bonne avec une précision d'environ $\pm 0,5$ nmol/l pour les garçons et de $\pm 0,1$ nmol/l pour les filles.

5) Bolton *et al.* (1989) ont un effectif extrêmement faible autour de 5 mois (130-160 jours). Car la plupart des sujets de cette étude (66 garçons et 67 filles) étaient âgés de moins de 3 mois. Les valeurs du Tableau V ont été calculées grâce au diagramme de dispersion. Le FAI est le rapport du taux de testostérone sur celui du SHBG (*sex-hormone binding globulin*) spécifique multiplié par 100.

$$\text{FAI} = 100 \times [\text{T}] / [\text{SHBG}]$$

Dans l'ensemble de ses résultats, Bolton et ses collaborateurs ont trouvé des concentrations de testostérone libre beaucoup plus élevées que Forest (1989). Mais pour le cas précis qui nous intéresse, c'est-à-dire à 5 mois, les valeurs correspondent entre les deux auteurs chez les filles, soit 0,27 et 0,30 nmol/l respectivement pour Bolton et Forest. Chez les garçons par contre, la valeur moyenne qu'a obtenu Forest est environ trois fois plus grande que celle de Bolton *et al.* (1,00 comparé à 0,27nmol/l). Mais il ne s'agit chez Bolton que d'un échantillon de deux sujets de

chaque sexe. Et la correspondance entre le FAI, la testostérone salivaire et la fraction libre du plasma peut varier considérablement (Thomas *et al.*, 1986). Dans cet article de Thomas et de ses collaborateurs, les coefficients de corrélation des régressions linéaires entre les trois variables ont été très différents. Par exemple, le r entre la testostérone salivaire et la testostérone libre a varié de 0,01 à 0,63 et entre la testostérone salivaire et le FAI de 0,09 à 0,48 selon les échantillons. Par contre, la testostérone libre et le FAI correspondaient entre eux avec des r de 0,82 et 0,85.

6) Fuqua *et al.* (1995) ont également une étendue d'âge assez vaste dans leur étude, soit de trois semaines à cinq mois. La moyenne n'est donc pas représentative. L'effectif est faible. Et l'article ne comprend aucun graphique à partir duquel on peut interpoler des données précises.

Tableau V. Taux de testostérone chez des enfants de 5 mois. (pg/ml)

| Source | Type | Origine | n | sexe | Moy. _x (±S _x) | Âge | |
|---|------------------|-----------------------|-----|------|--------------------------------------|---------------|--------------|
| van Schakenburg <i>et al.</i> (1980) | Plasma | Veine | 5 | M | 628,79† | 4-5 mois | |
| | | | 9 | F | 109,60† | 2-3 mois | |
| | | | 9 | F | 40,38† | 6-12 mois | |
| | | | 5 | M | 83,65 | 5 mois | |
| | | | 9 | F | 60,57 | 5 mois | |
| Interpolation graphique | | | 9 | F | 72,11 | 4-5 mois | |
| Interpolation arithmétique | | | 9 | F | 72,11 | 4-5 mois | |
| Cho <i>et al.</i> (1985) | Salivaire | Glandes salivaires | 61 | M | 34,04 (±15) | 1-4 mois | |
| | | | | | 19,04 (±8,08) | 6-12 mois | |
| | | | | | 30,00 (±11,54) | 5 mois | |
| Interpolation graphique | | | | | | | |
| Huhtaniemi <i>et al.</i> (1986) | Salivaire | Glandes salivaires | 22 | M | 8,65 | 4 mois | |
| | | | | | 5,77- | 140-160 jours | |
| | | | | | 8,65(±1,73) | | |
| Interpolation graphique | | | | | | | |
| Forest (1989) | Plasma « total » | Veine | 80* | M | 2541,10 (±778,77) | 1-2 mois | |
| | | | | F | 80,76 (±37,50) | | |
| | Plasma « libre » | | | | M | 17,6 (±2,9) | |
| | | | | | | F | 0,58 (±0,02) |
| | Plasma « total » | | | | M | 72,11 (±40,4) | 7-9 mois |
| | | | | | | F | |
| | Plasma « libre » | | | | M | 1,44 (±0,87) | |

| | | | | | | | |
|----------------------------|------------------|-----------------------|-----|--|---|-------------------------|-----------------------|
| | | | | | F | 0,58 ($\pm 0,20$) | |
| Interpolation graphique | Plasma « total » | | | | M | 288,4 (144-432)† | 140-180 jours |
| | | | | | F | 86,5 (58-115)† | |
| Bolton (1989) | Sérum | Veine | 2 | | M | 135,56‡ | 130-160 jours |
| | | | 2 | | F | 135,56‡ | |
| | « avec FAI » | | | | M | 77,88‡ | |
| | | | | | F | 77,88‡ | |
| Fuqua (1995) | Plasma | n/d | 14 | | M | 2229,6 (50-17623.3) | 3 semaines- 5 mois |
| | | n/d | 6 | | F | 50 (< 94,03) | |
| Andersson (1998) | Sérum | n/d | 15 | | M | 1160 (527,8-1886,3) | 3 mois |
| | | n/d | 15 | | M | < 66,34 | 6 mois |
| Interpolation graphique | | | 15 | | M | 374,96 (173,1-749,9) | 5 mois |
| ÉNJQ | Salivaire | Glandes salivaires | 273 | | M | 9,96 ($\pm 5,34$) | 5 mois (141-260 j) |
| | Salivaire | | 261 | | F | 10,30 ($\pm 6,34$) | |

*: effectif approximatif.

†: médiane.

‡: valeurs calculées à partir du diagramme de dispersion.

(n₁-n₂): étendue.

n/d: données non disponibles

7) L'article d'Andersson *et al.* (1998) ne comporte que des données sur les garçons à trois mois et à six mois. Pour les valeurs à cinq mois, le procédé interpolation graphique a encore une fois été utilisé. Dans ce cas-ci, l'interpolation est purement linéaire et par conséquent assez imprécise. Le coefficient de variation inter- et intraessai des concentrations de testostérone est inférieur à 10%. La trousse commerciale de RIA employée est la même que pour l'Étude des jumeaux nouveau-nés du Québec.

8) L'Étude des jumeaux nouveau-nés du Québec possède un effectif intéressant du point de vue statistique. Même si les données viennent de jumeaux, les mesures seraient comparables aux autres études du Tableau V: puisque le fait que les naissances gémellaires se produisent généralement avant terme n'affecterait pas les concentrations de testostérone observées. C'est-à-dire que, en théorie, c'est l'âge chronologique après la naissance et non l'âge gestationnel qui détermine la poussée périnatale de testostérone (Forest, 1989). Cette poussée serait causée par l'augmentation de LH (pour *luteinizing hormone* ou hormone lutéinisante), elle-même sous l'influence hypothalamique (Corbier *et al.*, 1990). La moyenne échantillonnale est comparable à celle de Huhtaniemi *et al.* (1986). L'autre échantillon de testostérone salivaire (Cho *et al.*, 1985) a une moyenne environ trois fois plus élevée que celles des deux autres. De plus la moyenne du sous-échantillon 6-12 mois est encore environ le double. Cette différence pourrait être due à l'échantillonnage. En effet, l'article de Cho *et al.* (1985) ne contient pas de diagramme de dispersion sur lequel on peut visualiser les résultats individuels à 5 mois. De plus, la sensibilité du radioimmunoessai utilisée est de 10 pg/ml. C'est le seuil le plus élevé des trois échantillons de testostérone salivaire. Donc tous les résultats en dessous de cette valeur ne seraient pas détectés, ce qui aurait comme effet de gonfler la moyenne. Dans leur discussion, Cho *et al.* (1985) suivent l'évolution

précise de la testostérone salivaire de quatre individus à un, trois, cinq et sept mois. Les concentrations à 5 mois varient d'environ 10 à 40 pg/ml. La limite supérieure est équivalente aux deux autres études salivaires, mais la limite inférieure est égale au seuil de sensibilité. L'étendue rapportée par Huhtaniemi *et al.* est d'environ 0,3 à 60 pg/ml avec encore à peu près la sensibilité de référence (0,3 pg/ml) comme seuil minimal. C'est la plus faible étendue des trois sources (5-12% C.V., intra- et interessai). Pour ce qui est de l'ÉJNQ, la sensibilité de la trousse commerciale utilisée est de 40 pg/ml, mais pour l'adaptation salivaire, elle atteint 2 pg/ml. Cette adaptation fait cependant que le coefficient de variation passe d'environ 20% à 24%-28% à cause du phénomène de dilution inhérent à la méthode.

Dans l'adaptation salivaire de la trousse commerciale utilisée par l'ÉJNQ (Coat-a-Count® de DPC, Los Angeles, CA.) la dilution affecte la précision des calibrateurs. Les calibrateurs sont des solutions de sérum humain qui ont des concentrations fixes de testostérone. Des pourcentages du rapport des valeurs observées sur les valeurs attendues (O/A%) pour des dilutions de: 1:1, 1:2, 1:4, et 1:8 ont été calculés à quatre reprises dans une épreuve de parallélisme effectuée par DPC (DPC, 1997a). Cependant, aucun pourcentage n'a été calculé pour l'adaptation salivaire et sa dilution de 1:20 (DPC, communication personnelle). Selon les données de l'épreuve de parallélisme, le O/A% diminue de manière exponentielle à mesure que la dilution augmente. Le O/A% pour une dilution de 1:20 peut alors être estimé à environ 80% ± 20%. Compte tenu que le C.V. est déjà à environ 20%, celui-ci passe à une valeur moyenne se situant entre 24% et 28% à cause de la diminution de précision des calibrateurs due à la dilution.

9.1 Précision de la concentration de testostérone salivaire

Trois raisons font en sorte qu'il est difficile d'effectuer une comparaison précise des données de l'Étude des jumeaux nouveau-nés du Québec avec celles de la littérature au moyen des outils disponibles pour ce travail:

1) La taille de certains des échantillons est relativement faible. Ce qui a pour résultat de diminuer la précision et la robustesse de la majorité des tests statistiques, particulièrement lors d'analyses paramétriques. Toutefois certains tests de comparaison demeurent statistiquement valides avec de petits effectifs.

2) Les interpolations graphiques et arithmétiques sont plus ou moins précises.

3) Les différences d'ordres de grandeur sont très élevées entre les différentes sources de données. Par exemple si on compare approximativement les ordres de grandeur des concentrations totales mesurées et déduites au travers les articles en fonction des proportions théoriques, on s'aperçoit que:

ÉJNQ $\cong 2,5$ x Andersson $\cong 7,5$ x Bolton $\cong 15$ x van Schnakenburg.

Cependant, les valeurs de l'Étude des jumeaux nouveau-nés du Québec correspondent à celles de Huhtaniemi *et al.* qui est d'ailleurs un des deux seuls articles traitant d'échantillons salivaires.

Reprenons notre questionnement sur la validité des essais de stéroïdes salivaire:

1) Les niveaux observés sont-ils significatifs?

2) Sont-ils corrélés avec les niveaux de plasma total, de plasma libre ou quelques autres paramètres physiologiques d'intérêt?

La comparaison avec la littérature a permis de répondre partiellement à la première question. Pour ce qui est de la deuxième, il n'existe pas d'autre paramètre physiologique d'intérêt dans l'ÉJNQ. Maintenant que la validation a été discutée, on peut se demander si les données de l'ÉJNQ permettent de vérifier la pertinence de la prise de testostérone salivaire à 5 mois pour mesurer l'impact de cette hormone sur le développement spatio-cognitif.

10. Matériel et méthode

10.1 Participants

Ce travail sur la testostérone salivaire à 5 mois utilise un sous-échantillon d'un projet plus vaste: l'Étude des jumeaux nouveau-nés du Québec (Pérusse 1994; 1995). Cette étude est à la base un projet qui tente de détecter les facteurs de risques familiaux dans le développement de désordres affectifs et de troubles de la personnalité. Il s'agit d'une banque d'environ 650 paires de jumeaux monozygotes et dizygotes en plus de leurs parents. Le registre de base comprend toutes les naissances gémellaires sur le territoire de la province de Québec du 1^{er} avril 1995 au 31 décembre 1998. Les mesures de testostérone salivaire sont prises à 5 mois et à 18 mois. La concentration de testostérone est déterminée par radioimmunoessai à l'iode radioactif 125 (¹²⁵I).

