

Exploration de l'axe somatotrope

4eme année pharmacie

Sétif

Axe de la croissance staturale:

1-Les 03
organes
de l'Axe

A-Hypothalamus

Effecteurs (+)

1- *GHRH*

Growth Hormone Releasing Hormone
Somatolibérine
Somatocrinine

2- *Ghréline*

Effecteur (-)

Somatostatine = SS-14

B-Antéhypophyse

GH ou STH

C- Foie

IGF 1

Axe de la croissance staturale

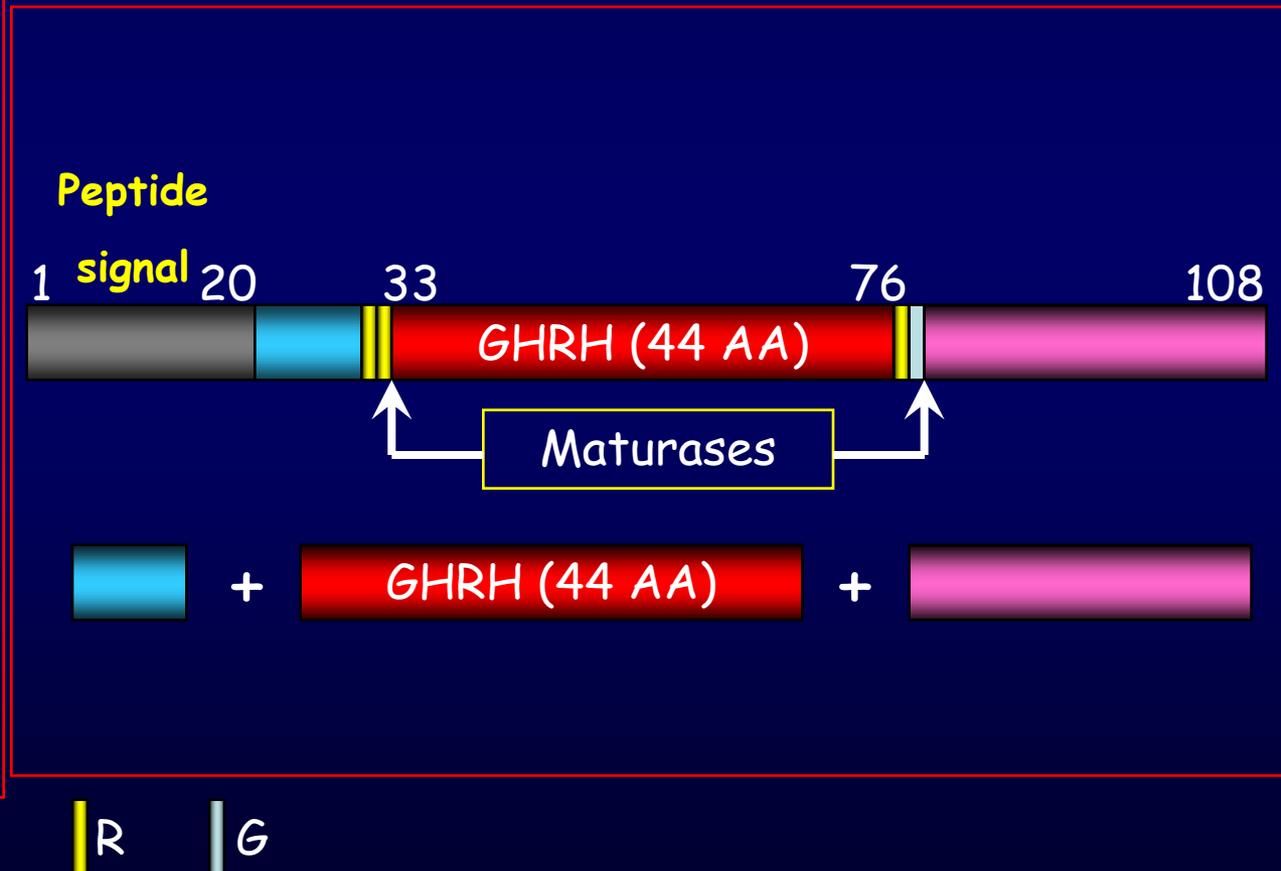
A-Hypothalamus

*Facteur
stimulateur*

Action

prépondérante de
stimulation de la
synthèse et de la
sécrétion de GH

GHRH



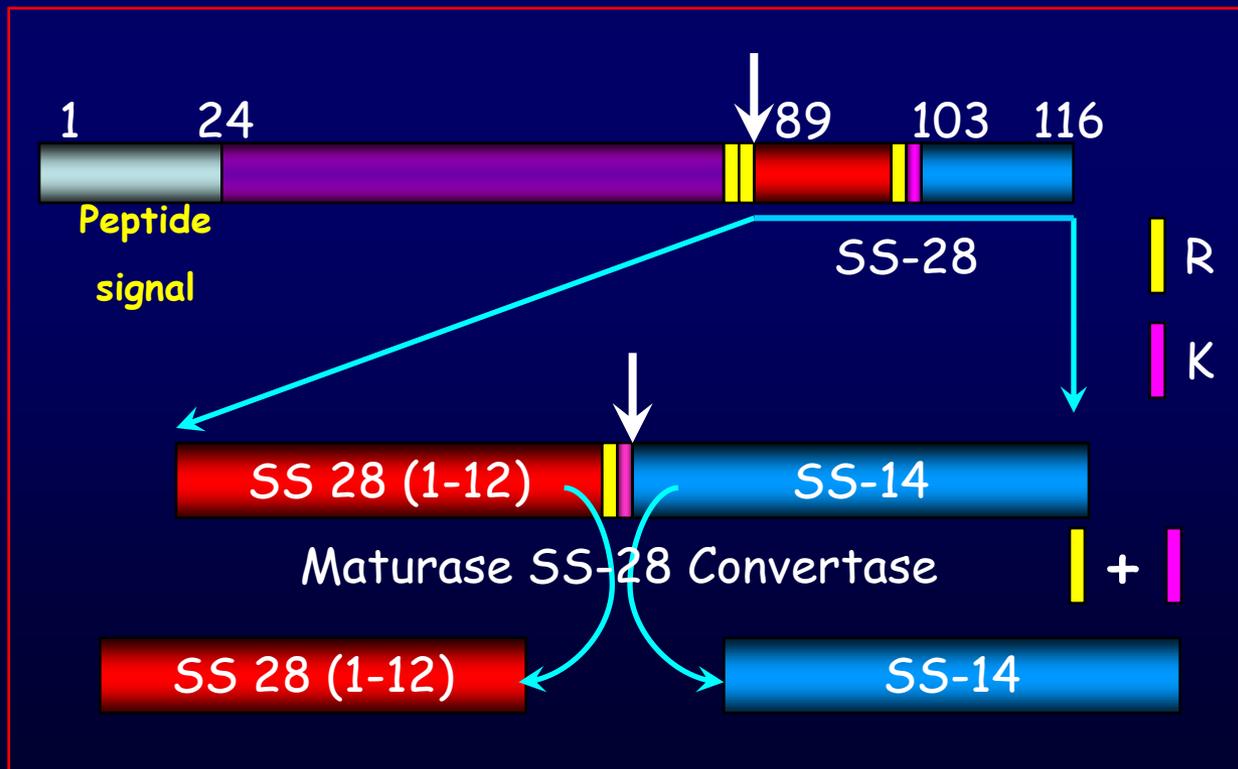
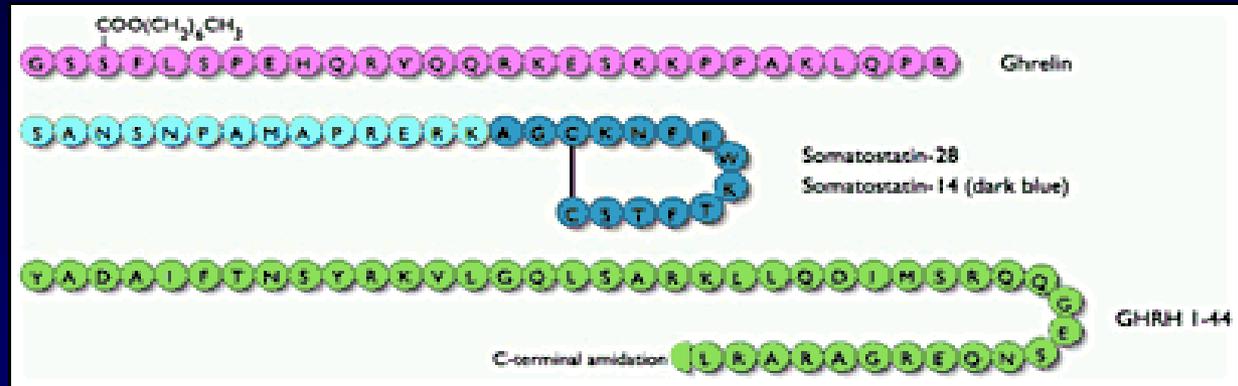
Axe de la croissance staturale

