

COURS 2 : L'axe somatotrope

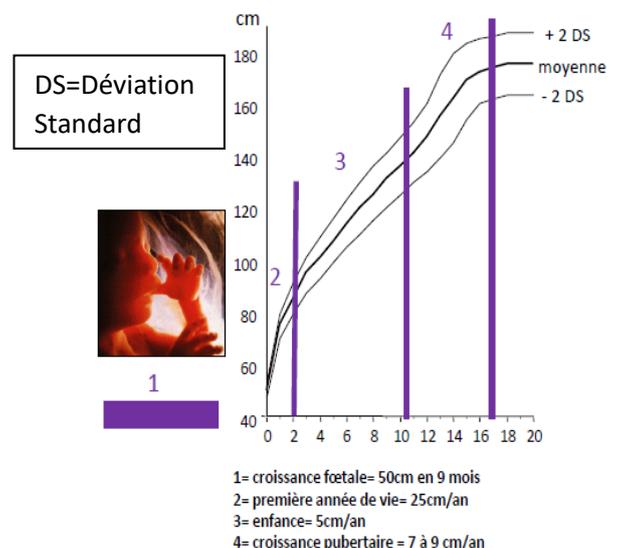
Plan rapide du cours :

- I) Fonctionnement de l'axe somatotrope
- II) Faits expérimentaux sur la croissance post-natale
- III) L'hormone de croissance GH
- IV) L'IGF1 (Insulin-like Growth Factor 1)
- V) Contrôle de la sécrétion de GH et d'IGF1
- VI) Les actions hormonales au niveau du cartilage de croissance
- VII) Effets de la GH et de l'IGF1
- VIII) Cas particulier de la croissance fœtale
- IX) Explorations fonctionnelles
- X) Résumé

Préambule : La croissance est un phénomène qui ne dépend pas que des facteurs de croissance, mais aussi de **facteurs génétiques et environnementaux** (par exemple, les Hollandais sont beaucoup plus grands que les Français). On distingue **plusieurs étapes** dans la croissance (chaque étape étant caractérisée par un contrôle hormonal différent) :

- **La croissance fœtale :** Ou comment à partir de deux cellules (de l'ordre du micromètre), on passe à un bébé (de 50cm et de 3kg) à 9 mois de grossesse. C'est la période de la vie où la croissance est la plus importante, avec une régulation différente de la croissance post-natale
- **La première année de vie :** Le bébé grandit de 25cm pendant cette période.
- **L'enfance :** La vitesse de croissance décélère pour atteindre 5cm/an
- **La puberté :** Il y a ré accélération de la vitesse de croissance (7 à 9cm/an), grâce à l'axe de la croissance mais aussi grâce aux hormones de la puberté. Cependant, cela reste bien inférieur à ce qui se passe pendant la vie fœtale.

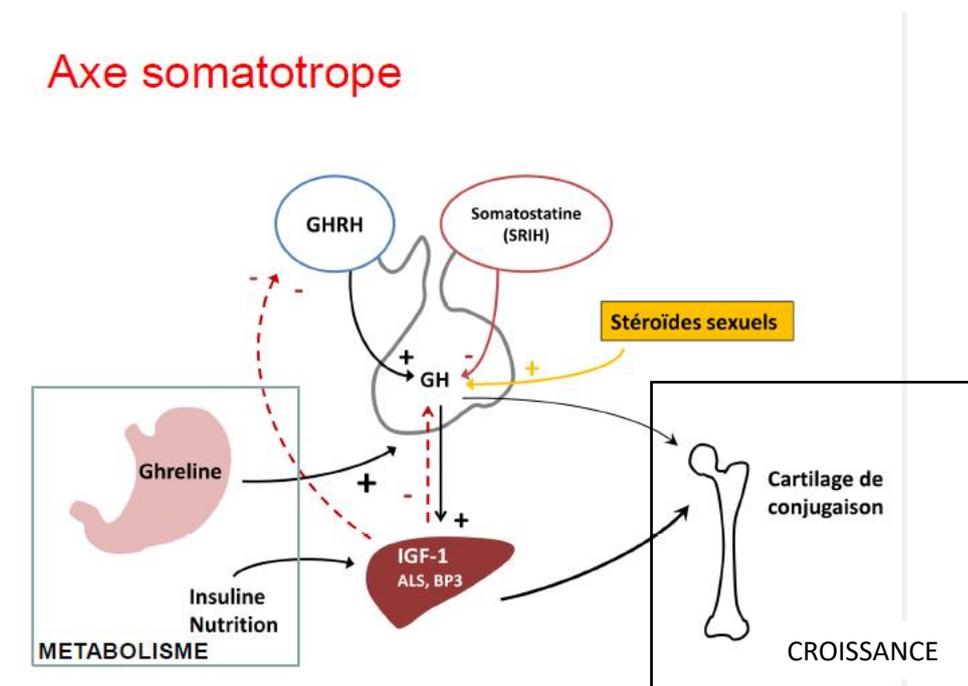
Processus long: débute lors de la rencontre des gamètes, se poursuit jusqu'à la fin de la puberté



Différents facteurs interviennent **dans le contrôle** de la croissance staturale :