Je dispose des 322 premières paires de jumeaux à 5 mois, en plus de deux séries de mesures sur les mères et une sur les pères. Les échantillons des mères sont pris lors de la visite en laboratoire ainsi qu'au domicile, alors que ceux des pères seulement au domicile. L'étude porte sur les 258 paires comportant des données complètes, c'est-à-dire celles où la zygote et le niveau de testostérone sont disponibles. Certaines valeurs endocrinologiques extrêmes mais physiologiquement possibles sont intégrées dans l'analyse. L'échantillon final comporte 46 paires de filles monozygotes (MZ), 52 paires de garçons MZ, 44 paires de filles dizygotes (DZ), 45 paires de garçons DZ et 71 paires de jumeaux DZ de sexes différents. Il s'agit en tout de 516 enfants, dont 264 de sexe masculin et 252 de sexe féminin. Pour la mère, je dispose de 304 prises au laboratoire et de 254 à la maison. Les

échantillons des pères ont été recueillis auprès de 234 sujets. L'âge chronologique des enfants varie de 141 à 260 jours avec une moyenne de 173,50 jours et un écart-type de 17,77 jours. Pour ce qui est de l'âge si la naissance était à terme, la moyenne est de 148,85 jours, l'écart-type de 9,68 jours et l'étendue de 114 à 213 jours. En moyenne, les jumeaux sont donc nés environ trois semaines et demi avant terme.

10.2 Cueillette de la salive et essais

La prise de la testostérone par extraction salivaire se fait simultanément auprès des deux enfants après la signature du formulaire de consentement et l'identification des enfants suivant l'arrivée au laboratoire, c'est-à-dire vers 08:30-09:00. L'extraction se fait au moins 20 minutes après que l'enfant et la mère aient terminé de boire ou manger. Si le bébé avait été alimenté peu de temps avant la prise de salive, on a rincé sa bouche au moyen d'un biberon d'eau et d'un petit linge afin d'éliminer les résidus de lait. La collecte aurait été, dans ce cas, retardée d'environ 20 minutes. Par ailleurs, si le bébé avait du mal à saliver, du Kool-Aid® au citron était utilisé afin de stimuler la production de salive. La salive est extraite à l'aide d'une pompe à succion. Les échantillons sont gardés au congélateur jusqu'au moment du transport et du dosage. L'heure du réveil de l'enfant est enregistrée sur le rapport de visite.

La concentration salivaire de testostérone a été mesurée par essai radioimmunologique. On a utilisé une trousse commerciale (Coat-A-Count, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA) avec un seuil de détection de 4 ng/dl (0,14 nmol/l) pour le dosage standard et de 0,2 ng/dl (0,007 nmol/l) pour l'adaptation salivaire. Les essais sont effectués deux fois, et la moyenne des deux essais est calculée. La réactivité croisée avec la dihydrotestostérone n'excède pas 5%.

C'est-à-dire qu'il n'y a pas plus du vingtième de la testostérone détectée qui pourrait être en fait de la DHT. Les essais ont été faits au Laboratoire d'analyses biomédicales de l'Université du Québec à Trois-Rivières.

10.3 Analyses statistiques

La concentration de testostérone, comme la plupart des autres substances organiques ne peut revêtir de valeurs numériques négatives et possède donc une distribution de probabilités positivement dissymétrique. La distribution comporte une queue plus allongée vers la droite que vers la gauche. Une transformation logarithmique a donc été effectuée afin de normaliser la distribution et permettre un certain nombre d'épreuves statistiques. On peut alors calculer l'estimateur de la moyenne avec la moyenne arithmétique des logarithmes. En prenant l'antilogarithme de la moyenne arithmétique des logarithmes, on obtient la moyenne géométrique des mesures originales. Mathématiquement, on préfère utiliser des logarithmes naturels parce que cela permet de donner une forme plus simple à plusieurs expressions, comme la fonction inverse (Jolicoeur, 1998). Pour ce genre d'opération, aucune donnée ne doit être nulle ou négative à cause des propriétés des logarithmes. C'est pourquoi on peut ajouter une valeur positive à la transformation, généralement 1 (Sokal et Rohlf, 1981). On obtient alors une distribution lognormale. De plus, lorsqu'on analyse deux variables simultanément, la distribution lognormale est préférable puisque beaucoup de variables biologiques sont reliées entre elles par une fonction de puissance (du type $y = ax^b$).

Donc si

$$y = \ln(x + 1)$$

alors

$$x = (e^y) - 1$$

La plupart des tests statistiques ont été effectués en utilisant le logiciel SPSS (SPSS, Inc., Chicago, IL).

La limite de détection (la dose minimale détectable) des essais radioimmunologiques est définie comme étant la concentration située à deux écarts-types sous le compte du maximum de liaisons. Le compte maximum de liaison est la concentration de testostérone qui est détectée par le calibrateur zéro. Le tube du calibrateur zéro ne contient pas de testostérone radioactive. Par conséquent, la testostérone de l'échantillon analysé n'a pas de compétition et se lie avec le maximum d'anticorps contenus dans le tube. Selon le fabricant de la trousse utilisée (Diagnostic Products Corp.), cette concentration limite se situe à 4 ng/dl, donc 40 pg/ml (0,14 nmol/l). Mais l'adaptation du protocole pour la salive permet une sensibilité théorique de 2 pg/ml. Cependant, la précision diminue alors à cause de la dilution. On peut estimer la précision des essais par le coefficient de variation (CV%).

$$CV\% = 100 (S_x/\text{moy.})$$

Le coefficient de variation augmente de façon exponentielle à mesure que la concentration devient faible. Le coefficient de variation (C.V.) de la trousse commerciale se situe entre 5% et 10% de 1600 ng/dl à environ 100 ng/dl. De 100 ng/dl à 20 ng/dl, il grimpe à environ 20%. Pour l'analyse des échantillons de testostérone salivaire des jumeaux de 5 mois, le coefficient de variation estimé se situe entre 25% et 30%. Cette estimation a été calculée par interpolation avec les données sur la précision de la dilution et des variations intra- et inter-sais à faible

concentration. Enfin, il est important de souligner que le C.V. perd de son efficacité lorsque la moyenne tend vers zéro (Scherrer, 1984).

10.3.1 L'héritabilité

L'héritabilité (h^2) au sens large est estimée à partir des corrélations linéaires intraclasse des paires de jumeaux monozygotes (MZ) et dizygotes (DZ). Cette héritabilité est une approximation de la proportion de variance phénotypique observée, qui est expliquée par des facteurs génétiques (Falconer, 1974). L'héritabilité peut être estimée en multipliant par deux la différence des corrélations intraclasse entre MZ et DZ. Le coefficient de corrélation intraclasse, désigné par le symbole r_i , tient compte de tous les appariements possibles entre les enfants d'une même famille. Le calcul de la corrélation intraclasse des jumeaux utilise les variances intragroupes (S^2_{intra}) et intergroupes (S^2_{inter}) en gardant le nombre de classe « c » égal à deux. Elle peut être exprimée en fonction des carrés moyens d'écarts (CME) ou des somme de carrés d'écarts (SCE), qui sont utilisés dans l'analyse de variance.

$$h^2 = 2(r_{\text{IMZ}} - r_{\text{IDZ}})$$

où:

$$r_i = (\text{CME}_{\text{inter}} - \text{CME}_{\text{intra}}) / (\text{CME}_{\text{inter}} + \text{CME}_{\text{intra}})$$

$$r_i = [\text{SCE}_{\text{inter}} / (c-1) - \text{SCE}_{\text{intra}} / (n-c)] / [\text{SCE}_{\text{inter}} / (c-1) + \text{SCE}_{\text{intra}} / (n-c)]$$

$$r_i = (S^2_{\text{intra}} + 2S^2_{\text{inter}} - S^2_{\text{intra}}) / (2S^2_{\text{inter}} + 2S^2_{\text{intra}})$$

$$r_i = (2S^2_{\text{inter}}) / (2S^2_{\text{totale}})$$

$$r_i = (S^2_{\text{inter}}) / (S^2_{\text{totale}})$$

Il faut souligner que dans l'estimation de l'héritabilité, le problème du degré de similitude du milieu est crucial. Par exemple, si le taux de testostérone est tributaire

d'un environnement plus semblable chez les jumeaux monozygotes que dizygotes, alors l'héritabilité est surestimée. Cette formule dépend aussi des suppositions sur le mode d'action des gènes. Par exemple dans cette formule, on suppose que des gènes à des loci différents additionnent leurs effets sur le caractère en cause et que les allèles de chaque locus ne présente pas de dominance.

10.3.2 Indices de dissymétrie et d'aplatissement

Cette épreuve de normalité est effectuée en comparant les indices de dissymétrie et d'aplatissement de l'échantillon (g_1, g_2) avec ceux de la distribution normale. Ces indices expérimentaux sont dérivés des moments de troisième et de quatrième ordre à partir des cumulants correspondants. Les cumulants sont en quelque sorte des estimateurs sans biais, apparentés aux moments de la distribution de probabilités (Jolicoeur, 1998). Cette épreuve de normalité a été faite séparément pour les garçons et les filles. De même, après la transformation logarithmique des deux sous-échantillons, le test a été répété afin de quantifier la « normalisation » accomplie. (appendice A).

11. Résultats

11.1 Épreuve de normalité de la distribution de fréquence de concentration chez les enfants

Pour chacun des sexes on obtient des distributions qui tendent vers la normalité, sans toutefois être statistiquement d'une parfaite correspondance avec une distribution normale (figures 5 et 7).

11.2 Différence entre les sexes

À 5 mois, la différence de concentration de testostérone entre les sexes devrait théoriquement être très faible (différence nulle aux environs de 7 mois). La littérature portant sur les différences de perception spatiale en bas âge se base principalement sur les écarts des concentrations moyennes de testostérone chez les deux sexes. Dans le cadre de ma problématique, il était donc pertinent de se demander si une différence statistique existe dans l'échantillon. Afin de répondre à cette question, un test de *log-anova* (égalité des variances) puis un test de Z ont été effectués de manière à comparer les moyennes des deux sous-échantillons. Ce test a été choisi parce qu'il permet de comparer les moyennes de groupes indépendants possédant une taille importante (Scherrer, 1984) et comportant des données transformées suivant une distribution lognormale (Jolicoeur, 1998). Bien que le test de Z soit basé sur des moyennes, il tient compte aussi des variances. Les détails des calculs sont présentés en appendices (appendice B). La question était donc: Les moyennes de ces deux échantillons « prélevés indépendamment » l'un de l'autre diffèrent-elles d'une façon

hautement significative? L'expression, prélevés indépendamment, est mise entre guillemets parce que même si, à la base, on peut considérer les deux échantillons comme statistiquement indépendants, il demeure qu'à cause de la nature des données gémellaires, il est prudent de garder une certaine réserve. Après une épreuve de comparaison de moyennes (test de Z) la réponse est négative, les deux échantillons ne diffèrent pas d'une manière hautement significative ($Z = 0,1044$; $p < 0,05$).

11.3 Variation de la testostérone salivaire

Le taux de testostérone varie-t-il davantage en fonction des gènes ou de l'environnement? Les sections suivantes tentent de répondre à cette question en plusieurs étapes. D'abord pour les gènes, une estimation est faite de la variation génétique par des calcul d'héritabilité. Puis, l'importance de l'hérédité est estimée par des régressions linéaires. Enfin, l'influence possible de l'environnement intra utérin est évaluée par des tests de comparaison d'échantillons en fonction de la chorionicité et de la zygotie.

Figure 4. Histogramme de distribution de fréquences de la concentration de testostérone salivaire des jumeaux de sexe masculin (pg/ml). $n = 273$, moyenne = 9,966 et écart-type = 5,335.

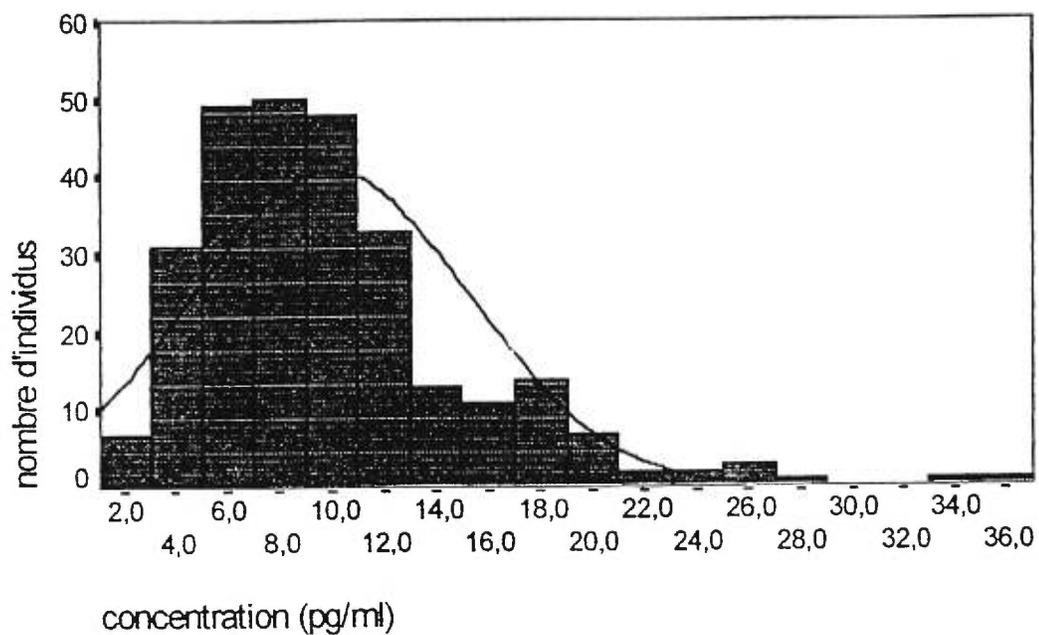


Figure 5. Histogramme de distribution de fréquences de la transformation logarithmique de la concentration de testostérone salivaire des jumeaux de sexe masculin. $x = \ln(\text{pg/ml}) + 1$