Hypothalamus

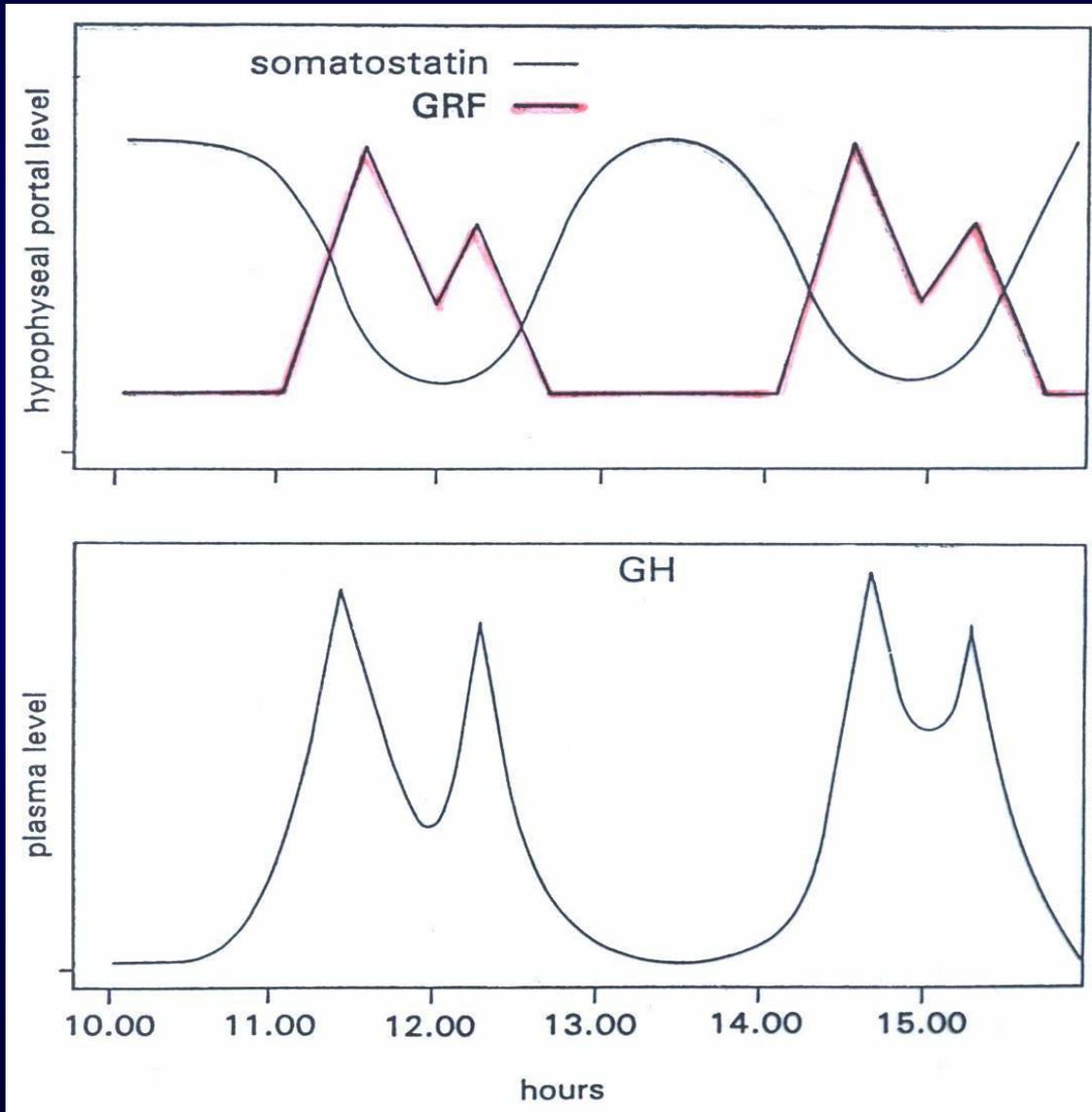
Facteur
inhibiteur

Somatostatine
SS-14

(5 s/types de R)



Relations entre taux plasmatiques de GH et libération de GHRH et SS-14



Axe de la croissance staturale

B-Antéhypophyse

GH

Growth Hormone

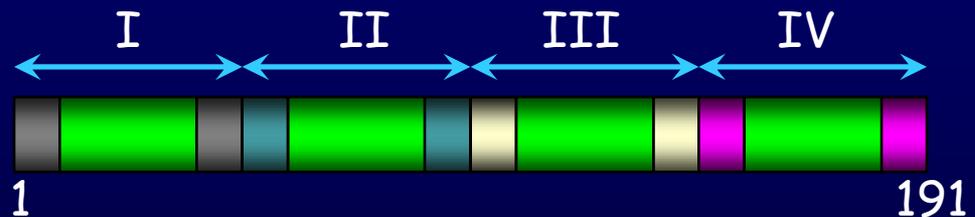
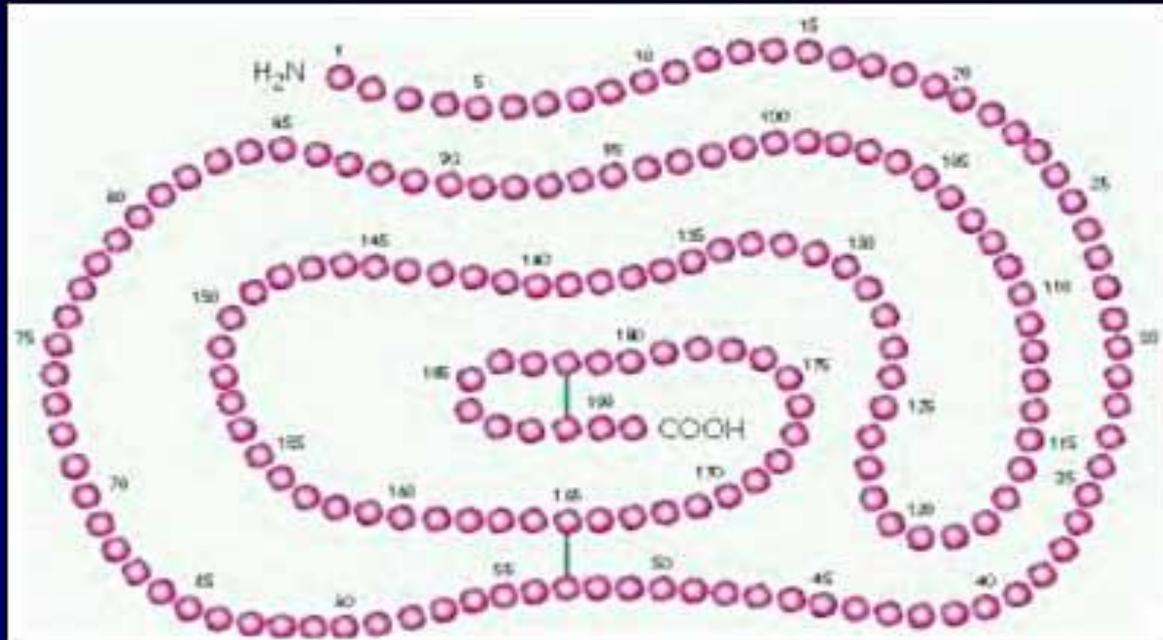
Cellules