- Des **facteurs génétiques** :
 - On a des formules qui permettent de calculer les tailles cibles : *On interprète la taille de l'enfant en fonction de la taille de sa famille : si toute la famille grandit sur +3DS et que l'enfant grandit sur -1DS, on sait qu'il y a un problème.*
 - On sait qu'il y a des gènes/anomalies chromosomiques qui sont en cause : *Dans le syndrome de Turner, les femmes n'ont qu'un seul X, et ont une petite taille car le gène SHOX (Short Stature Homeobox gene) présent sur le chromosome X n'est présent qu'en un seul exemplaire.*
- Des **facteurs environnementaux** : Comme le milieu socio-économique, les maladies intercurrentes, les facteurs psychologiques (*un enfant qui a une grosse détresse psychologique va moins grandir même s'il dispose de suffisamment de nourriture*)
- Des **facteurs nutritionnels** : Si un enfant n'a pas assez de calories/d'acides aminés essentiels/de vitamines, il ne va pas grandir.
- Des **facteurs endocriniens** :
 - L'axe central est l'axe somatotrope (IGF1, Hormone de croissance GH)
 - Les hormones thyroïdiennes/stéroïdes sexuelles et l'insuline jouent aussi un rôle

1) Fonctionnement de l'axe somatotrope



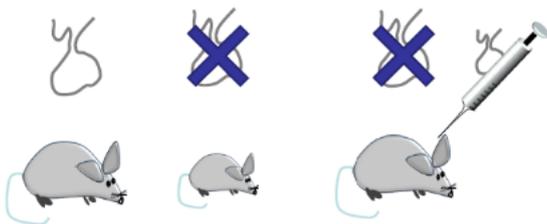
- 1) L'hypothalamus produit **soit du GHRH** (favorisant la production du GH) soit de la **Somatostatine** (inhibant la production du GH) vers l'anté-hypophyse.
- 2) Le GH chemine via la circulation générale, pour induire la **formation d'IGF-1** principalement au niveau **hépatique**.
Il y a également synthèse de **protéines porteuses que sont l'ALS et la BP3**
- 3) L'IGF-1 va au niveau du **cartilage de conjugaison** des os longs, pour permettre la croissance de l'individu.

- 4) Quand il y a suffisamment d'IGF-1, il y a **un rétrocontrôle négatif** au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse.
- 5) Plusieurs **autres facteurs entrent en jeu** dans l'axe somatotrope :
- **L'estomac**, qui va synthétiser la ghréline, hormone activant la production d'hormone de croissance GH au niveau hypophysaire.
 - **L'insuline et une bonne nutrition** sont nécessaires pour le fonctionnement de l'axe
 - **Les stéroïdes sexuels** vont activer de manière directe la fabrication de GH au niveau hypophysaire (*c'est pour ça que lors de la puberté, la croissance est augmentée car il y a une plus forte production d'IGF-1*)

II) Faits expérimentaux sur la croissance post-natale

1) Mise en évidence de la GH

Mise en évidence de la GH



L'hypophyse contient une hormone indispensable à la croissance des individus: hormone de croissance

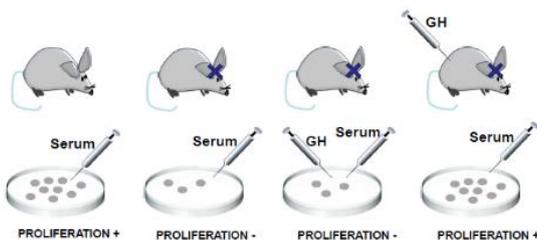
On a fait des expériences chez la petite souris. Si :

- **On garde l'hypophyse**, la souris va grandir
- **On enlève l'hypophyse**, la souris ne grandit plus
- **On enlève l'hypophyse mais que l'on injecte des extraits hypophysaires**, la souris va grandir

C'est à partir de ces extraits hypophysaires **que l'on a extrait la GH.**

2) Mise en évidence de l'IGF1

Mise en évidence de l'IGF1



L'hormone de croissance agit sur le cartilage de croissance via un médiateur : somatomédines

La GH a besoin d'un médiateur : c'est l'**IGF1**. On a réussi à démontrer cela grâce à des expériences avec des **cellules de cartilage** dans des boîtes de Pétri.

Point expérience : On fait des prises de sang chez la souris au niveau de la queue. Si les prélèvements sont consécutifs, on peut le faire en intracardiaque, mais la souris va mourir.

- Si on prend du sérum de souris et que l'on l'injecte dans les cellules du cartilage, il y a prolifération.
- Si on prend du sérum d'une souris dont l'hypophyse est enlevée, et que l'on l'injecte dans les cellules du cartilage, il n'y a pas de prolifération
- Si on prend du sérum d'une souris dont l'hypophyse est enlevée, et que l'on l'injecte dans les cellules du cartilage, avec en plus du GH, il n'y a pas de prolifération
→ Cela montre que le GH n'est pas suffisant pour induire la prolifération... On montre que le GH n'a qu'un **effet indirect**.
- Si on prend du sérum d'une souris **supplémentée en GH dont l'hypophyse est enlevée**, et que l'on l'injecte dans les cellules du cartilage, il y a prolifération
→ Dans ce sérum, il y a un facteur qui médie l'action de la GH et qui est capable de faire proliférer les cellules cartilagineuses. Il s'agit des **somatomédines**.