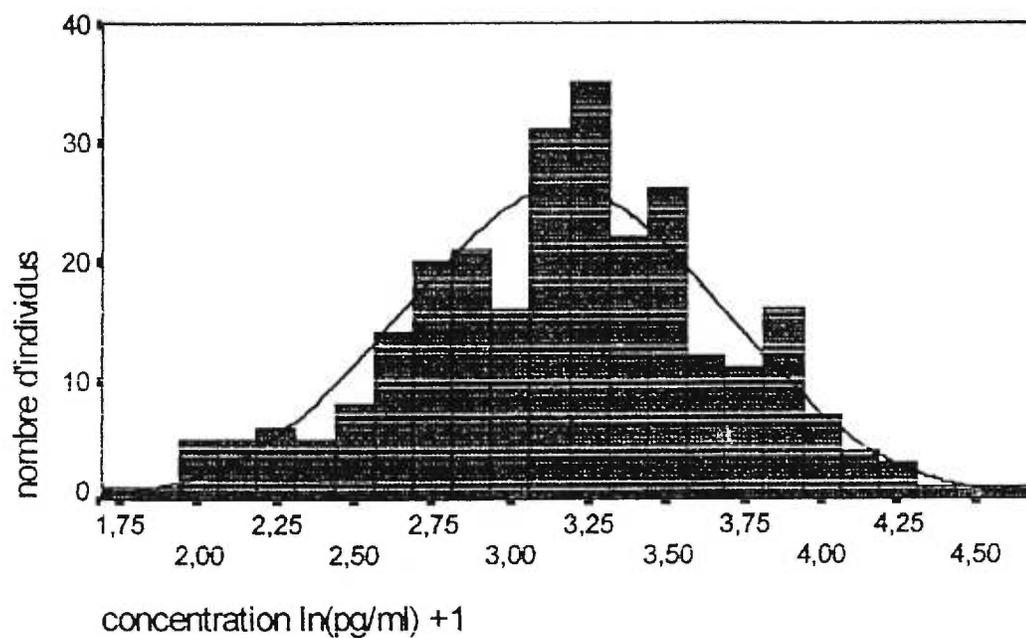


Figure 6. Histogramme de distribution de fréquences de la concentration de testostérone salivaire des jumeaux de sexe féminin (pg/ml). $n = 261$, moyenne = 10,304 et écart-type = 6,344

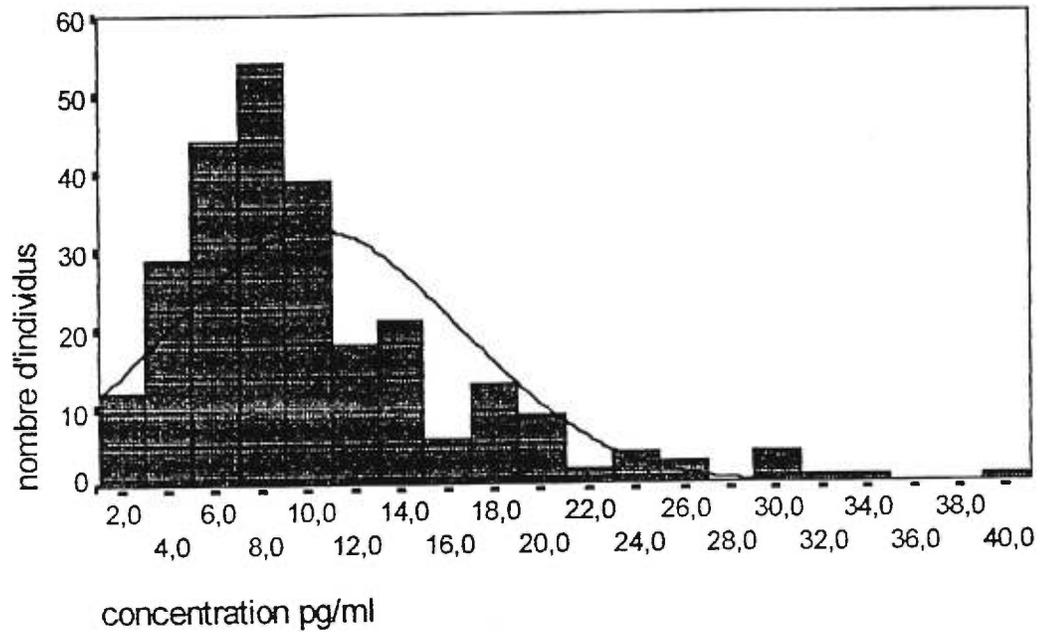
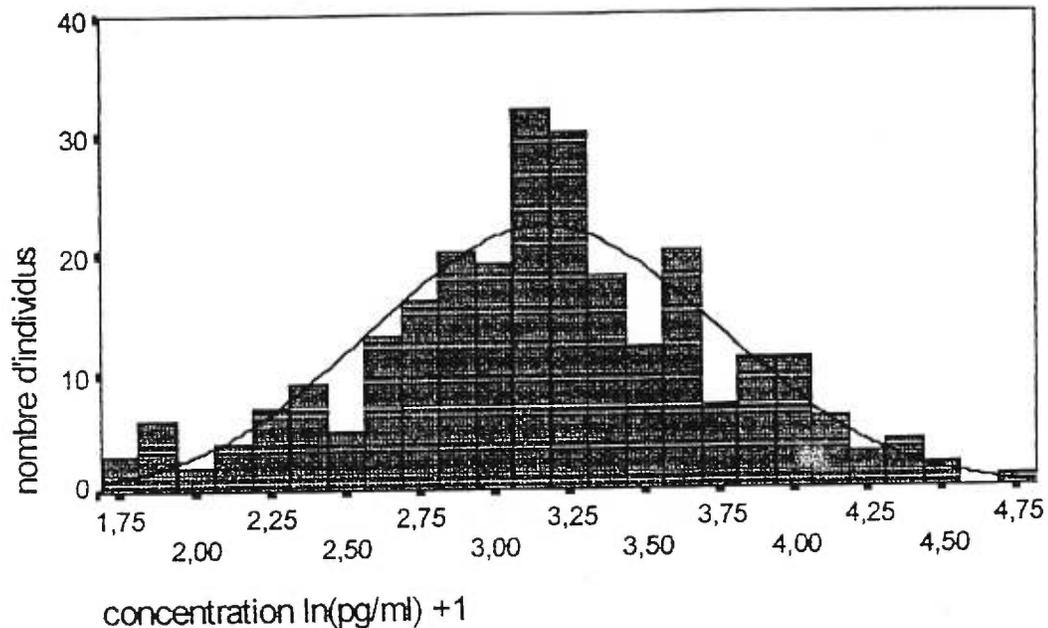


Figure 7. Histogramme de distribution de fréquences de la transformation logarithmique de la concentration de testostérone salivaire des jumeaux de sexe féminin. $x = \ln(\text{pg/ml}) + 1$.



11.3.1 Héritabilité

L'héritabilité est un attribut d'un trait quantitatif à l'intérieur d'une population qui exprime la valeur de la variation phénotypique due à la variation génétique. Au sens large, l'héritabilité représente le degré de détermination génétique de la variation d'un trait, et s'exprime par le rapport de la variance génétique totale sur la variance phénotypique (V_g/V_p). Au sens étroit, l'héritabilité représente le degré de transmission d'un trait des parents aux enfants et il s'exprime par le rapport de la variance génétique additive sur la variance phénotypique totale (V_a/V_p).

Tableau VI. Corrélations linéaires intraclasse et estimation de l'héritabilité du taux de testostérone à 5 mois, sexes séparés et confondus.

| | sexes confondus | garçons | Filles |
|----------|-------------------|-------------------|-------------------|
| r_{MZ} | 0,5459 n = 196 | 0,3043 n = 104 | 0,4342 n = 92 |
| r_{DZ} | 0,3020 n = 178 | 0,0627 n = 90 | 0,3900 n = 88 |
| h^2 | 0,4878 n = 374 | 0,4832 n = 194 | 0,0884 n = 180 |

On obtient donc:

$$h^2_{\text{totale}} = 2(r_{mz} - r_{dz}) = 2 (0,5459 - 0,3020) = 0,4878 \quad n = 374$$

$$h^2_{\text{garçon}} = 2(r_{mz} - r_{dz}) = 2 (0,3043 - 0,0627) = 0,4832 \quad n = 194$$

$$h^2_{\text{fille}} = 2(r_{mz} - r_{dz}) = 2 (0,4342 - 0,3900) = 0,0884 \quad n = 180$$

On constate que l'héritabilité atteint près de 50% chez les garçons alors qu'elle est pratiquement nulle chez les filles. Cette différence importante est essentiellement due aux coefficients de corrélation intraclasse des dizygotes qui diffèrent fortement en fonction du sexe. Pour les monozygotes, le coefficient de corrélation intraclasse est à peu près équivalent chez les deux sexes.

11.3.2 Relation entre le taux de testostérone à cinq mois et la chorionicité

Dans leur article, Sakai *et al.* (1992), font mention d'un effet possible du chorion sur la variation environnementale et génétique des stéroïdes sexuels à la naissance. Il était donc intéressant de savoir si on pouvait observer un phénomène similaire à cinq mois. Le chorion est une enveloppe embryonnaire qui peut séparer les fœtus dans le cas de jumeaux. Tous les jumeaux dizygotes sont dichorioniques, et environ le tiers des jumeaux monozygotes (Bulmer, 1970).

Comme pour la zygote, seulement les paires dont la chorionicité a été déterminée de façon certaine sont retenues pour l'analyse. Étant donné que les jumeaux monochorioniques partagent de façon plus semblable cette partie de l'environnement *in utero*, il est donc possible que le taux de testostérone à 5 mois soit affecté par la chorionicité. Il s'agit donc de vérifier si les jumeaux dichorioniques ont une différence de niveau de testostérone salivaire statistiquement plus élevée que celle des jumeaux monochorioniques. Les valeurs absolues des différences entre les jumeaux de chaque paire ont été calculées. Puis les paires de jumeaux ont été séparés en fonction de leur chorionicité. On a donc obtenu deux échantillons comparables pour un test statistique dont la question est: La moyenne des différences de concentration de testostérone salivaire entre chaque jumeau d'une paire est-elle statistiquement plus élevée chez les dichorioniques que chez les monochorioniques? Pour répondre à cette question, un test de *log-anova*, puis un test de t ont été effectués de manière à comparer les moyennes des deux sous-échantillons (appendice C). Le test de t a été choisi pour cette épreuve parce qu'il s'agit d'une comparaison de moyennes que l'on peut considérer statistiquement comme indépendants et dont la taille est considérée comme faible ($n_{DC} = 112$ et $n_{MC} = 48$) (Scherrer, 1984). Le test

n'est pas fait avec les données transformées car la transformation logarithmique, a diminué la normalité des distributions. Sans transformations, les distributions se rapprochent relativement de celle de la courbe normale (coefficients d'asymétrie = 1,659 et 1,960; coefficients d'aplatissement = 3,152 et 4,457). Signalons également que le test de t tout comme celui de Z est basé sur les moyennes, mais tient compte aussi des variances. Un seuil alpha de 0,05 a été choisi parce qu'un test unilatéral est moins conservateur qu'un test bilatéral. Après l'épreuve statistique, les moyennes des deux distributions ne sont pas statistiquement différentes ($t = 0,3745$; $p < 0,05$).

12. Discussion

12.1 Origines biologiques de la problématique

Malgré toutes les données recensées dans la littérature portant sur le lien entre la testostérone et le développement visuo-spatial, il émerge peu de certitudes sur la question. D'abord, il n'est pas encore établi que les poussées de testostérone correspondent effectivement à des périodes critiques pour le développement de la perception spatiale. On ne fait que supposer le phénomène, principalement à cause de l'importance des variations intraindividuelles au cours du développement. Par conséquent, il n'existe pas nécessairement de relation de cause à effet entre les deux variables. D'un autre côté, certaines expériences sur le développement des facultés cognitives et du rôle de la testostérone ont été menées à bien chez des rongeurs. Certaines semblent indiquer que les stéroïdes gonadiques agissent significativement sur certaines phases du développement du système nerveux. Cependant, pour des raisons éthiques évidentes, de telles expérimentations sur l'humain ne peuvent avoir lieu.