Somatotrophes

(50% des cellules antéhypophysaires)

STH

Hormone Somatotrope



191 AA / 2 ponts SS / Spécificité d'espèce / TRT / Creutzfeld Jacob

Homologie interne / 4 domaines homologues (I, II, III, IV)

2 duplications successives à partir d'un gène ancestral

Axe de la croissance staturale

GH : Growth Hormone

Libération pulsatile

Rythme circadien
Repas / Éveil - Sommeil

GH plasmatique

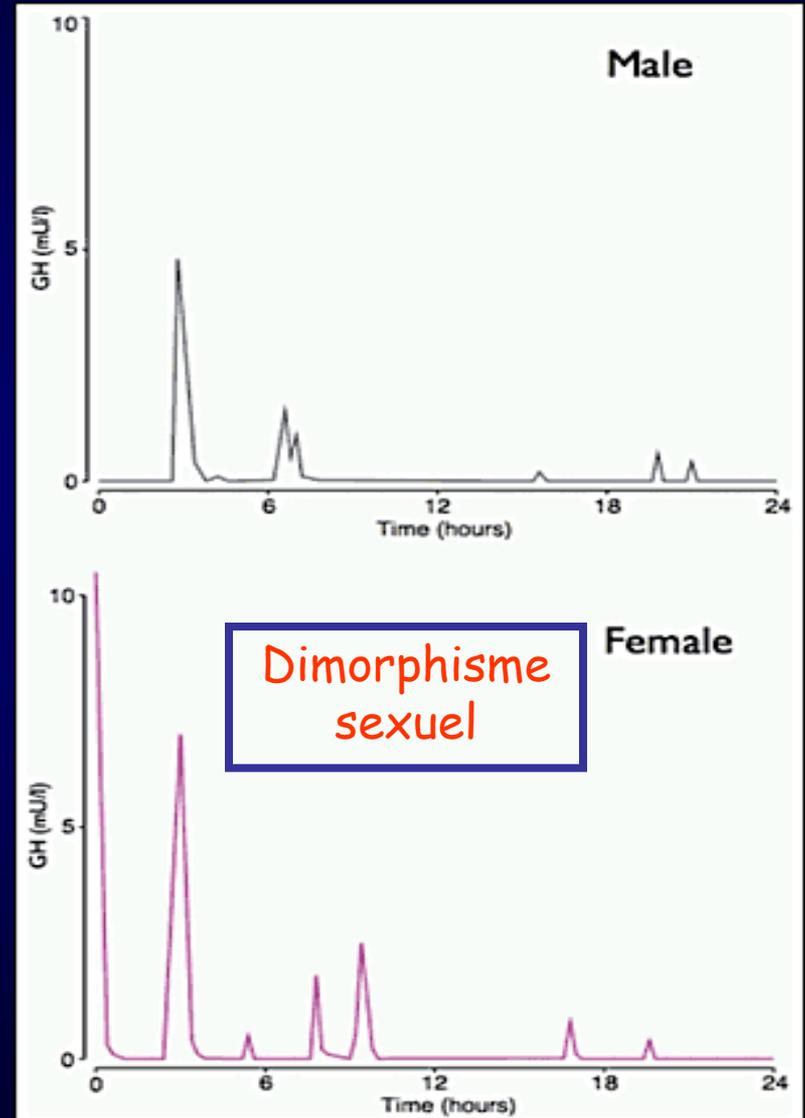
Libre (minoritaire); $\frac{1}{2}$ vie = 30 mn

Liée à la GHBP (majoritaire)

GHBP = $\frac{1}{2}$ N terminale de GH-R

Domaine extracellulaire de GH-R

$\frac{1}{2}$ vie GH liée = 10-12 h



Actions physiologiques de la GH

2 catégories d'actions :

→ Effets directs
(dus à la GH elle-même)
Effets métaboliques

- Stimulation de la synthèse protéique hépatique et en particulier de l'IGF 1 (= somatomédine C) et de l'IGF-BP3
- Stimulation de la lipolyse
- Stimulation de la glycogénolyse hépatique et
- Inhibition de l'utilisation cellulaire du glucose ;
conséquences : ↑ glycémie : GH = hormone diabétogène

→ effets indirects
dus à l'IGF 1

Axe de la croissance staturale

C- Foie

IGF 1

Insulin like Growth
Factor 1

Somatomédine C

Protéine de 70 AA

IGF 1-R

Hétérotétramère

Activité Tyrosine Kinase

IGF 1 Plasmatique

Forme libre : < 10%

$\frac{1}{2}$ vie = 30 mn

Forme liée : > 90%

$\frac{1}{2}$ vie = 12 - 18h

Protéines plasmatiques
de liaison

IGFBP_s 1-6

IGFBP₃ (75%)

GH dépendante

Actions physiologiques de l'IGF1

Facteur de croissance (effet mitogène) agissant sur les chondrocytes, le Tissu osseux et les muscles.

Effets métaboliques : « insulin-like » :
↓ de la glycémie par ↑ de la glycogénogenèse,
↓ la lipogenèse et l'utilisation du glucose.

Régulation :
la sécrétion d'IGF1 suit la sécrétion moyenne de GH.

- Stimulation en cas d'hyperglycémie;
- Diminution en cas de dénutrition.