3) Mise en évidence de l'action insulino-like

Mise en évidence de l'action insulino-like



Les somatomédines présentent une activité insulino-like: insulin-like growth factor 1 et 2

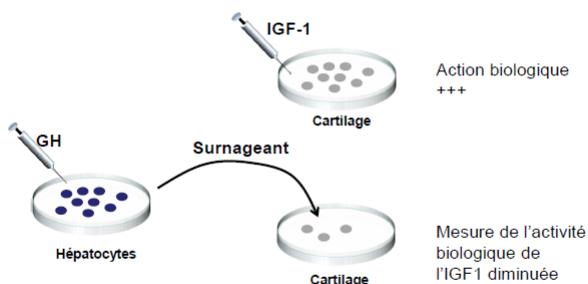
Au début, on pensait que les somatomédines étaient de l'insuline. Mais :

- Si on rajoutait dans la boîte de Pétri où il y avait des cellules cartilagineuses et du sérum, **des anticorps anti-insuline**, ça n'empêchait pas la prolifération → Même en inhibant l'insuline, il y a toujours l'effet d'un facteur qui ressemble à l'insuline mais qui n'en n'est pas.

C'est ainsi qu'on a déterminé les rôles d'IGF1 et d'IGF2 (Insulin Growth Factor), qui ne se fixent pas sur les mêmes récepteurs que l'insuline.

4) Mise en évidence des IGFBP (IGF Binding Protein)

Mise en évidence des IGFBP



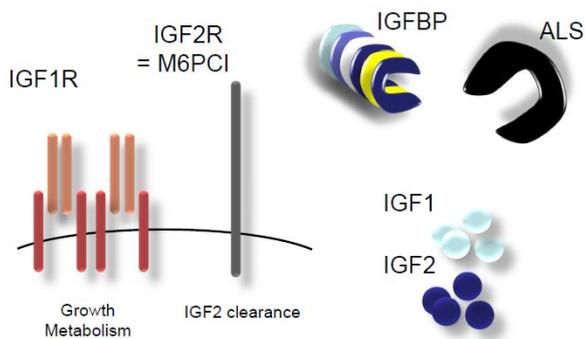
Il existe dans le sérum des substances capables d'inhiber l'activité de l'IGF-1 : IGF binding protein

Cependant, ces IGF n'étaient pas libres dans le sérum, mais étaient liées à des IGFBP, fabriqués principalement au niveau hépatique.

- Si on met de l'IGF1 au niveau des cellules cartilagineuses, celles-ci vont proliférer.
- Si on met du GH dans des hépatocytes, et que l'on prend le surnageant que l'on va injecter, ça va inhiber la prolifération des cellules cartilagineuses et l'activité des IGF1. → Ce sont les IGFBP, qui vont transporter les IGF libres

Les IGFBP vont **augmenter la demi-vie de l'IGF et faire diminuer son activité**.

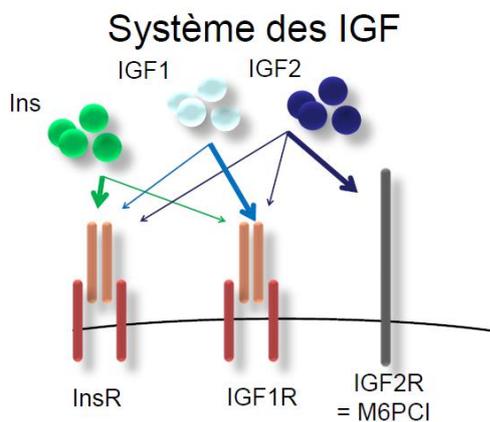
5) Le système des IGF



Il existe **deux ligands** : **IGF1** et **IGF2**. Ces deux ligands sont très proches, mais ont **des activités différentes**.

- **IGF1** : **Dépend** de la sécrétion de GH
- **IGF2** : **Ne dépend pas** de la sécrétion de GH
- On connaît désormais 6 différents IGFBP, qui vont pouvoir se lier à IGF1 ou IGF2.
- L'ALS va pouvoir former un **grand complexe IGF1-IGFBP**.

- IGF1 et IGF2 vont se fixer tous les deux **sur IGF1R**, qui est un récepteur de type tyrosine kinase.
- Seul IGF2 pourra se fixer **sur IGF2R**, récepteur de type Mannose 6-Phosphate (M6P). Ce récepteur est un **récepteur de clairance**, permettant l'élimination d'IGF2.



- S'il y a peu d'IGF1, celui-ci se fixe sur IGF1R. **Mais s'il y en a beaucoup**, il peut se fixer sur le récepteur à l'insuline
- S'il y a peu d'IGF2, celui-ci se fixe sur l'IGF2R. **Mais s'il y en a beaucoup**, il peut se fixer sur IGF1R et sur le récepteur à l'insuline
- S'il y a peu d'insuline, celui-ci se fixe sur le récepteur à l'insuline. **Mais s'il y en a beaucoup**, il peut se fixer sur IGF1R

III) L'hormone de croissance GH

Le GH est un peptide qui n'est pas très grand (*pas besoin de connaître les chiffres mais la forme majoritaire est à 22kDa*). Mais la GH a une **grande spécificité d'espèces** (l'injection de GH de porc chez l'homme ne va pas avoir d'effet sur la croissance). La GH a aussi une **homologie avec la Prolactine** (le récepteur à Prolactine et le récepteur à GH font partis de la même famille).