La relation probable entre le taux de testostérone et l'appareil visuel apparaît facilement compréhensible d'un point de vue anatomique. En effet, le tractus supraoptico-hypophysaire, situé dans le diencephale, est lié au chiasma optique par le noyau supra-optique. Le tractus supraoptico-hypophysaire traverse le lobe postérieur de l'hypophyse (neurohypophyse). Celui-ci est lié à l'adénohypophyse par un système de vaisseaux portes. C'est l'adéno-hypophyse qui est responsable en grande partie de la sécrétion de LH à l'aide d'une activation par prédominance hormonale. La LH, à son tour, agit sur les gonades pour la production de testostérone. Cette action sur les gonades se fait sans distinction du sexe. Parallèlement, on sait que la stimulation de la

région préoptique entraîne une augmentation de la sécrétion d'hormones lutéotropes. La stimulation de l'hypothalamus ventral (entre le *tuber cinereum* et le récessus mamillaire) provoque quant à elle la libération d'hormones gonadotropes (Kahle *et al.*, 1981). C'est ainsi que la proximité physique entre la région préoptique et l'adénohypophyse pourrait être à l'origine de certaines covariations observées entre le taux de testostérone et certaines facultés visuelles (Bauer *et al.*, 1986; Held *et al.*, 1988; Lanthier et Patwardhan, 1988 et Miller, 1995).

12.2 Limites méthodologiques

Les effets qu'ont les stéroïdes sur le développement du dimorphisme sexuel au niveau du système nerveux central sont complexes. D'ailleurs, plusieurs modèles d'action des stéroïdes sont proposés. Mais dans chaque cas des exceptions subsistent. Pour le moment, il existe trois modèles théoriques attribuant une influence importante aux stéroïdes dans le développement du SNC (Collaer et Hines, 1995):

- 1) Un modèle de féminisation active où les œstrogènes (ou peut-être les autres hormones ovariennes) ont tendance à entraîner une féminisation;
- 2) Un modèle de féminisation passive où l'apport d'androgènes entraîne une masculinisation si ils sont présents et une féminisation si ils ne le sont pas;
- 3) Un modèle de gradient selon lequel les stéroïdes peuvent soit masculiniser ou féminiser, dépendant de leurs origines gonadiques.

Au point de vue expérimental, le rôle précis des hormones gonadiques sur les fonctions spatiales reste à déterminer. Certaines expériences semblent également en contredire d'autres.

On trouve d'abord des expériences qui portent sur l'exposition prénatale à des œstrogènes exogènes. Ces œstrogènes influenceraient la différenciation sexuelle du SNC des sujets de sexes masculins et féminins. En effet, l'augmentation d'œstrogènes pendant la période prénatale aurait pour effet de diminuer l'habileté spatiale des garçons. Ce phénomène est observé de manière similaire, mais de façon assez faible, pour la latéralisation du cerveau (Reinish et Sanders, 1992). Toutefois chez les rats mâles (*Rattus sp.*), un traitement aux œstrogènes augmenterait très sensiblement la mémoire spatiale lors d'une épreuve de labyrinthe radial. Mais cette légère augmentation de mémoire ne durerait que le temps de la phase finale de l'entraînement à l'épreuve du labyrinthe. Par contre, l'ovariectomie des rates ne démontrerait aucun changement au niveau de la mémoire spatiale (McEwen *et al.*, 1997). D'un autre côté, l'addition de testostérone pendant la période néonatale, toujours chez des rats de sexe féminin, augmenterait la capacité d'apprentissage spatial à l'épreuve du labyrinthe d'eau de Morris (Roof et Haven, 1992). Selon ces derniers auteurs, cette augmentation serait une conséquence directe d'un dimorphisme des neurones de l'hippocampe.

Il existe également un modèle qui concerne l'effet de l'exposition aux androgènes comme la testostérone. Ces androgènes sont censés masculiniser ou déféminiser des sujets génétiquement de sexe féminin. Des filles souffrant de HAC (hyperplasie adrénalique congénitale), une maladie qui résulte en fait d'une augmentation d'androgènes périnataux, démontreraient un comportement d'un type plus « masculin ». Cependant, les conclusions des études ne sont pas très claires. Et ces conclusions s'appliquent seulement à certaines catégories cognitives (les habiletés

visuo-spatiales). Les sujets féminins souffrant de HAC démontreraient donc une meilleure habilité visuo-spatiale. D'un autre côté, on trouve également des œstrogènes, comme le DES (diéthylstilbertrol), qui semblent « masculiniser » les habiletés visuo-spatiales chez le rat (William et Meck, 1991). Ces variations s'expliquent peut-être par une différence de temps d'exposition aux hormones. En effet, l'exposition au DES est limitée à la période périnatale, cessant parfois avant la naissance, alors que le syndrome du HAC s'étend à travers la gestation jusqu'au début de la période postnatale.

Pour ce qui est des tests de fluidité verbale, aucun schéma simple n'apparaît. C'est lors de tâches très spécifiques que l'on dénote des différences significatives. Dans le cas du *Weshler Block Design*, les sous-tests *Primary Mental Abilities Spatial Relation* (PMASR) et *Embedded Figure Test* n'occasionnent pas de différences entre les sexes. On observe cependant des différences significatives dans d'autres tests de rotation. Certaines expériences faites avec les mêmes tests donnent des résultats contradictoires, comme dans le cas du *Primary Mental Abilities Spatial Relation* (Collaer et Hines, 1995).

En contrepartie, l'hypothèse voulant que les androgènes masculinisent ou déféminisent les sujets génétiquement de sexe masculin ne comporte pas pour le moment de telles contradictions. En fait, les études portant sur des sujets masculins souffrant de IA (insensibilité aux androgènes) et d'HHI (hypogonadisme hypogonadotrophique idiopathique), suggèrent que leurs habiletés verbales sont supérieures à leurs habiletés perceptives. Pour ce qui est des sujets ayant reçu des surplus d'androgènes, les résultats sont contradictoires comme ceux des modèles animaux. En effet, les habiletés spatiales des sujets n'augmentent pas par rapport à la moyenne. Des mécanismes de rétroactions négatives sont peut-être en cause. Les déficiences d'hormones chez les individus génétiquement masculins atteints

d'insuffisances androgéniques (IA et IHH) ainsi que les sujets féminins souffrant du syndrome de Turner, sont associées à des déficits visuo-spatiaux. Toutefois ces patients démontrent d'autres problèmes d'ordre cognitif. Il importe donc de vérifier si ces déficits apparemment visuo-spatiaux sont indépendants des autres problèmes cognitifs.

Il existe enfin une hypothèse voulant que la variation normale des hormones influence le développement de la variation intra-sexuelle des aptitudes cognitives chez l'homme et la femme. Mais aucun résultat ne semble pour le moment aller dans ce sens.

D'après les données disponibles, on arrive en somme aux conclusions suivantes: les trois modèles sous évaluation s'accordent avec les prédictions pour les conséquences normales de la variation des androgènes (un taux d'androgène élevé devrait augmenter les caractéristiques typiquement masculines et réduire les caractéristiques typiquement féminines). Mais il existe des conflits sur les prédictions quant aux effets de la variation normale des hormones ovariennes (pas d'effet prédit par le modèle de féminisation passive, manque de masculinisation et de féminisation prédit par le modèle de féminisation actif). Par conséquent, les données apparaissent encore insuffisantes pour appuyer un ou l'autre des modèles à l'étude.

12.2.1 Méthodologie

Les contradictions évoquées précédemment ne sont pas véritablement surprenantes, certaines expériences souffrant de limites méthodologiques importantes. Par exemple, les travaux de Jacklin et de ses collaborateurs (*e.g.*, Jacklin *et al.*, 1988 ; Jacklin, 1989), omettent certains détails importants:

- 1) Le niveau d'hormone dans le sang (plasma) du cordon ombilical reflète à la fois les sources maternelles et fœtales lorsqu'il est obtenu à la naissance;
- 2) Le stress de l'accouchement peut entraîner un changement hormonal;
- 3) Le temps de la naissance ne correspond pas exactement à la poussée périnatale (s'étendant d'environ 1 à 7 mois) de testostérone qui est supposée être une période critique d'influence hormonale dans le développement cognitif humain;
- 4) Le taux d'hormone fluctue significativement au cours de la journée, nécessitant ainsi un échantillonnage répété ou du moins une prise de mesure à un même moment après le réveil pour tous les sujets;

On constate également dans la littérature certaines lacunes d'ordre statistique. Dans l'analyse de variations entre les sexes, il appert en fait que la variation intra-sexe se révèle souvent beaucoup plus grande que la variation inter-sexe. Même lorsqu'on observe des différences significatives selon le sexe, ce facteur n'explique généralement que 1 à 5 % de la variance totale interindividuelle.

Deuxièmement, la taille des échantillons ne permet pas, dans plusieurs cas, de tirer des conclusions vraiment solides. Par exemple, les données provenant de désordres endocriniens et de traitements maternels aux hormones dépassent rarement la dizaine de sujets. Le même problème d'échantillonnage est présent dans la littérature concernant l'influence de la testostérone sur la latéralisation du cerveau.

Un exemple: de Lacoste-Utamsing et Holloway (1982) ont tenté d'identifier un dimorphisme sexuel à partir de l'examen de 14 cerveaux (9 hommes et 5 femmes). La différence est décrite comme un splénium ayant une « forme plus bulbeuse » dans le cas des femmes. Pour ce qui est de la différence dite « significative » des superficies totales du splénium celle-ci ne l'est pas vraiment ($p = 0,08$). Toutefois, ce résultat est assez convaincant étant donné la taille de l'échantillon. Ajoutons qu'il n'y a aucune mention dans l'étude de la méthode de sélection des cerveaux, ni rien à propos de l'âge ou de la cause de mortalité des sujets. De plus, la grosseur des splénium n'indique pas nécessairement le nombre d'axones passant à travers celui-ci. Cet article s'appuie sur les conclusions d'une étude (Geschwind et Behan, 1982) paru la même année. Or ce dernier comporte également plusieurs problèmes au niveau méthodologique. Il sert en fait de référence à une foule d'articles ultérieurs, alors que ses conclusions ne reposent sur presque rien. Le problème est que ces auteurs concluent que la testostérone est responsable de la formation différentielle du cerveau chez les deux sexes au cours de la gestation sur la simple base que la testostérone inhiberait certaines phases de développement de l'hémisphère gauche. Mais cette conclusion repose elle-même sur une étude ne portant que sur deux circonvolutions particulières étudiées par Chi *et al.* (1977). Pourtant, ces derniers auteurs précisent clairement qu'ils n'ont pas trouvé de différences entre les sexes dans les quelque 507 cerveaux de fœtus qu'ils ont examinés. Ajoutons que la testostérone, comme l'œstrogène est reconnue comme stimulant la croissance des tissus nerveux *in vitro* et *in vivo* et non sa diminution.

La relation entre les structures du corps calleux, le sexe et la latéralisation reste encore très controversée. Il existe une tendance à retenir les études où l'on trouve des différences entre les sexes. Pourtant, certaines études ne rapportent pas de différences significatives (Bleier, 1992). Par ailleurs, Juraska (1991) n'obtient aucune

différence significative entre le volume du corps calleux et des tests cognitifs en fonction du sexe chez le rat.

La mesure des habiletés visuo-spatiales pose elle-même un problème, certaines personnes pouvant aisément se servir de stratégies analytiques et verbales pour résoudre des problèmes visuo-spatiaux (Fairweather, 1976; Bryden, 1982 et Caplan *et al.*, 1985). Ces individus utiliseraient ainsi leurs deux hémisphères et cela indépendamment du sexe. Donc, les épreuves visant à mesurer la spécialisation latérale pourraient en fait porter sur des mécanismes différents selon les sujets, puisque plusieurs stratégies peuvent être employées pour résoudre un même problème.

D'ailleurs Sperry (1986), met en garde contre certaines extrapolations possibles:

« One must caution in this connection that the experimentally observed polarity in right-left cognitive style is an idea in general with which it is very easy to run wild... it is important to remember that the two hemispheres in the normal intact brain tend regularly to function closely together as a unit and that different states of mind are apt to involve different hierarchical and organizational levels or front-back and other differentiations as well as differences in laterality. »

En d'autres termes, il est important de se rappeler que les deux hémisphères d'un cerveau intact tentent régulièrement de fonctionner ensemble comme une seule unité, et que différents états d'esprit sont capables d'impliquer différents niveaux hiérarchiques et organisationnels autant que des différences avant-arrières ou que d'autre type d'organisation.

12.3 Questions qui demeurent en suspens

Plusieurs questions demeurent en suspens, laissant ainsi la voie ouverte à de nombreuses recherches. On peut tout d'abord se demander quelle est la proportion des comportements sujets aux modifications hormonales? C'est une question à laquelle semble difficile à répondre. Par exemple, seulement au niveau de l'habilité spatiale, certaines épreuves ou sous-tests démontreraient des différences sexuelles et d'autres pas. Certaines études arrivent même à des résultats différents avec le même test. La mesure des habilités cognitives pourrait sans doute être améliorée, notamment au niveau spatial.

On peut également se demander à quel moment les hormones exercent une influence? Est-ce vraiment lors de poussées significatives? Les études comprenant des injections d'hormones exogènes peuvent en bonne partie répondre à cette interrogation. Cependant, des problèmes éthiques demeurent en ce qui concerne l'expérimentation chez l'humain. On peut alors se demander si des études poussées sur des primates plutôt que sur des rongeurs seraient utiles. Il apparaît également important de tenir compte de l'ensemble de l'organisme étudié pendant la période de la poussée hormonale: Une augmentation du niveau de stéroïdes dans l'organisme peut conduire à des effets qui varient en fonction des différentes étapes du développement.