Axe de la croissance staturale

2-Mécanisme moléculaire d'action de la GH

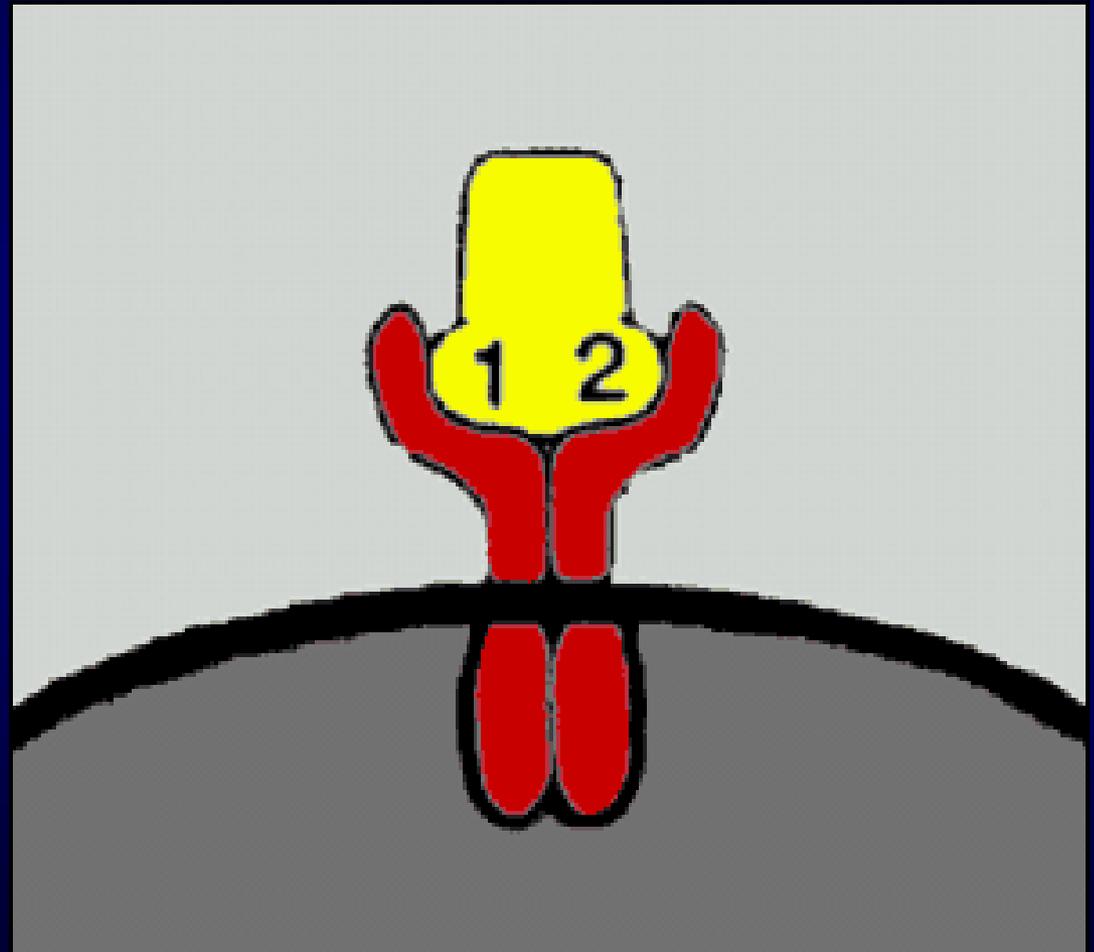
Liaison GH - GHR

1 molécule GH

2 sites de liaison
avec
2 molécules GH-R

Dimérisation

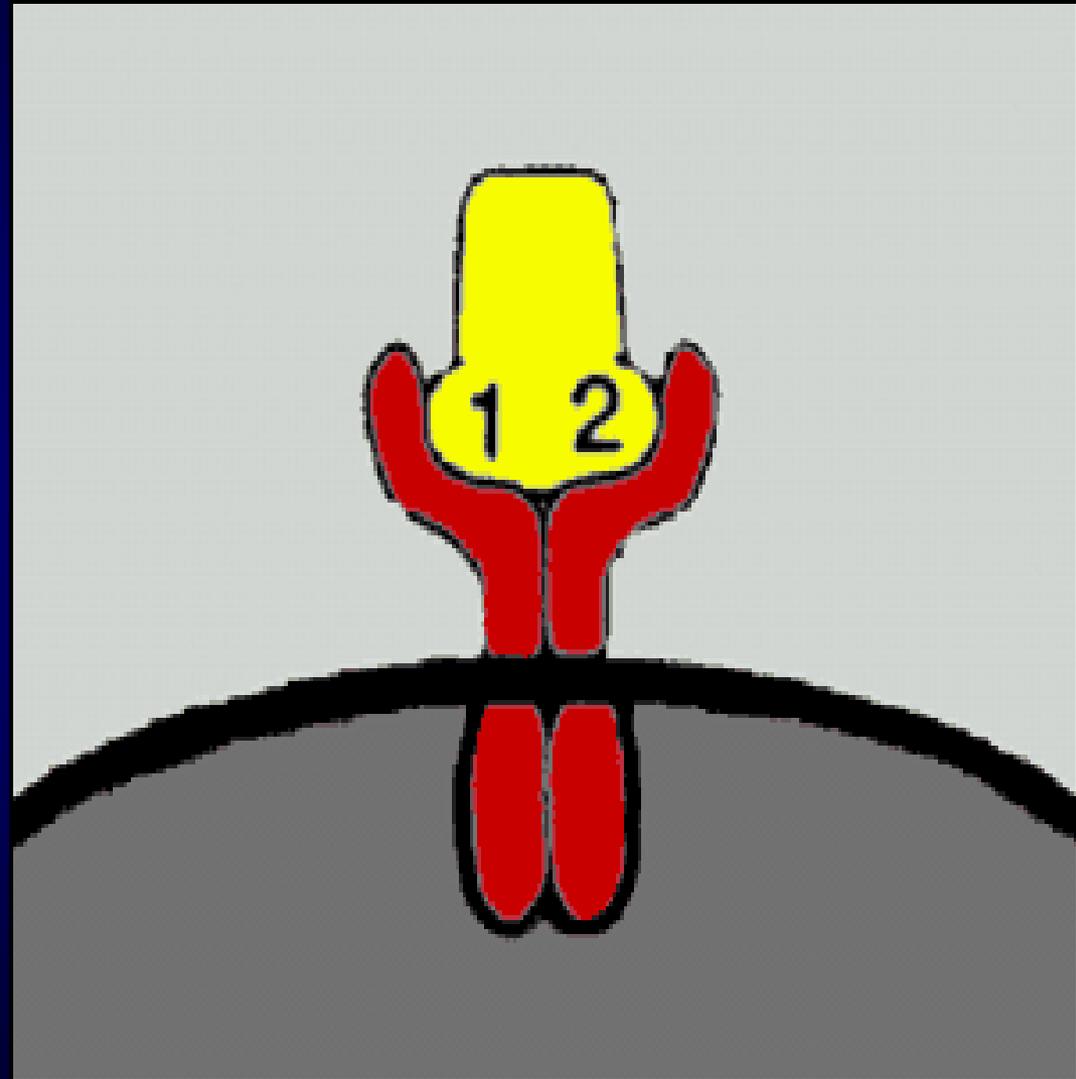
Activation de
GH-R



La GH se fixe sur 2 récepteurs par 2 sites différents

Les 2 molécules de GH-R forment un dimère.

Cette dimérisation est-elle provoquée par la liaison de la GH ou est-elle antérieure à cette liaison ?