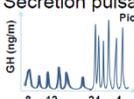
Hormone de croissance

- 191 AA, 22 kDA
- Grande spécificité d'espèce
- Homologie avec la Prolactine



Synthèse

- Par les cellules somatotropes hypophysaires
contenu hypophysaire 5-15 mg
sécrétion quotidienne 40-500 µg/j
- Sécrétion pulsatile, plutôt nocturne

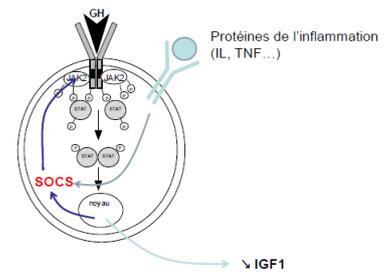


La GH est fabriquée par les **cellules somatotropes de l'hypophyse**. Il s'agit de l'une des hormones principales (5-15mg dans l'hypophyse, ce qui est énorme rapporté au poids hypophysaire), **sécrétée de manière pulsatile et plutôt nocturne** (pendant les phases de sommeil profond).

C'est pour ça que pour détecter les anomalies de fabrication d'hormone de croissance, les prises de sang ne peuvent pas être faits à un seul instant t... Si on supplémente un enfant en GH, mieux vaut faire l'injection la nuit que le matin.

Quand la GH se fixe sur le récepteur à GH, celui-ci se dimérise, et il y a **activation de la voie JAK/STAT, aboutissant à une activation des gènes codant l'IGF1.**

Récepteur de la GH (GH-R)



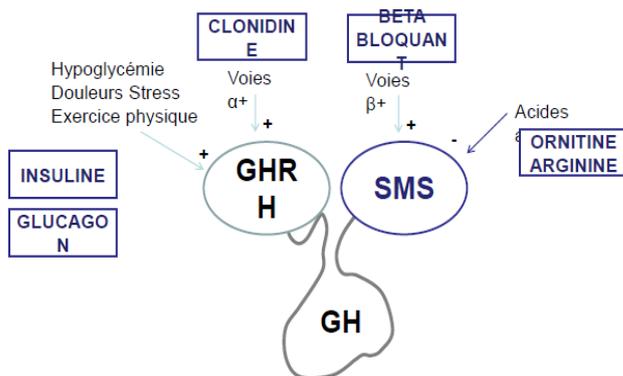
Cependant, il existe un mécanisme de **rétroaction activé par SOCS** (sécrété en présence de facteurs inflammatoires comme IL ou TNF). **Avoir un problème inflammatoire va donc inhiber la croissance.**

Le GH a plusieurs effets :

- La **stimulation de la production d'IGF1, mais aussi de l'IGFBP3 et de l'ALS**
- La **prolifération du cartilage de croissance**
- Un **effet anti-insuline** (l'IGF1 quant à lui a un effet insulin-like). Cela se caractérise par des actions hyperglycémiantes, lipolytiques et d'anabolisme protidique de la part du GH.
Comment s'en souvenir : Les cyclistes se dopent au GH, car ça va leur ramener de l'énergie (effet hyperglycémiant), ça va faire fondre leur graisse (effet lipolytique) et ça va développer les muscles (=anabolisme protidique).

On ne peut pas faire une simple prise de sang pour mesurer la sécrétion de GH. On va donc **soit faire des épreuves pharmacologiques, soit utiliser des situations métaboliques**, activant ainsi la production de GH.

Explorations de la sécrétion de GH



- **L'hypoglycémie, la douleur, le stress et l'exercice physique** activent le GHRH (et donc le GH)
- **Les voies Alpha+** activent le GHRH (et donc le GH)
- **Les voies Bêta+** activent la Somatostatine (et donc inhibent la production de GH)
- **Certains acides aminés** comme l'arginine ou l'ornithine inhibent la Somatostatine (et donc stimulent la production de GH).

Point culture : Comme l'athlète fait beaucoup de sport par jour, il y a forte sécrétion de GH physiologiquement, ce qui peut être confondu avec du dopage... Si le sportif ne possède QUE du GH à 22kDa, et que les autres formes minoritaires sont absentes, on peut considérer que le sportif s'est dopé.

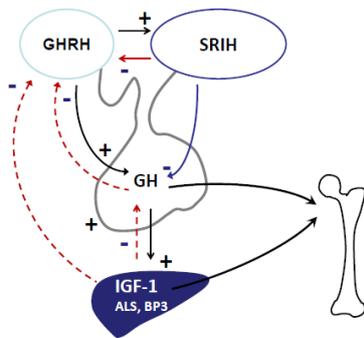
Exemple 1 : Si on met l'enfant en hypoglycémie avec de l'insuline, il y a fabrication de GH.

Exemple 2 : Si on met l'enfant en hyperglycémie avec du glucagon, il y a une régulation passant par la fabrication d'insuline. Au moment où la glycémie va diminuer, il y aura fabrication de GH.