Ensuite se pose la question ayant trait à l'hormone particulière responsable d'un comportement spécifique. Compte tenu des processus complexes du métabolisme de la testostérone, la confirmation de son action directe ou indirecte demande une analyse moléculaire détaillée.

Il serait également pertinent de se demander si la variation normale des taux hormonaux à l'intérieur de chaque sexe démontre effectivement une différence sexuelle au niveau des habiletés spatiales à l'intérieur d'environnements similaires. Comme le font remarquer Collaer et Hines (1995); « ...*Comparisons between females with male twins and females with brothers of similar age would be useful...* ». Donc, des comparaisons entre une sœur et son jumeau mâle puis entre une sœur et frère d'un âge similaire pourraient être utiles.

Aussi, les influences hormonales postnatales interagissent-elles avec les influences hormonales à l'âge adulte? Voici une question qui mérite qu'on s'y arrête. Certaines expériences ont déjà été faites chez les rongeurs sur le sujet. Par exemple, on peut supprimer la poussée de testostérone périnatale chez des rats (*Rattus sp.*) au moyen d'une exposition à de fortes concentrations d'éther et observer l'effet sur les taux à l'âge adulte (Vega Matuszczyk *et al.*, 1990). Mais la validité externe de ce type d'expérience reste à établir.

Enfin, on peut se demander si les hormones stéroïdes exercent une influence comportementale chez l'humain en altérant les processus du développement neural. C'est là que les expériences portant sur la différenciation possible de l'aire préoptique et du corps calleux revêtent malgré tout une certaine importance. Il reste encore à mieux raffiner les prises de mesures de manière à écarter la controverse qui subsiste autour de cette question.

12.4. Variation et validation

12.4.1 Variation

Les données de l'ÉJNQ semblent démontrer qu'il est trop tard, à 5 mois pour discriminer une différence sexuelle dans la concentration de testostérone salivaire entre les sexes. Or la littérature parle plutôt de 7 mois. Les moyennes des deux sous-échantillons sont très proches l'une de l'autre. Celle des garçons (9,966 pg/ml) est légèrement plus faible que celle des filles (10,304 pg/ml). Ces résultats portent à croire qu'il n'existe aucune différence sexuelle au sixième ou peut-être même au cinquième mois après la naissance pour la concentration salivaire de testostérone.

Tableau VII: Coefficients de corrélation provenant d'études de jumeaux sur la testostérone

| Source | Coefficient de corrélation r_i et zygote | | Sexe | n | | Âge | Type de testostérone | Notes |
|-----------------------------|--|--------|------|-----|-----|-----------|----------------------------|-------------------------------|
| | MZ | DZ | | MZ | DZ | | | |
| ÉJNQ | 0,3043 | 0,0627 | m | 104 | 90 | 5 mois | salivaire | |
| | 0,4342 | 0,3900 | f | 92 | 88 | | | |
| Meikle <i>et al.</i> (1986) | 0,61 | 0,44 | m | 150 | 176 | 20-60 ans | libre | |
| | 0,63 | 0,50 | | | | | totale | |
| Meikle <i>et al.</i> (1988) | 0,597 | 0,171 | m | 22 | 24 | 22-54 ans | taux de production | Transformation: $y = \ln x$. |
| Sakai <i>et al.</i> (1992) | 0* | 0* | m | 46 | 20 | 0† | plasma du cordon ombilical | Maximum de vraisemblance. |

| | | | | | | | | |
|--------------------------------|-------|--------|---|----|----|-----------|--------|---|
| | 0* | 0* | f | 26 | 24 | | | |
| Handelsman (1997) | 0,582 | 0,038 | m | 22 | 12 | 21-40 ans | Libre | Transformation: $y = \ln x$ et $y = x^{-1/3}$. |
| | 0,686 | -0,365 | | | | | Totale | |
| Harris <i>et al.</i> (1998) | 0,66 | 0,34 | m | 70 | 62 | 14-21 ans | Plasma | Transformation: $y = -2\log mv$. |
| | 0,60 | -0,01 | f | 70 | 60 | | | |

*: valeurs du modèle finale. †: échantillons pris à la naissance.

mv: maximum de vraisemblance.

Les coefficients de corrélations intraclasse du tableau VII permettent de constater une certaine constance à travers les recherches portant sur la relation entre le niveau de testostérone et la zygote chez les jumeaux. On peut observer que les monozygotes ont en général un coefficient se situant autour de 0,6. Les exceptions sont les nouveau-nés de l'ÉJNQ et de l'étude de Sakai et ses collaborateurs. Cet écart pourrait s'expliquer par le fait que les nouveau-nés n'appartiennent pas au même stade de développement que les autres sujets. Toutefois, les coefficients demeurent relativement élevés dans le cas de l'ÉJNQ et les échantillons de Sakai *et al.* ont été pris de façon indirecte (cordon ombilical). Pour ce qui est des dizygotes, les coefficients sont nettement plus variables. Ces résultats porte à croire que la détermination du niveau de testostérone pourrait avoir une base génétique non négligeable.

Les calculs d'héritabilité de l'ÉJNQ sont les seuls qui portent sur la testostérone salivaire dans une population d'enfants âgés d'environ 5 mois. Il n'existe donc pas de véritable point de référence avec lequel comparer les données. De plus,

l'estimation de l'héritabilité chez l'homme est une vague approximation compte tenu de l'impossibilité de contrôler ou de maintenir l'environnement constant contrairement aux expériences chez l'animal. Or l'être humain, à cause de la complexité de son système nerveux, est peut-être encore plus sensible que d'autres espèces à de fines différences environnementales. Rappelons en outre que l'héritabilité repose sur la similarité phénotypique entre individus différemment apparentés telle que mesurée dans une population donnée en un temps donné.

Dans le cas de l'ÉJNQ, les différences environnementales entre jumeaux monozygotes et dizygotes sont amoindries à cause de leur âge. Car l'influence environnementale reliée à l'apprentissage culturel à cinq mois ne devrait pas être aussi forte qu'à l'âge adulte. Par contre, pour ce qui est de l'environnement physique, on ne peut nullement affirmer que la variation environnementale est stable, nulle et non agissante. Malgré le fait que les tests de comparaison d'échantillons sur les différences de concentrations entre les jumeaux de même paire ne soient pas significatifs, il est possible, comme il a déjà été mentionné, que des épreuves mathématiques qui tiendraient compte de plusieurs facteurs donnent des résultats différents.

12.4.2 Validation et fidélité

Comme le lecteur l'a sûrement remarqué tout au long du texte, les données de testostérone salivaire souffrent d'un manque de précision à plusieurs niveaux. Premièrement et d'un point de vue strictement technique, les concentrations de testostérone salivaire sont tellement faibles que le coefficient de variation de la trousse de radioimmunoessai se situe entre 20% et 30%. C'est un coefficient élevé, mais qui reste acceptable dans ce type de recherche populationnelle. La prise de

testostérone libre, plutôt que de testostérone salivaire, aurait amélioré la précision avec un C.V. d'environ 15% (DPC, 1997b). Les résultats obtenus n'auraient sûrement pas été les mêmes. car si la correspondance entre la concentration de testostérone libre et de testostérone salivaire semble relativement bonne dans la littérature (Thomas *et al.*, 1986 et Navarro *et al.*, 1986), elle disparaît si les femmes prennent des contraceptifs oraux (Thomas *et al.*, 1986). Mes données ainsi que celles avec lesquelles j'ai pu comparer la testostérone salivaire à une proportion théorique porte à croire que la proportion de testostérone libre pourrait être plus élevée chez les femmes. S'agirait-il d'un processus métabolique différent entre les sexes? On sait ainsi que le niveau de testostérone salivaire des femmes peut dépasser celui de testostérone libre par un facteur de 2 ou 3 par rapport aux hommes (Rey *et al.*, 1988). Pour ce qui est de la corrélation entre la testostérone salivaire et la mesure directe de testostérone totale, elle semble très bonne (Navarro *et al.*, 1986; Rilling *et al.*, 1996).

Deuxièmement, le devis de recherche de l'ÉJNQ tient compte de l'heure du réveil avant la prise de salive. Mais l'heure du réveil donnée par les parents peut être plus ou moins précise et l'heure de la prise peut varier en fonction de la dernière prise d'aliments du bébé. Or le niveau de testostérone varie considérablement lors des premières heures suivant le réveil. Il est d'autant plus difficile de garder un contrôle strict avec des enfants de cinq mois qui dorment souvent de façon sporadique pendant la journée.

Enfin, certains facteurs métaboliques comme la vitesse de séparation avec la globuline de liaison et l'oxydo-réduction possible des stéroïdes au niveau des acini salivaires empêchent de considérer la testostérone salivaire comme un estimateur très précis de la proportion libre de testostérone. Cette dernière semble pouvoir varier d'une manière assez substantielle, en tout cas du point de vue théorique.

Conclusion

En combinant les résultats de la présente étude, ceux tirés de la littérature portant sur l'impact possible de la testostérone à cinq mois sur le développement du système nerveux central et de la littérature sur la testostérone salivaire, on s'aperçoit qu'il devient assez facile de répondre à la question que l'on se posait au départ, à savoir si la prise de testostérone salivaire à cinq mois est un moyen adéquat pour mesurer l'impact de ce stéroïde sur le développement spatio-cognitif de l'enfant. Premièrement, la validité des essais de testostérone salivaire semble réduite à cause de l'imprécision des mesures et de l'absence de paramètre physiologique pertinent avec lequel on peut corréliser les valeurs. Deuxièmement, ce travail a permis de constater que dès le cinquième mois après la naissance les différences sexuelles de testostérone salivaire semblent statistiquement imperceptibles. Troisièmement, le rôle de la poussée périnatale de testostérone dans ce type d'épreuve à caractère cognitif n'est encore que soupçonné. Pour ce qui est du niveau de testostérone salivaire à cinq mois, sa variation interindividuelle semble résulter d'une interaction complexe entre les gènes et l'environnement, avec une certaine proportion attribuable au développement. Il serait possible de prendre des échantillons de salives plus tôt dans la vie de l'enfant. On y trouverait sûrement une différence significative entre les sexes. D'autant plus que les concentrations seraient plus élevées, améliorant ainsi la précision. Cela ne réglerait cependant pas le problème d'une technique plus ou moins précise à très faibles concentrations physiologiques, mais qui demeure tout de même acceptable pour des échantillons salivaires. La prise directe de testostérone libre améliorerait grandement la sensibilité et la précision de ce type de données. Il est possible, comme nous le laisse penser plusieurs expériences animales, que des différences cognitives liées aux taux de testostérone existent. La voie de la recherche

est donc toute grande ouverte étant donné l'état des connaissances actuelles sur le sujet.

Bibliographie

Adcock, I.M. et Greenstein, B.D. (1986). Sexual dimorphism of messenger RNA isolated from neonatal rat brain. *Journal of Endocrinology*. 109, 23-28.

Bachevalier, J. et Hagger, C. (1991). Sex differences in the development of learning abilities in primates. *Psychoneuroendocrinology*. 16 (1-3), 177-188.

Bakan, P.G., Dibb, J.D. et Reed, P. (1973). Handedness and birth stress. *Neuropsychologia*. 11, 363-366.

Bauer, J.A., Shimojo, S., Gwiazda, J. et Held, R. (1986). Sex differences in the development of binocularity in human infants. *Investigative Ophthalmology and Visual Sciences*. ARVO. 27, 265.

Baulieu, E.E. et Robel, P. (1990). Neurosteroids: a new brain function? *Journal of Steroid Biochemistry*. 37, 395-403.

Bayer, C., Wozniak, A. et Hutchison, J.B. (1993). Sex-specific aromatization of testosterone in mouse hypothalamic neurons. *Neuroendocrinology*. 58(6), 673-681.

Bayer, C., Green, S.J. et Hutchison, J.B. (1994). Androgens influence sexual differentiation of embryonic mouse hypothalamic aromatase neurons in vitro. *Endocrinology*. 135 (3), 1220-1226.

Benbow, C.P. (1986). Physiological correlates of extreme intellectual precocity. *Neuropsychologia*. 24 (5), 719-725.

Bleier, R. (1991). Gender ideology and the brain. Dans M.T. Notman et C.C. Nadelson (éds.), *Women and men: new perspectives on gender differences*. (pp. 63-73.). Washington: American Psychiatric Press.

Bloom, F.F. et Lazerson, A. (1988). *Brain, Mind and Behavior. 2nd edition*. W.H. Freeman & co., New York.

Bolton, N.J., Tapanainen, J., Koivisto, M. et Vihko, R. (1989). Circulating sex hormone-binding globulin and testosterone in newborns and infants. *Clinical Endocrinology*. 31 (2), 201-207.