Axe de la croissance staturale

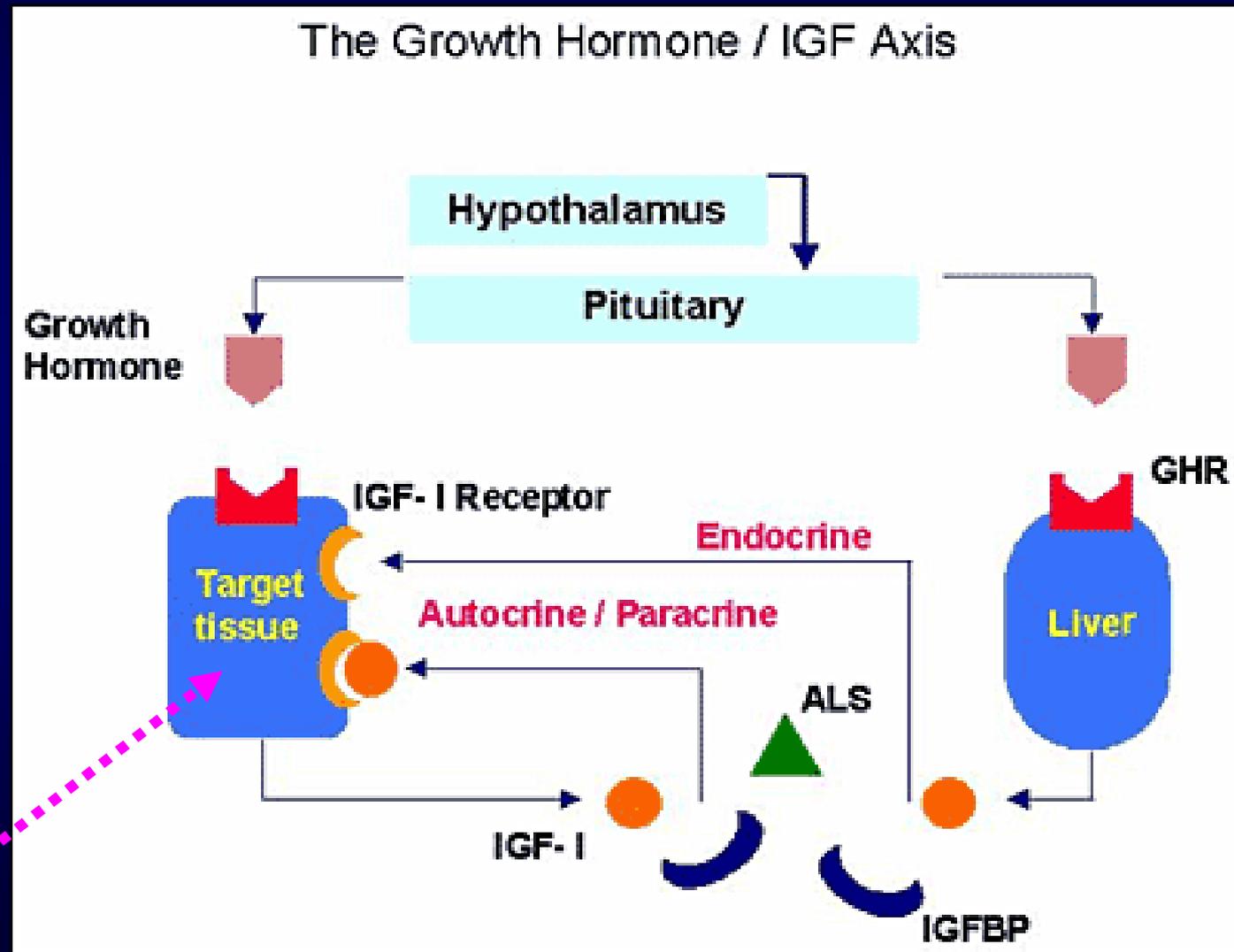
IGF 1

Origines
tissulaires

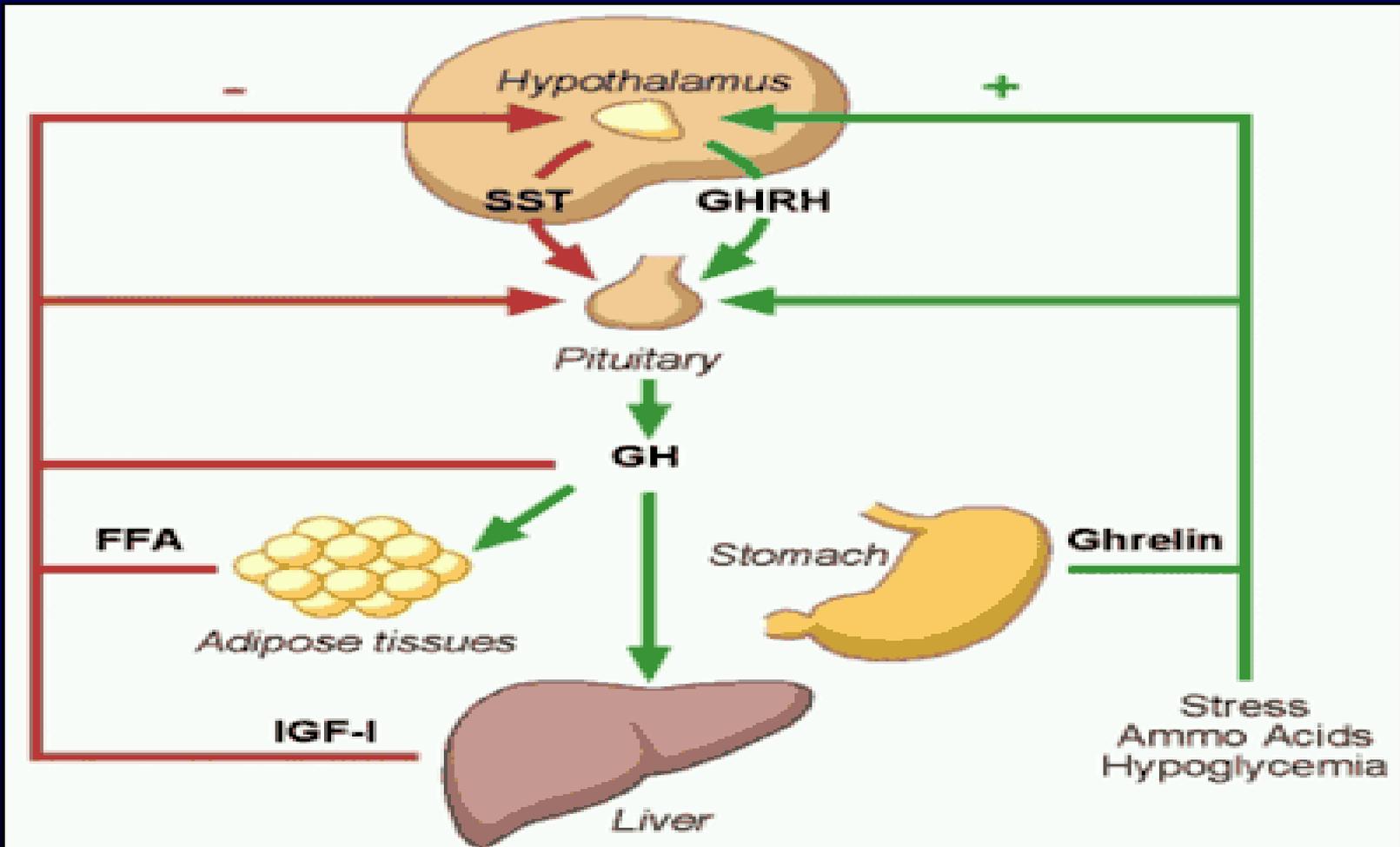
Actions

Endocrines
Paracrines
Autocrines

Cartilage de
Conjugaison
Chondrocytes



3- Régulation :



Régulation de la sécrétion de GH

1- Les facteurs hypothalamiques

- Somatolibérine

- GHRH=GRF=somatocrine : stimule

- Somatostatine

- Inhibe la sécrétion de GH

Ghréline

Synthétisée par l'hypothalamus, l'estomac

Ligand du GHS-R (Growth Hormone Secretagogue Récepteur)

Stimule la sécrétion de GH

Régulation de la sécrétion de GH

2- Facteurs humoraux et hormones

Stimulateurs

Arginine, hypoglycémie,

↓ AG libres, oestrogènes, ADH, glucagon...

Exercice physique, stress, sommeil.

Inhibiteurs

Hyperglycémie, ↑ AG libres, IGF1,
progestérone...

Régulation de la sécrétion de GH

3- Neurotransmetteurs ou Drogues qui stimulent

- α agonistes
(noradrénaline, clonidine..)