Exemple 3 : Si on donne un bêta-bloquant, il y a inhibition de la voie bêta+, inhibition de la synthèse de somatostatine et donc stimulation de la fabrication de GH

La norme généralement admise est que le **pic soit supérieur à 20mUI/L**. Mais :

- Il existe des variations physiologiques avec l'âge (il y en a plus chez le nourrisson ou l'ado, que chez les enfants prépubères)
- Le pic est émoussé dans l'obésité : Le patient mange beaucoup, fabriquant ainsi beaucoup d'IGF1. L'axe somatotrope sera au repos car il y a assez d'IGF1.
- C'est influencé par l'état nutritionnel
- Cela va varier en fonction du stimulus utilisé (les réponses seront plus fortes en hypoglycémie profonde que lors de l'injection d'acides aminés)



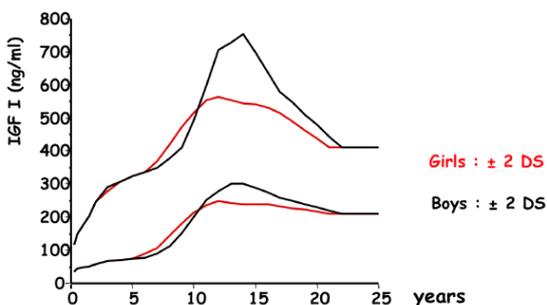
La GH va entraîner la synthèse hépatique d'IGF1 mais aussi d'ALS et de BP3 (=IGFBP3).

IV) L'IGF1 (Insulin-like Growth Factor 1)

L'IGF1 est **l'effecteur principal du GH**. Il est composé de **70 acides aminés**, comporte une **structure proche de celle de l'insuline**, avec une production **majoritairement hépatique** (mais il existe aussi une fabrication au niveau du muscle, du rein, des surrénales, etc).

Cependant, à la différence du GH, la concentration sérique de l'IGF1 est **stable au cours du nycthémère** (de la journée). Les taux sont cependant **variables au cours de la vie**.

IGF1 taux sériques



On voit dans ce graphique que la répartition normale d'IGF1 se situe entre les **deux courbes rouges pour les filles** et entre les **deux courbes noires pour les garçons**. On voit que les taux d'IGF1 vont **augmenter au cours de la puberté (entre 10 et 15 ans)**.

Pour interpréter un taux d'IGF1, on doit donc le faire en **fonction de l'âge, du sexe et du stade pubertaire**.

Lors d'un déficit en GH, le taux d'IGF1 va également être très faible.

L'IGF1 libre a une **demi-vie très courte** (10min). Lorsqu'il y a un petit complexe IGF1-IGFBP3, la demi-vie passe à **30min**. Lorsqu'il y a un grand complexe IGF1-IGFBP3-ALS, la demi-vie peut **aller jusqu'à 12-15h**.



Cependant, quand on mesure le taux d'IGF1 d'un patient, **on mesure le taux de tous les IGF1** (libres, dans un petit complexe ou dans un grand complexe). *Certains enfants peuvent donc avoir des taux d'IGF1 normaux, sans pour autant bien grandir : cela peut être dû à un manque d'IGF libre. Le plus important n'est donc pas le taux des IGF1, mais plutôt le **taux des IGF1 libre**.*

Les taux d'IGF1 sont :

- **Abaissés** dans :
 - Le cadre d'un déficit en GH,
 - Les mutations du récepteur de la GH (syndrome de Laron : résistance au GH → Les voies JAK/STAT ne vont pas s'activer)
 - Les mutations dans la voie de signalisation du récepteur au GH (Nooran)
- **Augmentés** :
 - Lors de la puberté (car il y a augmentation de la GH sous l'action des hormones stéroïdes)
 - Dans l'acromégalie (présence d'une tumeur hypophysaire, fabriquant de la GH en excès)

Les taux d'IGF1 **dépendent de facteurs comme la sécrétion de GH, mais aussi de la nutrition et de l'insuline.**

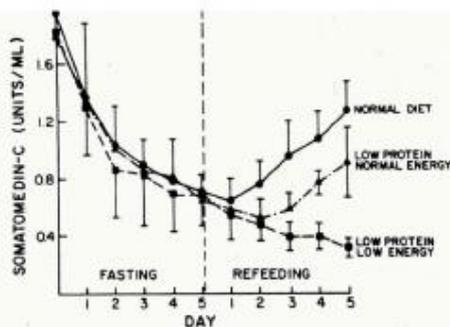


FIG. 3. Serum somatomedin-C (SM-C)/IGF-I during periods of fasting and refeeding with three different diets. Each point represents the mean \pm SD for the five study subjects. Normal diet (●), low protein isocaloric diet (▲), and low protein low energy diet (■). [Reproduced with permission from W. L. Isley et al.: *J Clin Invest* 71:175-182, 1983 (69).]

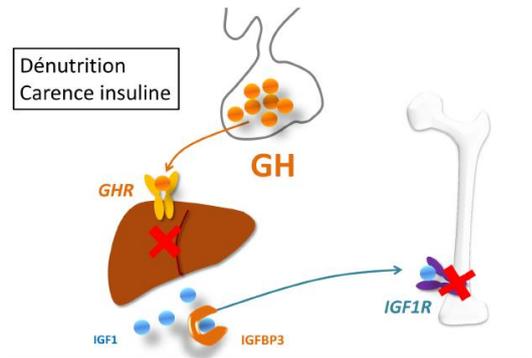
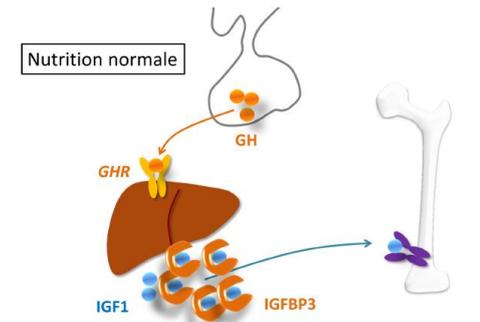
Dans l'expérience à droite, des étudiants en médecine ont subi un jeûne de 5 jours. Leur taux d'IGF1 va diminuer.