Breedlove, S.M. (1992). Sexual differentiation of the brain and behavior. Dans J.B. Becker, S.M. Breedlove et D. Crews (éds.), *Behavioral endocrinology*. (pp. 39-68). Cambridge: MIT Press.

Bryden, M.P. (1982). *Laterality: Functional asymmetry in the intact brain*. Academic Press, New York.

Bulmer, M.G. (1970). *The biology of twinning in men*. Clarendon Press, Oxford.

Caplan, P.J., Mac Pherson, G.M. et Tobin, P. (1985). Do sex-related differences in spatial abilities exist? *American Psychologist*. 40, 786-799.

Carpenter, M.B. (1991). *Core text of neuroanatomy. 4th edition*. Williams & Wilkins, Baltimore.

Cefalu, W.T., Pardridge, W.M., Chaudhuri, G. et Judd, H.L. (1986). Serum bioavailability and tissue metabolism of testosterone and estradiol in rat salivary gland. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 63 (1), 20-28.

Chi, J.G., Dooling, E.C. et Gilles, F.H. (1977). Gyral development of the human brain. *Annals of Neurology*. 1, 86-93.

Cho, H., Sanayama, K., Sasaki, N. et Nakajima, H. (1985). Salivary testosterone concentration and testicular volume in male infants. *Endocrinologica Japonica*. 32 (1), 135-140.

Chowen, J.A., Argente, J., González-Parra, S. et García-Segura, L.M. (1993). Differential effects of the neonatal and adult sex steroid environments on the organization and activation of Hypothalamic Growth Hormone-Releasing hormone and somatostatin neurons. *Endocrinology*. 133 (6), 2792-2802.

Christiansen, K. (1993). Sex hormone-related variations of cognitive performance in !Kung San hunter-gatherers of Namibia. *Neuropsychobiology*. 27 (2), 97-107.

Clark, A.S. et Goldman-Rakic, P.S. (1989). Gonadal hormones influence the emergence of cortical function in nonhuman primates. *Behavioral Neuroscience*. 103 (6), 1287-1295.

Clark, J.H., Schrader, W.T. et O'Malley, B.W. (1992). Mechanisms of action of steroid hormones. Dans J.D. Wilson et D.W. Foster (éds.), *Williams textbook of endocrinology* (pp.35-91). Philadelphie: W.B. Saunders.

Collaer, M.L. et Hines, M. (1995). Human behavioral sex differences: a role for gonadal hormones during early development? *Psychological Bulletin*. 118 (1), 55-107.

Cook, B. et Beastall, G.H. (1987). Measurement of steroid hormone concentration in blood, urine and tissues. Dans B. Green et R.E. Leake (éds), *Steroid Hormones a practical approach*. (pp. 1-65). Oxford: IRL Press.

Corbier, P., Dehinnin, L., Castainier, M., Mebazza, A., Edward, D.A. et Roffi, J. (1990). Sex difference in serum luteinizing hormone and testosterone in human neonates during the first few hours after birth. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 71 (5), 1344-1348.

Corbier, P., Edward, D.A. et Roffi, J. (1992). The neonatal testosterone surge: A comparative study. *Archives Internationales de Physiologie, de Biochimie et de Biophysique*. 100 (2), 127-131.

Cowell, P.E., Turetsky, B.I., Gur, R.C., Grossman, R.I., Shtasel, D.L. et Gur, R.E. (1994). Sex differences in aging of the human frontal and temporal lobes. *Journal of Neuroscience*. 14 (8), 4748-4755.

Davies, P. (1986). The genetics of Alzheimer's disease: A review and discussion of the implications. *Neurobiological Aging*. 7, 459-466.

Dabbs, J.M. Jr., Campbell, B.C., Gladue, B.A., Midgley, A.R., Navarro, M.A., Read, F.G., Susman, E.J., Swinkels, L.M.J.W. et Worthman, C.M. (1995). Reliability of salivary testosterone measurements: A multicenter evaluation. *Clinical Chemistry*. 41 (11), 1581-1584.

de Lacoste-Utamsing, C. et Holloway, R.L. (1982). Sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Science*. 216, 1431-1432.

Diagnostic Products Corporation. (1997a). *Coat-A-Count Total Testosterone*. Los Angeles, CA.

Diagnostic Products Corporation. (1997b). *Coat-A-Count Free Testosterone*. Los Angeles, CA.

Diamond, M.C. (1992). Hormonal effects on the development of cerebral lateralization. *Psychoneuroendocrinology*. 16 (1-3), 121-129.

Don Carlos, L.L., McAbee, M., Ravier-Quinn, D.S. et Stancik, D.M. (1995). Estrogens receptor mRNA levels in the preoptic area of neonatal rats on responsive to hormone manipulation. *Developmental Brain Reseach*. 84 (2), 255-601.

Dörner, G., Schenk, B., Schmiedel, B. et Ahrens, L. (1983). Stressful events in prenatal life of bi-and homosexual men. *Experimental and Clinical Endocrinology*. 81, 88-90.

Drea, C.M., Wallen, K., Akinbami, A. et Mann, D.R. (1995). Neonatal testosterone and handedness in yearling rhesus monkey (*Macaca mullata*). *Physiology & Behaviour*. 58 (6), 1257-1262.

Fairweather, H. (1976). Sex differences in cognition. *Cognition*. 4, 231-280.

Falconer, D.S. (1974). *Introduction à la Génétique Quantitative*. Masson, Paris.

Finegan, J.K., Niccols, G.A. et Sitarenios, G. (1992). Relations between prenatal testosterone levels and cognitive abilities at 4 years. *Developmental Psychology*. 28 (6), 1075-1089.

Forest, M.G. (1989). Physiological changes in circulating androgens. *Pediatric and Adolescent Endocrinology*. 19, 104-129.

Forget, H. et Cohen, H. (1994). Life after birth: the influence of steroid hormones on cerebral structure and function is not fixed prenatally. *Brain and Cognition*. 26, 243-248.

Frankfurt, M. Gould, F., Woolley, C.S. et Mc Ewen, B.S. (1990). Gonadal steroid modify dendritic spine density in ventromedial hypothalamic neurons: a Golgi study in adult rat. *Neuroendocrinology*. 51, 530-535.

Fuqua, J.S., Sher, E.S., Migeon, C.J. et Berkovitz, G.D. (1995). Assay of plasma testosterone during the first six months of life: Importance of chromatographic purification of steroids. *Clinical Chemistry*. 41 (8), 1146-1149.

Gaulin, J. et Fitzgerald, D.P. (1986). Sex differences in spacial ability: An evolutionary hypothesis and test. *The American Naturalist*. 127, 74-88.

Geschwind, N. et Behan, P. (1982). Left-handedness: Association with immune disease, migraine and developmental learning disorder. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*. 79, 5097-5100.

Gouchie, C. et Kimura, D. (1991). The relationship between testosterone levels and cognitive ability patterns. *Psychoneuroendocrinology*. 16 (4), 323-334.

Gower, D.B. (1979). *Steroid Hormones*. Year Book Medical Publishers, inc. Chicago.

Gray, J.A. et Buffery, A.W.H. (1971). Sex differences in emotional and cognitive behaviour in mammals including man: Adaptive and neural bases. *Acta Psychologica*. 35, 89-111.

Grumbach, M.M. et Conte, F.A. (1992). Disorders of sex differentiation. Dans J.D. Wilson et D.W. Foster (éds.), *Williams textbook of endocrinology* (pp.853-953). Philadelphie: W.B. Saunders.

Habener, J.F. (1992). Genetic control of hormone formation. Dans J.D. Wilson et D.W. Foster (éds.), *Williams textbook of endocrinology* (pp.9-35). Philadelphie: W.B. Saunders.

Handelsman, D.J. (1997). Estimating familial and genetic contributions to variability in human testicular function: A pilot twin study. *International Journal of Andrology*. 20, 215-221.

Harris, J.A., Vernon, P.A. et Boomsma, D.I. (1998). The heritability of testosterone: A study of dutch adolescent twins and their parents. *Behavior Genetics*. 28 (3), 165-171.

Held, R., Bauer, J. et Gwiazda, J. (1988). Age of onset of binocularity correlates with level of plasma testosterone in male infants. *Investigative Ophthalmology and Visual Sciences*. ARVO. 29, 60.

Hines, M., Chiu, L., McAdams, L.A., Bentler, P.M. et Lipcamon, J. (1992). Cognition and the corpus callosum: Verbal fluency, visuo-spatial ability, and language lateralization related to midsagittal surface areas of callosal subregions. *Behavioral Neuroscience*. 106 (1), 3-14.

Horton, H.R., Moran, L.A., Ochs, R.S., Rawn, J.D. et Scrimgeour, K.G. (1994). *Principes de Biochimie*. De Boeck, Bruxelles. 720 p.

Huhtaniemi, I., Dunkel, L. et Perheentupa, J. (1986). Transient increase in postnatal testicular activity is not revealed by longitudinal measurements of salivary testosterone. *Pediatric Research*. 20(12), 1324-1327.

Hutchison, J.B., Wozniak, A., Bayer, C. et Hutchison, R.E. (1996). Regulation of sex-specific formation of estrogen in brain development: endogenous inhibitors of aromatase. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 53 (1-6), 201-207.

Jacklin, C.N., Wilcox, K.T. et Maccoby, E.E. (1988). Neonatal sex-steroid hormones and cognitive abilities at six years. *Developmental Psychobiology*, 21 (6), 567-574.

Jacklin, C.N. (1989). Female and male: Issues of gender. *American Psychologist*. 44, 127-133.

Johnson, S.G., Joplin, G.F. et Burrin, J.M. (1987). Direct assay for testosterone in saliva: relationship with a direct serum free testosterone assay. *Clinica Chimica Acta*. 163 (3), 309-318.

Jolicoeur, P. (1998). *Introduction à la Biométrie*. 4e édition. Décarie, Montréal.

Juraska, J.M. (1991). Sex differences in « cognitive » regions of the rat brain. *Psychoneuroendocrinology*. 16 (1-3), 105-119.

Kahle, W., Leonhardt, H. et Platzer, W. (1981). *Anatomie tome 3: Système nerveux et organes des sens. 2e édition*. Trad. de l'allemand par C. Cabrol. (éd. all., 1979) Flammarion-Médecine-Sciences, Paris.

Kampen, D.L. et Sherwin, B.B. (1994). Estrogene use and verbal memory in healthy postmenopausal women. *Obstetrics & Gynecology*. 83 (6), 979-983.

Kampen, D.L. et Sherwin, B.B. (1996). Estradiol is related to visual memory in healthy young men. *Behavioral Neuroscience*. 110 (3), 613-617.

Kimura, D. et Hampson, E. (1994). Cognitive pattern in men and women is influenced by fluctuations in sex hormones. *Current Directions in Psychological Science*. 3 (2), 57-61.

Lanthier, A. et Patwardhan, J.V. (1988). In vitro steroid metabolism by rat retina. *Brain Research*. 463 (2), 403-406.

Larrea, F., Carino, C., Hardy, D.O., Musto., N.A. et Catterall, J.F. (1995). Genetic variations in human testosterone-estradiol binding globulin. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 53 (1-6), 553-559.

Lunn, S.F., Cowen, G.M. et Fraser, H.M. (1997). Blockade of the neonatal increase in testosterone by a GnRH antagonist-the free androgen index, reproductive capacity and postmortem findings in the male marmoset monkey. *Journal of Endocrinology*. 154 (1), 125-131.

MacLean, H.E., Warne, G.L. et Zujac, J.D. (1997). Intersex disorders: Shedding light on male sexual differentiation beyond SRY. *Clinical Endocrinology*. 46 (1), 101-108.

Martini, L. (1982). The 5 α -reduction of testosterone in the neuroendocrine structures. *Endocrine Reviews*. 3, 1-25.

Martini, L., Celotti, F. et Melcangi, R.C. (1996). Testosterone and progesterone metabolism in the central nervous system: cellular localization and mechanism of control of the enzymes involved. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 16 (3), 271-282.

Matsumoto, A. (1991). Synaptogenic action of sex steroids in developing and adult neuroendocrine brain. *Psychoneuroendocrinology*. 16 (1-3), 25-40.

Master, C., Chicken, M., Sigouin, L., Billybob, B.B., et Quatte, R. (1996). Testosterone spraying on a drywall and sex machine variation for the taste of it. *Brain Damage*. 25 (3), 654-865.

McEwen, B.S. (1985). Steroid hormone receptors and actions in the developing brain. Dans J. R. Dell'Acqua (éd.), *The Endocrine Physiology of Pregnancy and the Perinatal Period, volume 21*. (pp. 183-193). New York: Raven.

McEwen, B.S. (1992a). Steroid hormones: effect on brain development and function. *Hormone Research*. 37 (suppl. 3), 1-10.

McEwen, B.S. (1992b). Sex differences in brain: What they are and how they arise. Dans M.T. Notman et C.C. Nadelson (éds.), *Women and men: new perspectives on gender differences*. (pp. 35-41.). Washington: American Psychiatric Press.