- β bloquants
(propranolol)

- Agonistes dopaminergiques
(dopamine, L-dopa, bromocriptine)

- Agonistes sérotoninergiques
(sérotonine, tryptophane)

Régulation de la sécrétion de GH

4- Neurotransmetteurs ou Drogues qui inhibent

α bloquants

β agonistes

Bloqueurs dopaminergiques
(chlorpromazine)

Bloqueurs sérotoninergiques

GH Structure et différentes isoformes

- Structure

Hormone polypeptidique de 191 AA, 22kDA ;
homologie structurale avec la prolactine et
l'hPL(hormone lactogène placentaire)

- Circulation sanguine

hétérogénéité moléculaire

(20 kDA ; dimères : « big » GH ;

liaison partielle à des protéines / GHBP)

Principales pathologies liées à un défaut d'activité de l'axe de la GH

I- Diminutions d'activité

1- Clinique

→ si survenue avant fin de la croissance :

Retard de croissance staturale (nanisme hypophysaire)

→ si survenue après fin de la croissance : latence (si déficit isolé)

2 - Etiologies

→ Insuffisances hypophysaires congénitales ou acquises,

→ Atteintes hypothalamiques diverses

→ Syndrome de Laron : résistance des tissus-cibles à la GH (\uparrow GH)

3-Diagnostic biochimique de GHD chez l'Enfant

Diagnostic biochimique de GHD chez l'Enfant

3-1- Dosages statiques

→ GH plasmatique « isolée »

peu d'intérêt sauf :

- Syndrome de Laron ;

- GH bioinactive où GH est ↑

→ IGF1, IGFBP3, ALS et GHBP

Informations de qualité variable

Diagnostic biochimique de GHD chez l'Enfant

- GH plasmatique « isolée » : peu d'intérêt
- La GH est sécrétée de manière pulsatile, avec des taux sériques :
 - élevés au moment des pics,
 - bas durant les périodes de creux,.

Diagnostic biochimique de GHD chez l'Enfant

La mesure de la GH sur un prélèvement « isolé » est donc en général très peu informative, non seulement en raison de la pulsatilité de sa sécrétion, qui est donc irrégulière,

Pour ces raisons, un diagnostic de GHD ne peut se faire par la mesure de la GH basale.

Diagnostic biochimique de GHD chez l'Enfant

3-1 - Dosages statiques

→ IGF1, IGFBP3, ALS et GHBP

Informations de qualité variable

Diagnostic biochimique de GHD chez l'Enfant

3-2 Explorations dynamiques

- Tests de stimulation de la GH : Indispensables
- Test à l'insuline (ITT)
- Test à l'arginine
- le test à l'arginine ou l'ornithine
- le test au glucagon
- le test au GHRH
- les tests avec certains bêta-bloquants
- le test à la clonidine
- le test à la L-DOPA

On peut aussi effectuer des tests « couplés », c'est-à-dire associant deux agents pharmacologiques (arginine-insuline, ou glucagon-propranolol...).

---Si insuffisance sécrétoire en GH

- → absence ou diminution de l'↑ de la GH après stimulation.

Diagnostic biochimique de GHD chez l'enfant

Tests de stimulation

Les tests de stimulation de la GH possèdent une très bonne sensibilité diagnostique

Ils ne peuvent donc plus être considérés comme le « gold standard » pour le diagnostic de GHD chez l'enfant

Il faut continuer à les réaliser, mais les intégrer à l'ensemble des données :

- anthropométriques,
- cliniques

(en particulier l'existence d'autres déficits hypophysaires associés),

- d'imagerie (IRM) et
- de biologie

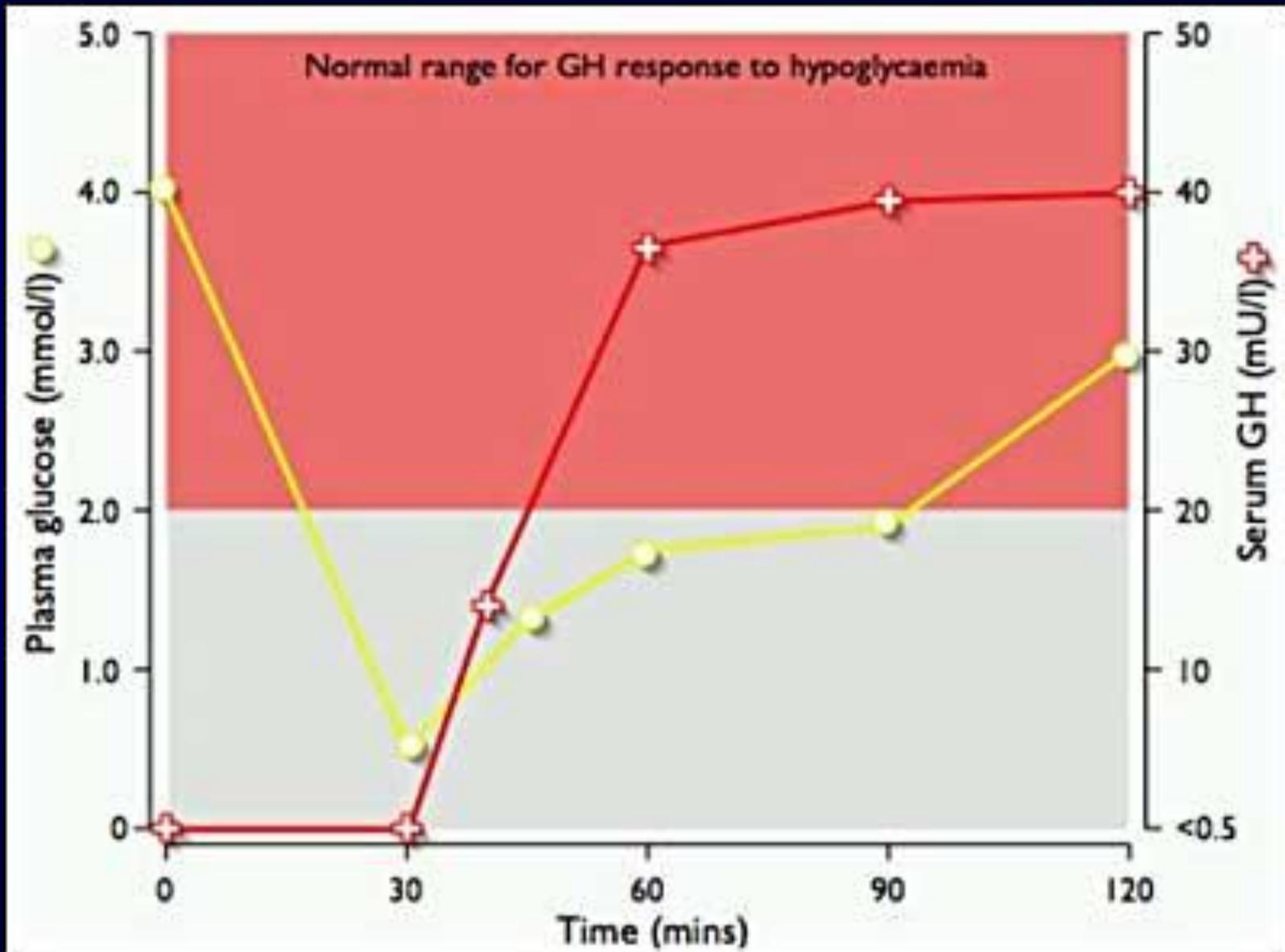
(le dosage de l'IGF I est très important).

Diagnostic biochimique de GHD chez l'enfant

Particularités de l'ITT

- Le test de tolérance à l'insuline (ITT) doit être réalisé dans des unités spécialisées d'endocrinologie pédiatrique, en raison du risque d'hypoglycémie sévère.
 - Ce test constitue le stimulus de la sécrétion de GH le mieux validé.
- Il ne peut cependant être réalisé chez les enfants < 5 ans.

Test à l'insuline et libération de GH



Diagnostic biochimique de GHD chez l'enfant

Intérêt du dosage de l'IGF1 et/ou l'IGFBP3

- La valeur clinique de mesures isolées d'IGF-1, IGFBP-3, IGFBP-2 et ALS, seules ou combinées, chez les enfants avec suspicion de GHD, constituent des marqueurs biochimiques utiles pour confirmer le diagnostic clinique.

Diagnostic biochimique de GHD chez l'enfant

Intérêt du dosage de l'IGF1

- La sécrétion d'IGF1 peut être modifiée par :
 - une insuffisance hépatique,
 - une insuffisance rénale,
 - la dénutrition,
 - le diabète sucré.