Au bout de 5 jours, on va renourrir les étudiants, mais avec des régimes différents :

- Chez l'étudiant qui reprend un **régime normal**, le taux d'IGF1 remonte
- Chez l'étudiant qui reprend un **régime calorique normal mais diminué en protéines**, le taux d'IGF1 remonte moins
- Chez l'étudiant qui reprend un **régime faible en calories et en protéines**, le taux d'IGF1 continue à diminuer.

Cette expérience montre **que l'apport de calories et de protides est important dans la croissance**. *Chez les adolescents qui ne mangent que des frites, l'apport calorique est suffisant, mais pas l'apport en protides ; cela va entraîner des problèmes de croissance.*

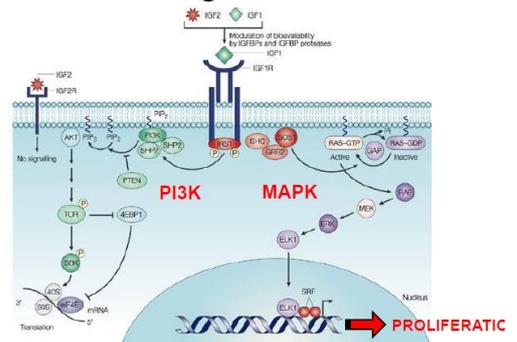
- Quand la **nutrition est normale**, tout fonctionne bien.



- Quand il y a **dénutrition ou carence en insuline**, il y a une résistance au GH. Au niveau hépatique, la production d'IGF1 est ralentie, et il n'y en a pas assez pour agir au niveau du cartilage de croissance.

L'IGF1 se fixe sur un **récepteur transmembranaire**, entraînant l'activation de **voies intracellulaires** induisant l'**activation de facteurs de transcription** agissant sur l'ADN.

IGF-1 signalisation



Effets métaboliques de la GH

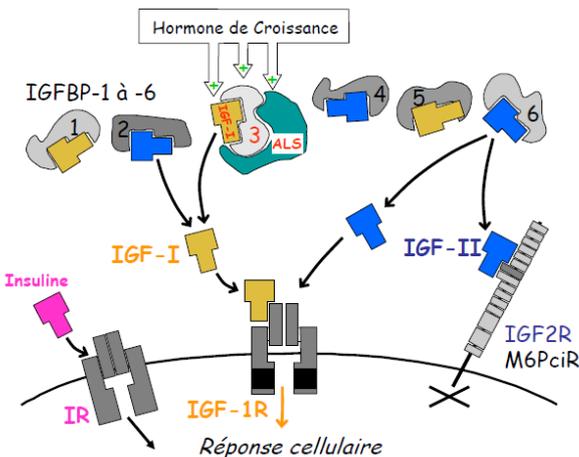
Anabolisme protidique
Lipolyse
Hyperglycémiant
Effet anti-insuline

Effets métaboliques d'IGF1

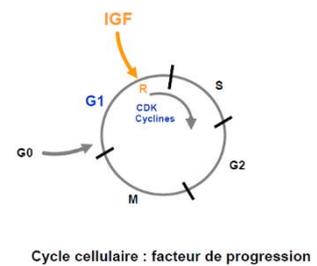
Anabolisme protidique
Lipogénèse
Hypoglycémiant
Effet insulin-like

Les effets métaboliques de l'IGF1 sont **différents** de ceux du GH :

- Un anabolisme protidique (seul effet commun à l'IGF1 et à la GH)
- Une lipogénèse
- Un effet hypoglycémiant
- Un effet insulin-like (car l'IGF1 peut se fixer sur le récepteur à l'insuline)