McEwen, B.S., Alves, S.E., Bulloch, K. et Weiland, N.G. (1997). Ovarian steroids and the brain: Implications for cognition and aging. *Neurology*. 48 (Suppl 7), S8-S15.

McGinnis, M.Y. et Yu, W.H. (1995). Age-related changes in androgen receptors levels in cranial nerve nuclei of male rats. *Brain Research Bulletin*. 36 (6), 581-585.

Meikle, A.W., Stanish, W.M., Taylor, N., Edwards, C.Q. et Bishop, D.T. (1982). Familial effect on plasma sex-steroid content in men: testosterone, estradiol and sex-hormone-binding globulin. *Metabolism: Clinical & Experimental*. 31 (1), 6-9.

Meikle, A.W., Bishop, D.T., Stringham, J.D. et West, D.W. (1986). Quantitating genetic and non genetic factors to determine plasma sex steroid variation in normal male twins. *Metabolism: Clinical & Experimental*. 35 (12), 1090-1095.

Meikle, A.W., Stringham, J.D., Bishop, D.T. et West, D.W. (1988). Quantitating genetic and non genetic factors influencing androgen production and clearance rates in men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 67 (1), 104-109.

Mendel, C.M. (1989). The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. *Endocrine Reviews*. 10, 232-274.

Miller, E.M. (1995). Reported myopia in opposite sex twins: A hormonal hypothesis. *Optometry and Vision Science*. 72 (1), 34-36.

Mishkin, M. (1954). Visual discrimination performance following partial ablations of the temporal lobe: II. Ventral surface vs hippocampus. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*. 47, 187-193.

Moffat, S.D. et Hampson, E. (1996). A curvilinear relationship between testosterone and spatial cognition in humans: possible influence of hand preference. *Psychoneuroendocrinology*, 21 (3), 323-337.

Molenaar, P.C.M., Boomsma, D.I. et Dolan, C.V. (1993). A third source of developmental differences. *Behavior Genetics*. 23 (6), 519-524.

Navarro, M.A., Juan, L., Bonnin, M.R. et Villabona, C. (1986). Salivary testosterone: Relationship to total and free testosterone in serum. *Clinical Chemistry*. 32 (1), 231-232.

Olsen, K.L. (1992). Genetic influences on sexual behavior differentiation. Dans A.A Gerall, H. Moltz et I.L. Ward.(éds.), *Handbook of behavioral neurobiology volume 11: sexual differentiation*. (pp.1-40). New York: Plenum Press.

Overman, W.H., Bachevalier, J. , Turner, M. et Peuster, A. (1992). Object recognition versus object discrimination: Comparison between human infant and infant monkeys. *Behavioral Neuroscience*. 106 (1), 15-29.

Overman, W.H., Bachevalier, J., Schuhman, E. et Ryan, P. (1996). Cognitive gender differences in very young children parallel biologically based cognitive gender differences in monkeys. *Behavioral Neuroscience*. 110 (4), 673-684.

Perez, J., Naftolin, F. et Garcia-Segura, L.M. (1990). Sexual differentiation of synaptic connectivity and neuronal plasma membrane in the arcuate nucleus of the rat hypothalamus. *Brain Research*. 527, 116-122.

Phillips, R.R., Malamut, B.L., Bachevalier, J. et Mishkin, M. (1988). Dissociation of the effects of inferior temporal and limbic lesions on object discrimination learning with 24-h intertrial intervals. *Behavioural Brain Research*. 27, 99-107.

Plomin, R. (1990a). The role of inheritance in behavior. *Science*. 248, 183-188.

Plomin, R., DeFries, J.C. et McClearn, G.E. (1990b). *Behavioral Genetics a primer second edition*. W. H. Freeman and company, New York.

Pérusse, D. (1994). *L'étude longitudinale des jumeaux nouveau-nés du Québec*. Paper presented at the 6th Biannual Meeting of the Research Unit on Children's Psychosocial Maladjustment, University of Montreal, Montreal, Canada.

Pérusse, D. (1995). *The Quebec Longitudinal Twin Study of Infant Temperament*. Paper presented at the 42nd Annual Meeting of the American Academy of child and Adolescent Psychiatry, New Orleans. USA.

Quissell, D.O. (1993). Steroid hormone analysis in human saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 694, 143-145.

Read, G.F. (1993). Status report on measurement of salivary estrogens and androgens. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 694, 146-160.

Reinish, J.M., Davis-Ziemba, M. et Sanders, S.A. (1991). Hormonal contributions to sexually dimorphic behavioral development in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 16 (1-3), 213-278.

Reinisch, J.M. et Sanders, S.A. (1992). Prenatal hormonal contributions to sex differences in human cognitive and personality development. Dans A.A. Gerall, H. Moltz et I.L. Ward.(éds.), *Handbook of behavioral neurobiology volume 11: sexual differentiation*. (pp.221-244). New York: Plenum Press.

Rey, F., Chiodoni, G., Gomez, F. et Felber, J-P. (1988). Interpretation of the discrepancy observed between plasma free and salivary testosterone levels in man. *Steroids*. 52 (4), 371-372.

Reznikov, A.G. et Nosenko, N.D. (1995). Catecholamines in steroid-dependant brain development. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 53 (1-6), 349-353.

Riad-Fahmy, D., Read, G.F., Walker, R.F. et Griffiths, K. (1982). Steroids in saliva for assessing endocrine function. *Endocrine Reviews*. 3, 367-395.

Rilling, J.K., Worthman, C.M., Campbell, B.C., Stallings, J.F. et Mbizva, M. (1996). Ratios of plasma and salivary testosterone throughout puberty: Production versus bioavailability. *Steroids*. 61 (6), 374-378.

Roof, R.L. et Heaven, M.D. (1992). Testosterone improves maze performance and induces development of a male hippocampus in female. *Brain Reseach.* 572, 310-313.

Rubinow, D.R. et Schmidt, P.J. (1996). Androgens, brain and behavior. *American Journal of Psychiatry.* 153 (8), 974-984.

Sakai, L.M., Baker, L.A., Jacklin, C.N. et Shulman, I. (1992). Sex steroids at birth: genetic and environmental variation and covariation. *Developmental Psychobiology.* 24 (8), 559-570.

Sapolsky, R. (1990). Glucocorticoids, hippocampal damage and the glutamatergic synapse. *Progress in Brain Reseach.* 86, 13-23.

Scherrer, B. (1984). *Biostatistique.* Gaëtan Morin Éditeur, Boucherville.

Shapiro, B.H., Levine, D.C. et Adler, N.T. (1980). The testicular feminized rat: a naturally occurring model of androgen independant brain masculinization. *Science.* 209, 418-420.

Sokal, R.R. et Rohlf, F.J. (1981). *Biometry. 2nd edition.* W.H. Freeman and Company, San Francisco.

Sperry, R. (1986). Consciousness, personal and the divided brain. Dans M.F. Lepore, M. Ptito et H.H. Jasper. (éds.), *Two hemispheres-one brain.* New York: Alan R Liss.

Stanley, H.F. et Fink, G. (1986). Synthesis of specific brain protein is influenced by testosterone at mRNA level in the neonatal rat. *Brain Reseach.* 370, 223-231.

Swaab, D.F. et Fliers, E. (1985). A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science*. 228, 1112-1115.

Tallal, P. (1991). Hormonal influences in developmental learning disabilities. *Psychoneuroendocrinology*. 16 (1-3), 203-211.

Tan, U. (1994). The grasp reflex from the right and left hand in human neonates indicates that the development of both cerebral hemisphere in male, but only the right in female is favored by testosterone. *International Journal of Psychophysiology*. 16 (1), 39-47.

Tar, A., Ion, A., Solyom, J., Gyorvari, G., Stephenson, C., Barboux, S., Nunes, M., Fellous, M. et McElreavey, K. (1997). Hypertelorism and hypospadias associated with a de novo apparently balanced translocation between 8 q22.3-22 and 20 p13. *American Journal of Medical Genetics*. 68 (2), 231-235.

Taylor, D.C. (1971). Ontogenesis of chronic epileptic psychoses: A reanalysis. *Physiological Medecine*. 1, 247-253.

Thomas, C.M., Van der Berg, R.J. et Rolland, R. (1986). Measurement of serum testosterone: Results of the "Farnos" SHBG IRMA kit and the "Coat-a-Count" free testosterone kit compared with salivary. *Clinical Chemistry*. 32 (4), 702.

Thomopoulos, P. (1992). Les stéroïdes salivaires: Une approche commode et signifiante pour la mesure de l'activité hormonale. *Revue du Praticien*. 42 (1), 61-63.

Tighe, T.J. et Powlison, L.B. (1978). Sex differences in infant habituation search: A survey of some hypotheses. *Bulletin of the Psychonomic Society*. 12, 337-340.

Tobet, S.A. et Fox, T.O. (1992). Sex differences in neuronal morphology influenced hormonally throughout life. Dans A.A Gerall, H. Moltz et I.L. Ward.(éds.), *Handbook of behavioral neurobiology volume 11: sexual differentiation*. (pp.41-84). New York: Plenum Press.

Toran-Allerand, D.C. (1984). On the genesis of sexual differentiation of the central nervous system: Morphogenetic consequences of steroidal exposure and possible role of alpha-fetoprotein. *Progress in Brain Research*. 61, 63-98.

Toran-Allerand, D.C. (1991). Organotypic culture of the developing cerebral cortex and hypothalamus relevance to sexual differentiation. *Psychoneuroendocrinology*. 16 (1-3), 7-24.

van Eerdenburg, F.J. et Swaab, D.F. (1994). Postnatal development and sexual differentiation of pig hypothalamic nuclei. *Psychoneuroendocrinology*. 19 (5-7), 471-484.

van Baelen, H., Convents, R., Cailleau, J. et Heyns, W. (1992). Genetic variation of human sex-hormone binding globulin: evidence for a worldwide bi-allelic gene. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 75, 135-139.

Vega Matuszczyk, J., Silverin, B. et Larsson, K. (1990). Influence of environmental events immediately after birth on post natal testosterone secretion and adult behavior in male rat. *Hormone & Behavior*. 24 (4), 450-458.

Vogel, G. et Angermann, H. (1994). *Atlas de la Biologie*. Librairie Générale Française, Paris.

von Bonin, G. et Bailey, R. (1947). *The Neocortex of Macaca mulatta*. The University of Illinois Press, Urbana.

Ward, I.I. (1992). Sexual behavior. The product of perinatal hormonal and prepubertal social factors. Dans A.A Gerall, H. Moltz et I.L. Ward.(éds.), *Handbook of behavioral neurobiology volume 11: sexual differentiation*. (pp.157-180). New York: Plenum Press.

Weisz, J., Brown, B.L. et Ward, J. (1982). Maternal stress decreases steroid aromatase activity in brains of male and female rat fetuses. *Neuroendocrinology*. 35, 374-379.

Williams, C.L. et Meck, W.H. (1991). The organizational effects of gonadal steroids on sexually dimorphic spatial ability. *Psychoneuroendocrinology*. 16 (1-3), 155-176.

Wynn, T.G., Tierson, F.D. et Palmer, C.T. (1996). Evolution of sex differences in spatial cognition. *Yearbook of Physical Anthropology*. 39, 11-42.

Appendices

A. Test de Normalité (exemple complet)

Voici les calculs détaillés du test de normalité chez les filles. La même procédure est employée pour les autres tests de normalité et de lognormalité. Ces calculs sont faits à l'aide des cumulants des échantillons qui ont l'avantage d'être des estimateurs sans biais des paramètres correspondants pour un échantillon donné (Jolicoeur, 1998).

m_x : moment d'ordre x de l'échantillon.

α_3 : coefficient de dissymétrie de l'échantillon.