Diagnostic biochimique de GHD chez l'enfant

Intérêt du dosage de l'IGF1

Le taux d'IGF1 varie également chez les patients déficitaires en hormone de croissance (GHD) en fonction de :

- l'âge,
- du sexe,
- du début d'apparition du déficit (enfance ou âge adulte)
- de la prise éventuelle d'oestrogènes.

Caractéristiques des GHD idiopathiques

Les GHD isolés idiopathiques sont prédominants
(70 % des cas)

Leur prévalence dans la population varie entre
1/4 000 et 1/10 000 selon les estimations

Les formes familiales
représentent un faible pourcentage : 3 à 5 %

Les GHD familiaux

Les gènes potentiellement impliqués :

1- GHRH

2- GHRH-R

3- GH

4- GH-R

5- IGF1

6- IGF1-R

7- GHS-R

Déficit hypophysaire	Antéhypophyse (IRM)	Déformations associées	Gènes
GH	Normale		GH-N
GH, PRL (probable et partiel)	Hypoplasique		GHRH-R
GH, PRL ± TSH	Normale ou hypoplasique		PIT-1
GH, PRL, TSH, LH, FSH ± ACTH	Normale, hypoplasique ou hyperplasique		PROP-1
GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH	Non décrite	Dysplasie septo-optique	HESX1
GH, PRL, TSH, LH, FSH	Hypoplasique ou hyperplasique	Limitation de la rotation du cou	LHX3
GH, TSH, ACTH, LH et FSH ?	Hypoplasique	Amygdales cérébelleuses (en pointe)	LHX4

4-Diagnostic biochimique de
GHD
chez l'adulte

Diagnostic biochimique de GHD chez l'adulte

- Le diagnostic de GHD repose sur la démonstration d'une élévation subnormale de la GH sérique en réponse à un ou plusieurs tests dynamiques de stimulation.
- Les différentes options comprennent :
 - le test de tolérance à l'insuline (ITT);
 - le test au glucagon,
 - le test à l'arginine,
 - le test combiné arginine - GHRH (ou un facteur sécrétagogue de GH).

Diagnostic biochimique de GHD chez l'adulte

- De ces différentes possibilités, l'ITT est le test le mieux validé.
- le pic de réponse de la GH à un ITT est $< 9 \text{ mU/l}$ ($< 3 \text{ ng/ml}$).

Diagnostic biochimique de GHD chez l'adulte

- Comme chez l'enfant, il est indispensable que le test de tolérance à l'insuline soit pratiqué dans une structure spécialisée sous le contrôle d'une équipe expérimentée.
- L'ITT est contre-indiqué chez les patients qui présentent :
 - une épilepsie
 - une affection ischémique cardiaque.

Diagnostic biochimique de GHD chez l'adulte

- L'ITT, peut être remplacée par un test au glucagon ou à l'arginine, avec la même seuil pour le diagnostic de GHD sévère que celui utilisé avec l'ITT.

Diagnostic biochimique de GHD chez l'adulte

- Les tests combinés
GHRH + Arginine

constituent les stimuli les plus puissants de
sécrétion de GH.

Diagnostic biochimique de GHD chez l'adulte

Stratégie fonction de la situation

- - Devant une suspicion de GHD isolé :
pratiquer deux tests de stimulation.
- - Devant une maladie hypothalamique ou hypophysaire avec un ou plusieurs déficits hormonaux hypophysaires supplémentaires (déficits combinés) :
 - pratiquer un seul test de stimulation.
- - Pour reconfirmer un GHD qui a débuté dans l'enfance :
 - pratiquer un seul test de stimulation.

Diagnostic biochimique de GHD chez l'adulte

- La réserve sécrétoire de GH peut être évaluée, comme chez l'enfant, par la mesure de la concentration sérique de protéines GH dépendantes :
 - IGF-I;
 - IGFBP3;
 - ALS;
(Acid Labile Subunit).

II-Excès d'activité de l'axe
de la GH

Excès d'activité de l'axe de la GH

Hypersécrétions de GH : rares

-Etiologies

- Adénome hypersecrétant : > 95% des cas
(développé aux dépens des cellules somatotropes)

- Clinique : 2 tableaux :

→ Acromégalie

si hyperproduction de GH après fin de la croissance;

→ Gigantisme

si hyperproduction de GH avant fin de la croissance.

Excès d'activité:clinique

• Sd dysmorphique

.Dysmorphie acrofacial

- **Face** : allongée, saillie osseuse (arcades sourcilières, prognathisme de la mâchoire inf (S le + évocateur si acquis) ,
- **Crâne** : saillie osseuse (mastoides et protubérances occipitales) augmentation du périmètre cranien
 - **Mains et pieds** : élargis,
 - **Tronc** : Cyphose dorsale, hyperlordose lombaire
 - **Peau** : Hypertrophie dermoépidermique, hypersudation
 - **Articulation** : Arthralgie voire arthropathie dégénérative

• **Organomégalie**

- **CardioV** : D'abord hypertrophie du VG puis évolution vers l'Ins Cardiaque avec dilatation ventriculaire, *HTA+++*
- **Foie, rein, rate, gldes salivaires, gldes endocrines** (goître, testicule, diabète) : augmentation de volume
- **Colon** : Mégadolichocolon, polypes et K coliques
- **Respi** :, Sd obstructif (hypertrophie muqueuses), emphysème,
- **Sd de Raynaud, Sd du canal carpien** : très fqt

Diagnostic Biochimique des Hypersécrétions de GH

1- Dosages statiques

1- GH plasmatique : ↑
mais existence d'↑ non spécifiques
(stress, insuffisance rénale...)

....suppression du cycle nyctéméral +++

2- IGF1 plasmatique : ↑
(mais pas d'↑ si dénutrition)

3- GF-BP3I : ↑

..... recherche d'un diabète sucré +++

Diagnostic Biochimique des Hypersécrétions de GH

2-Exploration dynamique

Freinage de la sécrétion de GH

- Test d'hyperglycémie provoquée per os (HGPO)
→ diminution de la sécrétion de GH après HGPO.

Diagnostic biochimique de l'Acromégalie HGPO / Minicycle de sécrétion / IGF1

- Le diagnostic biochimique d'une acromégalie repose sur :

- une épreuve de freinage de la sécrétion de GH par HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale).