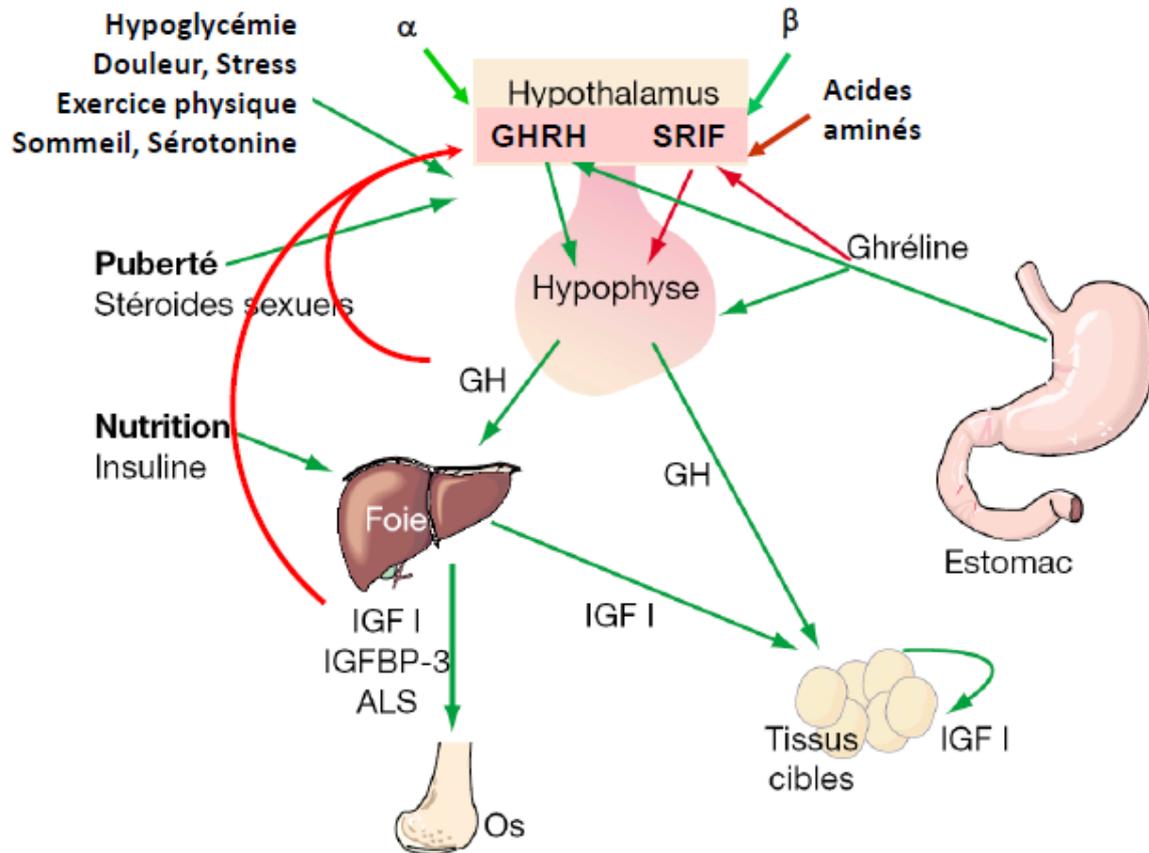
L'IGF1 est aussi important pour le **cycle cellulaire**



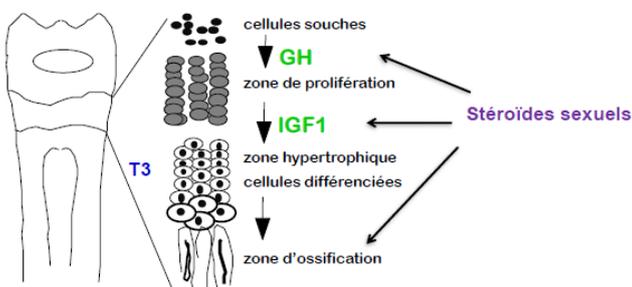
Ce système des IGF est complexe, avec **2 IGF, 6 IGFBP, 2 récepteurs**. Il faut comprendre tout ça pour bien cerner la physiologie somatotrope.

V) Contrôle de la sécrétion de GH et d'IGF1

Le contrôle de la sécrétion de GH et d'IGF1 va passer par l'**hypothalamus**, l'**hypophyse**, le **foie** et les **tissus cibles**. Voici un schéma global de tout ce qui va se passer (sans oublier les phénomènes de rétrocontrôle) :



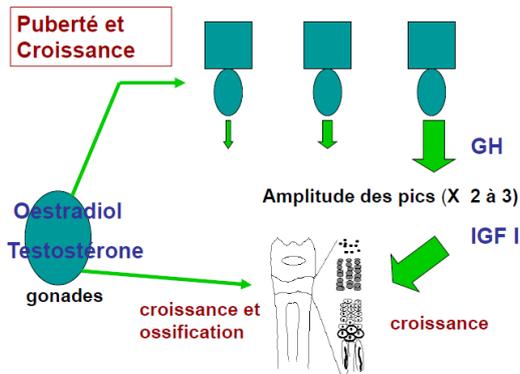
VI) Les actions hormonales au niveau du cartilage de croissance



Vitamine D / Calcium

- L'**IGF1** va avoir un rôle direct dans la prolifération du cartilage de croissance.
- La **GH** peut aussi avoir un petit effet direct.
- Les **hormones thyroïdiennes** (comme la T3) ont aussi un rôle
- Il faut avoir suffisamment de **vitamine D et de calcium**
- Les **stéroïdes sexuels** vont avoir deux effets :
 - Augmentation de la fabrication de GH via la GHRH
 - Action directe sur le cartilage de croissance.

Plusieurs axes hormonaux sont impliqués dans un même phénomène (ici la croissance)



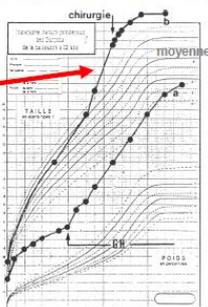
Au moment de la puberté, le **taux d'oestradiol** chez les garçons et le **taux de testostérone** chez les filles va augmenter, entraînant une **multiplication par 2 à 3 des pics de GH**. Les taux d'IGF1 vont ainsi augmenter.

VII) Effets de la GH et de l'IGF1

Mise en évidence chez l'homme : enfant avant la fin de la puberté (car soudure des cartilages de conjugaison à la fin de la puberté)

Excès de GH :
Acromégalo-
gigantisme chez
l'enfant

Acromégalie chez
l'adulte avec action
sur les os de
membranes et
organomégalie



Si un enfant a une tumeur qui fabrique trop de GH (=acromégalie), il va devenir **géant**.

Ce phénomène est **très rare**, car l'acromégalie survient en général après la puberté chez les adultes : on ne verra pas de gigantisme car les cartilages de croissance seront soudés.