α_4 : coefficient d'aplatissement de l'échantillon.

k_x : cumulant d'ordre x de l'échantillon.

g_1 : indice de dissymétrie dérivé du cumulant de l'échantillon.

g_2 : indice d'aplatissement dérivé du cumulant de l'échantillon.

t_x : variable aléatoire suivant une loi de Student avec v degré. de liberté.

$$\alpha_3 = m_3/S_x^3 = 1,438$$

$$m_3 = 417,1890053 \text{ (pg/ml)}^3 = \sum (x_i - \text{moy.})^3 / N$$

$$\sum (x_i - \text{moy.})^3 = 118898,8665 \text{ (pg/ml)}^3$$

$$k_3 = \{N/[(N - 1) (N - 2)]\} \sum (x_i - \text{moy.})^3 = 421,6166943 \text{ (pg/ml)}^3$$

$$g_1 = k^3/S_x^3 = \mathbf{1,453261708}$$

$$\alpha_4 = m_4/S_x^4 = 2,962$$

$$m_4 = 5688,752141 \text{ (pg/ml)}^4 = \sum (x_i - \text{moy.})^4 / N$$

$$\sum (x_i - \text{moy.})^4 = 1621294,36 \text{ (pg/ml)}^4$$

$$m_2 = \sum (x_i - \text{moy.})^2 / N = (N - 1) S_x^2 / N = 43,67063018 \text{ (pg/ml)}^2$$

$$\sum (x_i - \text{moy.})^2 = 12446,1296 \text{ (pg/ml)}^2$$

$$k_4 = N \Delta_4 / [(N - 1) (N - 2) (N - 3)]$$

$$\text{où } \Delta_4 = (N + 1) \sum (x_i - \text{moy.})^4 - 3 [(N - 1) / N] \{ \sum (x_i - \text{moy.})^2 \}^2$$

$$= 602351,866 \text{ (pg/ml)}^4$$

$$k_4 = 7,5742277915 \text{ (pg/ml)}^4$$

$$g_2 = k^4 / S_x^4 = \mathbf{0,003943749}$$

$$\sigma_{g1} = \sqrt{\{ [6N (N - 1)] / [(N - 2) (N + 1) (N + 3)] \}} = \mathbf{0,144339335}$$

$$\sigma_{g2} = \sqrt{\{ [24N (N - 1)^2] / [(N - 3) (N - 2) (N + 3) (N + 5)] \}} = \mathbf{0,287695703}$$

$$t_1 = g_1 / \sigma_{g1} = 1,453261708 / 0,14433935 = \mathbf{10,0683811}$$

$$t_2 = g_2 / \sigma_{g2} = 0,003943749 / 0,287695703 = \mathbf{0,013708056}$$

$$t_1^2 + t_2^2 = \mathbf{101,3722243}$$

$$\text{Test de } \chi^2: t_1^2 + t_2^2 \leq \chi^2_{(1 - \alpha; v)}$$

$$\text{où } v = 2$$

$t_1^2 + t_2^2 \leq 12,116$ donc refusé avec ($p < 0,0005$) de se tromper.

Tableau VIII. Données des épreuves de normalité des distributions de fréquences du taux de testostérone salivaire des jumeaux âgés de 5 mois selon le sexe.

| sexe | filles | | garçons | |
|-----------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | <i>normalité</i> | <i>lognormalité</i> | <i>normalité</i> | <i>lognormalité</i> |
| g_1 | 1,453261708 | - 0,76705538 | 5,956437046 | - 0,827395173 |
| g_2 | 0,003943749 | - 2,170996092 | 61,57876683 | - 0,901774778 |
| σ_{g1} | 0,14433935 | 0,14433935 | 0,141896767 | 0,141896767 |
| σ_{g2} | 0,287695703 | 0,287695703 | 0,287694521 | 0,287694521 |
| t_1 | 10,06836811 | - 5,314249926 | 41,97725693 | - 5,830965641 |
| t_2 | 0,013708056 | - 7,546154042 | 217,7013009 | - 3,188071999 |
| $t_1^2 + t_2^2$ | 101,3722243 | 85,1856931 | 49155,94651 | 44,16396338 |

B. Différences entre les sexes

Test de *log-anova*

1) Question:

Les variances des deux échantillons peuvent-elles être considérées comme des estimations d'une seule variance σ^2 ?

2) Conditions:

Pour vérifier l'homogénéité des variances des deux échantillons, on doit toujours supposer la normalité des valeurs de Z_{ij} . Toutefois, contrairement au test de Bartlett, le test « log-anova » s'avère plus robuste et fournira des résultats valides, même si la conformité à la loi normale se révèle médiocre.

3) Hypothèse:

$$H_0: \sigma^2_1 = \sigma^2_2$$

H_1 : Les valeurs de σ^2 ne sont pas égales.

4) Test statistique:

Test *log-anova*

$$F_c = V_i/V_e \quad (V_i = SCE_{inter}/v_1 \text{ et } V_e = SCE_{intra}/v_2)$$

Le test est unilatéral de par sa conception.

5) Distribution de la variable auxiliaire:

Si H_0 est vraie et si la distribution des Z_{ij} s'avère à peu près normale, la variable F suit une loi de Fisher-Snedecor à $v_1 = k-1$ et $v_2 = \Sigma (m_i-1)$

6) Règle de décision:

Pour fixer les zones d'acceptation et de rejet de l'hypothèse principale, il faut calculer la valeur critique de F qui dépend des valeurs de v_1 et v_2 . Il est donc nécessaire de connaître le nombre de sous-groupes.

Comme $m_i = n_i^{0,5}$

garçons: $m_1 = 273^{0,5} = 16,5227 \cong 17$

filles: $m_2 = 261^{0,5} = 16,1554 \cong 16$

D'où: $v_1 = k-1 = 1$

$$v_2 = \Sigma (m_i-1) = 32$$

et $F_{0,05(1,32)} = 4,17$

Pour un risque α de 0,05, la valeur critique de F s'élève à 4,17. Si la valeur calculée de F est inférieure à 4,17 l'hypothèse H_0 sera acceptée, dans le cas inverse, elle sera rejetée.

7) Calcul du test:

Le calcul avec SPSS donne: 3,7631

8) Décision statistique:

La valeur calculée de F étant inférieure à la valeur critique $F_{0,05}$ l'hypothèse principale est acceptée au seuil de 5%.

Test de Z

1) Question

La moyenne concentration de testostérone des deux échantillons « prélevés indépendamment » est-elle plus élevée chez les garçons d'une façon hautement significative?

2) Hypothèses

H_0 : Il n'y a pas de différences significatives entre les deux sexes.

H_1 : Le taux moyen des garçons est significativement plus élevé que le taux moyen des filles.

$$H_0: \mu_g = \mu_f$$

$$H_1: \mu_g > \mu_f$$

3) Test statistique choisi

test de Z

$$Z_c = \text{moy.}_g - \text{moy.}_f / \sqrt{(Sx_g^2 / n_g + Sx_f^2 / n_f)}$$

4) Conditions d'application

Dans le cas qui nous intéresse ici, les deux échantillons peuvent être considérés indépendants car les jumeaux ne sont pas analysés deux à deux. Dans cette problématique seul le sexe compte. On ne tient donc pas compte des paires de jumeaux et de la zygote. Car il ne s'agit pas selon la problématique de variables appariées.

Les effectifs n_g et n_f s'avèrent en outre suffisamment élevés pour que Sx_g et Sx_f soient des estimations précises de σ_{x_g} et σ_{x_f} .

5) Distribution de la variable auxiliaire

Si H_0 est vraie, la variable Z suit une distribution lognormale $N(0, \sigma^2 y)$.

6) Règle de décision

Soit $\alpha = 0,05$. La valeur critique z_α est fournie par la table de la courbe normale centrée réduite; elle est égale à 2,57. D'où H_0 rejetée si $Z_c \geq z_\alpha$.

7) Calcul du test

$$Z_c = 3,170 - 3,165 / \sqrt{(0,268 / 273 + 0,342 / 261)} \cong 0,1044$$

8) Décision statistique

On accepte H_0 étant donné que $Z_c < z_\alpha$ ($0,1044 < 2,57$) pour $\alpha = 0,05$.

9) Conclusion

À cinq mois les différences sexuelles pour le taux de testostérone ne sont plus assez marquées pour qu'elles soient statistiquement différentes. Cela pourrait peut-être s'expliquer par le fait qu'il est trop tard pour déceler une différence sexuelle significative de la poussée périnatale de testostérone.

C. Différences entre les types de chorions

Test de *log-anova*

1) Question:

Les variances des deux échantillons peuvent-elles être considérées comme des estimations d'une seule variance σ^2 ?

2) Conditions:

Pour vérifier l'homogénéité des variances des deux échantillons, on doit toujours supposer la normalité des valeurs de Z_{ij} . Toutefois, contrairement au test de Bartlett, le test « log-anova » s'avère plus robuste et fournira des résultats valides, même si la conformité à la loi normale se révèle médiocre.

3) Hypothèse:

$$H_0: \sigma^2_1 = \sigma^2_2$$

H_1 : Les valeurs de σ^2 ne sont pas égales.

4) Test statistique:

Test *log-anova*

$$F_c = V_i/V_e \quad (V_i = SCE_{inter}/v_1 \text{ et } V_e = SCE_{intra}/v_2)$$

Le test est unilatéral de par sa conception.

5) Distribution de la variable auxiliaire:

Si H_0 est vraie et si la distribution des Z_{ij} s'avère à peu près normale, la variable F suit une loi de Fisher-Snedecor à $v_1 = k-1$ et $v_2 = \Sigma (m_i-1)$

6) Règle de décision:

Pour fixer les zones d'acceptation et de rejet de l'hypothèse principale, il faut calculer la valeur critique de F qui dépend des valeurs de v_1 et v_2 . Il est donc nécessaire de connaître le nombre de sous-groupes.

Comme $m_i = n_i^{0,5}$

dichorioniques: $m_1 = 112^{0,5} = 10,5830 \cong 11$

monochorioniques: $m_2 = 48^{0,5} = 6,9282 \cong 7$

D'où: $v_1 = k-1 = 1$

$v_2 = \Sigma (m_i-1) = 17$

et $F_{0,05(1,17)} = 4,45$

Pour un risque α de 0,05, la valeur critique de F s'élève à 4,45. Si la valeur calculée de F est inférieure à 4,45 l'hypothèse H_0 sera acceptée, dans le cas inverse, elle sera rejetée.

7) Calcul du test:

Le calcul avec SPSS donne: 0,1467

8) Décision statistique:

La valeur calculée de F étant inférieure à la valeur critique $F_{0,05}$ l'hypothèse principale est acceptée au seuil de 5%.

Test de t

1) Question

La moyenne des différences de concentration de testostérone des deux échantillons « prélevés indépendamment » est-elle plus élevée chez les dichorioniques d'une façon hautement significative?

2) Hypothèses

H_0 : Il n'y a pas de différences significatives entre les deux types de chorion pour la différence de taux de testostérone entre les jumeaux d'une même paire.

H_1 : La différence entre les taux de testostérone des jumeaux d'une même paire est plus élevée chez les dichorioniques.

$$H_0: \mu_{dc} = \mu_{mc}$$

$$H_1: \mu_{dc} > \mu_{mc}$$

3) Test statistique choisi

test de t

$$t_c = \text{moy}_{\cdot dc} - \text{moy}_{\cdot mc} / S_{pd} \sqrt{(1 / n_{dc} + 1 / n_{mc})}$$

où

$$S_{pd} = (n_{dc}-1) S^2_{x_{dc}} + (n_{mc} - 1) S^2_{x_{mc}} / (n_{dc} + n_{mc}) - 2$$

S_{pd} : moyenne pondérée des variances des deux échantillons

4) Conditions d'application

Dans le cas qui nous intéresse ici, les deux échantillons peuvent être considérés indépendants, il ne s'agit pas de variables appariées puisque on s'intéresse aux moyennes de la distribution des différences entre les paires en fonction de la chorionicité et non aux différences de chaque paire de jumeaux en fonction de leur position respective dans l'échantillon.

Les deux échantillons « indépendants » présentent des effectifs relativement faibles ($n_{dc} = 113$ et $n_{mc} = 49$). Le test de t s'applique donc car les variances observées $S^2_{x_{dc}}$ et $S^2_{x_{mc}}$ sont des estimations peu précises de $\sigma^2_{x_{dc}}$ et $\sigma^2_{x_{mc}}$. Bien que légèrement asymétriques ($\alpha_{3dc} = 1,659$; $\alpha_{3mc} = 1,960$) et leptokurtiques ($\alpha_{4dc} = 3,152$; $\alpha_{4mc} = 4,457$), les deux distributions de fréquence ne s'écartent pas radicalement d'une distribution normale. En outre, les deux variances observées ne diffèrent pas considérablement ($S^2_{x_{dc}} = 17,428$; $S^2_{x_{mc}} = 14,545$).

5) Distribution de la variable auxiliaire

Si H_0 est vraie, t suit une loi de Student avec un nombre de degrés de liberté égal à : $v = (n_{dc} + n_{mc}) - 2$.

6) Règle de décision

Soit $\alpha = 0,05$. Car un test unilatéral est moins conservateur qu'un test bilatéral. Et l'effectif relativement faible des deux échantillons oblige à prendre le minimum de risques. Comme le nombre de degrés de liberté est égal à 160, la valeur critique de t s'élève à environ 1,655. D'où H_0 rejetée si la valeur calculée t_c est supérieur ou égal à 1,655. La valeur critique t_c est fournie par la table de la distribution de Student.

7) Calcul du test

$$t_c = 4,231 - 3,170 / S_{pd} \sqrt{(1 / 113 + 1 / 49)} \cong 0,3745$$

où

$$S_{pd} = (113-1) 17,428 + (49 - 1)14,545 / (113 + 49) - 2 = 16,5631$$

8) Décision statistique

On accepte H_0 étant donné que $t_c < t_{\alpha}$ ($0,3745 < 1,655$) pour un seuil $\alpha = 0,05$.

9) Conclusion

À cinq mois, les différences du taux de testostérone des jumeaux d'une même paire en fonction du type de chorion ne sont plus assez marquées pour

qu'elles soient statistiquement différentes. La différence de concentration intra utérine due à la membrane du chorion que l'on soupçonnait est peut-être dissipée après cinq mois de vie postnatale.