on cherche à ce que

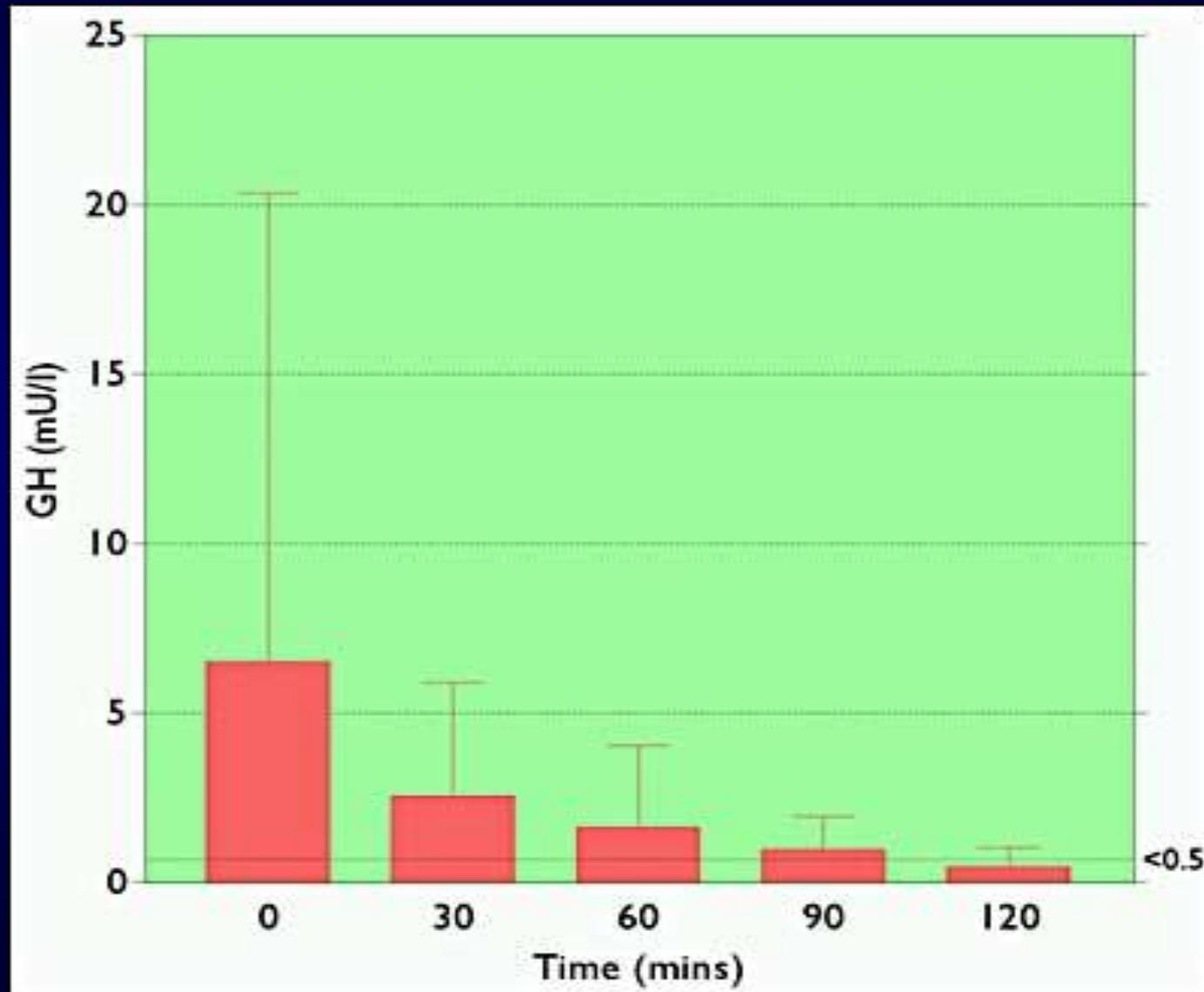
la GH devienne indétectable sous HGPO.

Diagnostic biochimique de l'Acromégalie

HGPO

- L'HGPO constitue le test biochimique « gold standard ».
- 75 g de glucose oral
- chez le patient à jeun, à 9h.
- Le glucose et la GH sériques sont dosés aux temps T0, 30, 60, 90, 120 et 150 mn après le début de l'épreuve.

HGPO et libération de GH



Diagnostic biochimique de l'Acromégalie HGPO

- Chez les sujets sains,
les taux sériques de GH baissent
jusqu'à devenir indétectables
(classiquement $< 0,2$ ng/ml).
- Chez l'acromégale,
la GH sérique est mesurable;
la GH est paradoxalement augmentée.

Diagnostic biochimique de l'Acromégalie

Minicycle de sécrétion / IGF1

- Alternative à l'épreuve de freinage de la sécrétion de GH par HGPO

En raison de la nature pulsatile de la sécrétion de GH, un dosage isolé de GH ne présente aucune utilité, pour la confirmation ou le suivi d'une acromégalie.

- doser la GH 5 ou 6 fois dans la journée sur des prélèvements espacés d'une heure (mini cycle de sécrétion).

Diagnostic biochimique de l'Acromégalie

Minicycle de sécrétion

- Chez les sujets sains,
la majorité des valeurs de GH obtenues durant
la journée sont indétectables,

alors que

Dans l'acromégalie, toutes les GH sont
mesurables, avec souvent un taux de
sécrétion stable.

Diagnostic biochimique de l'Acromégalie

Minicycle de sécrétion/IGF1

- Alternative à l'épreuve de freinage de la sécrétion de GH par HGPO
 - Associer la mesure de l'IGF 1 à celle de la GH (améliore le pouvoir diagnostique).

Diagnostic biochimique de l'Acromégalie IGF1

- Une élévation isolée d'un taux sérique d'IGF1 a été proposé comme une alternative pour le diagnostic d'acromégalie,
- Ce dosage constitue cependant une évaluation indirecte de la sécrétion de GH, d'un point de vue pratique,
un taux sérique élevé d'IGF1 :
 - peut constituer un élément de confirmation d'une acromégalie à la condition d'utiliser les valeurs normales appariées à l'âge et au sexe,
 - et peut servir à la surveillance thérapeutique

Diagnostic biochimique de l'Acromégalie

Test au TRH

- En cas de doute persistant de diagnostic d'acromégalie, un test au TRH peut être utilisé (200 mg de TRH en IV), avec mesure de GH sérique à 0, 20 et 60 mn.
- Chez les sujets sains, le TRH inhibe la sécrétion de GH, avec une baisse de sa concentration sérique;
 - Chez les patients acromégales, il y a au contraire une augmentation paradoxale de la GH sérique dans 60% des cas.

Diagnostic biochimique de l'Acromégalie

- Chez les rares patients où l'étiologie non-hypophysaire d'une acromégalie est suspectée, un dosage sérique de GHRH peut être réalisé :

Des taux très élevés de GHRH sont observés dans les syndromes paranéoplasiques, constitués par des tumeurs neuroendocrines, habituellement du pancréas.

TECHNIQUES DE DOSAGE: GH ,d'IGF-I et d'IGFBP-3:

- Les dosages de GH utilisent des méthodes immuno-chimiques de type « sandwich » (Irma, Elisa).
- Des anticorps monoclonaux sont dirigés contre deux épitopes différents de la molécule de GH.
- Un des anticorps est fixé au support (phase solide), l'autre est soluble. Ce deuxième anticorps est porteur d'un traceur dont la nature dépend de la méthode de mesure :

<u>Marqueur</u>	<u>Méthode de mesure</u>
^{125}I ode (IRMA)	radioisotope
enzymatique (ELISA)	•fluorométrie •chimiluminescence

Dosage de d'IGF-I et d'IGFBP-3:

- Les kits de dosages d'IGF-I et d'IGFBP-3 utilisent des dosages radio-immunologiques (RIA) ou des méthodes en « sandwich » (Irma, Elisa). Les dosages d'IGF-I comportent une étape préliminaire de séparation de la liaison IGF-I/IGFBP en milieu acide qui est capitale pour la validité des résultats.
- Le dosage d'ALS utilise une méthode Elisa

Resume de diagnostic biochimique de l'acromégalie

Bilan biologique

- NFS (anémie par hémodilution),
- Glycémie à jeun (hyperG),
- Bilan lipidique (HyperTG type IV),
- Urée urinaire,
- Albuminémie (Bilan azoté +),
- Bilan phosphocalcique (Hyperphosphorémie avec calcémie normale, hypercalciurie avec phosphaturie normale)

Bilan hormonal

Statique

- Dosage de la GH urinaire sur 24 h : augmentée

- Cycle de la GH (mesure horaire) : + informatif que dosage ponctuel car secretion pulsatile et nbx facteurs de variation (sommeil, stress, jeûne, médoc). présence de + de 3 points > 2 ng/ml est en faveur du daignostic.
- Dosage de l'IGF1 plasmatique : affrme le diagnostic

Dynamique

- HGPO : normalt -> induit baisse GH plasmatique. Chez l'acromégale, pas de freination de la secretion de GH
- Pas d'interet d'autres tests dynamiques (si doute : test à la TRH => élévation paradoxale de la GH)
-