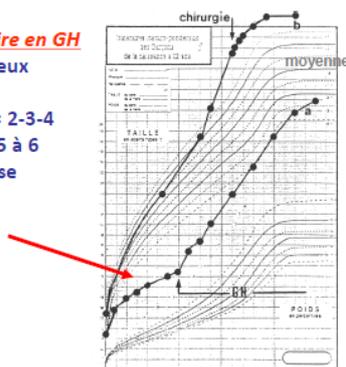
Chez l'adulte, l'acromégalie se traduit par des effets métaboliques comme un **diabète** (hyperglycémie) et un **épaississement des cartilages et des os** (les doigts et les pieds s'épaississent → Changement de pointure, même à l'âge adulte)

Déficit hypophysaire en GH

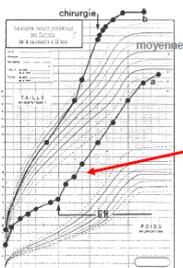
Nanisme harmonieux
sévère

Vit de croissance = 2-3-4
cm/an au lieu de 5 à 6

Maturation Osseuse
ralentie



En cas de déficit en GH chez l'enfant, la vitesse de croissance est **ralentie**. Il a **plus de tissu adipeux**, car il n'y a pas de lipolyse. La **masse musculaire sera peu développée**.



Administration de GH
Augmentation de la vit de
Croissance, lipolyse et
rétablissement de la masse
musculaire

Mais si on administre du GH, l'enfant va **regrandir**. La **lipolyse reprend**, et la masse maigre (=musculaire) va se rétablir.

Si déficit hypophysaire complet : GH + T4 + LH/FSH (puberté=0)
Si traitement par GH seule : reprise croissance faible

Si on veut voir chez un enfant s'il fait beaucoup de cartilage de croissance ou pas, on fait une **radiographie d'âge osseux** (principalement au niveau de la main)

Une grande partie du carpe est radio-transparent, ce qui montre la présence de cartilage de croissance



Il n'y a plus de radio-transparence au niveau du carpe : il n'y a plus de cartilage de croissance

VIII) Cas particulier de la croissance fœtale

La croissance fœtale :

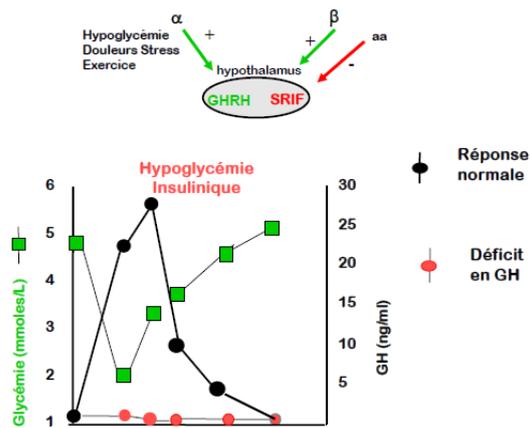
- Ne dépend **pas** de la GH hypophysaire
- Dépend de **facteurs materno-placentaires** (comme l'O₂, les nutriments, la vascularisation)
- Dépend de **facteurs de croissance** comme l'IGF1 ou l'IGF2
- Dépend de **l'insuline**
 - Dans un diabète maternel, il y a hyperinsulinisme fœtal entraînant une macrosomie
 - Dans un diabète néonatal, il y a un retard de croissance à début intra-utérin

La prof n'a pas eu le temps de parler de l'IGF1 et de l'IGF2 dans le cadre de la croissance prénatale : si tu veux plus d'infos, confère les cours de P1.

IX) Explorations fonctionnelles

- Les **dosages ponctuels de GH** sont **INUTILES** car il y a une pulsatilité de 20-30 min.
- On pourrait faire des **prélèvements multiples sur 24h/épreuve de sommeil**, mais ce n'est pas simple de faire des prélèvements la nuit, lors du sommeil profond
- Les **épreuves d'exercice physique** ne sont pas reproductibles, on va donc préférer les **épreuves pharmacologiques** (hypoglycémie, administration d'acides aminés) qui vont stimuler la production de GH
- Le **dosage ponctuel d'IGF1** est possible, car il y a une stabilité grâce aux IGFBP.

✓ Epreuves pharmacologiques dynamiques



Autres épreuves: ornithine, β -bloquants...

Exemple d'un enfant à qui on fait baisser la glycémie par administration d'insuline. Il va donc y avoir fabrication de GH

En cas de déficit, il n'y a pas de fabrication de GH.

L'hypoglycémie ne doit pas durer longtemps pour éviter les problèmes au niveau du cerveau.

X) Résumé

Pour résumer :

- La croissance dépend de la **génétique et des hormones**
- L'axe somatotrope est une **cascade**
- La croissance staturale se fait en **plusieurs phases** :
 - Fœtale : Ne dépend pas de la GH, mais dépend de l'insuline/IGF1/IGF2, de la vascularisation placentaire, des apports nutritionnels
 - Post-natale : Dépend de la GH, de l'IGF1, des hormones thyroïdiennes, de la nutrition, de l'insuline, etc.
 - Puberté : Dépend des stéroïdes sexuels

La connaissance de la physiologie endocrinienne est **nécessaire pour orienter et interpréter les explorations fonctionnelles** en cas d'anomalie de la croissance.