

## Facteurs de croissance GH et IGF : physiologie de cet axe somatotrope

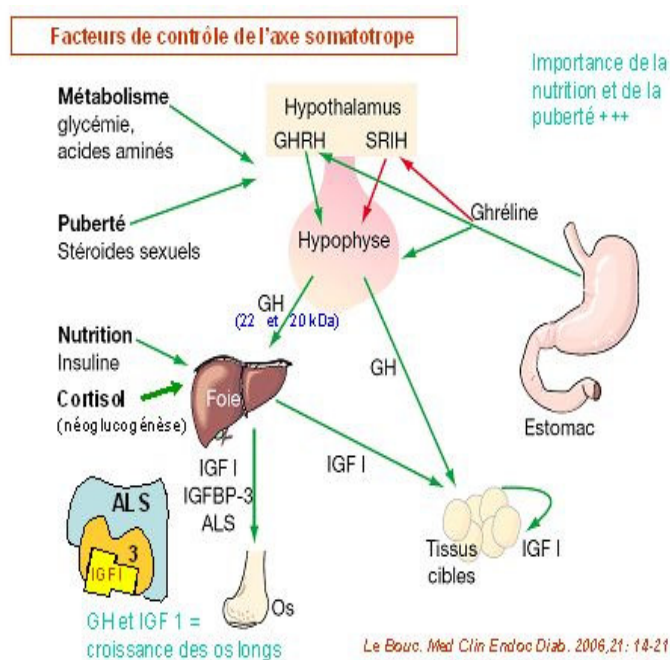
**Professeur Yves LE BOUC**

**Professeur des Universités INSERM, explorations fonctionnelles endocriniennes**

### **I. Introduction**

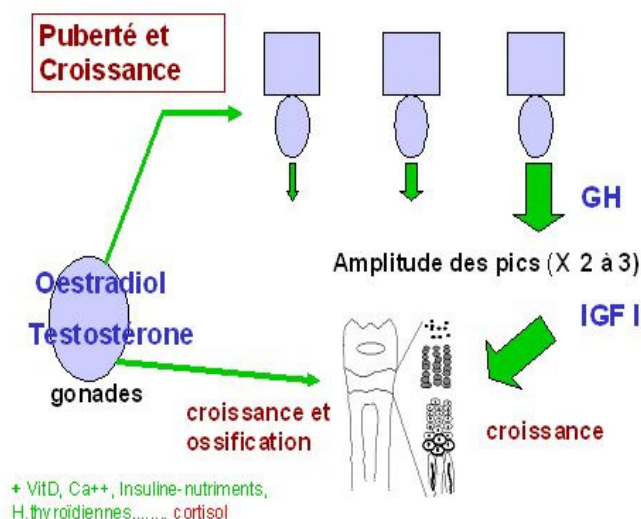
Cette année, mon exposé ne portera pas sur le dopage et se consacrera plutôt à la physiologie de l'axe de la croissance. La croissance humaine connaît trois phases de vitesse différente, dont la dernière, la croissance pubertaire, comporte sans doute des risques de perturbation un peu plus importants.

L'hormone de croissance, sécrétée de manière pulsative par l'hypophyse, est soumise à une grande variété de modificateurs, stimulateurs et régulateurs. Depuis une dizaine d'années, nous savons notamment que l'estomac produit une hormone, la ghréline, qui régule à la fois la faim et la production indirecte et directe de l'hormone de croissance. Parmi les autres régulateurs, citons le métabolisme (glycémie, acides aminés), les stéroïdes sexuels sécrétés durant la puberté, ainsi que la nutrition (insuline), qui permet aux hormones de croissance d'agir pleinement en produisant l'IGF-1, sa protéine de liaison IGFBP-3 ainsi que l'ALS.



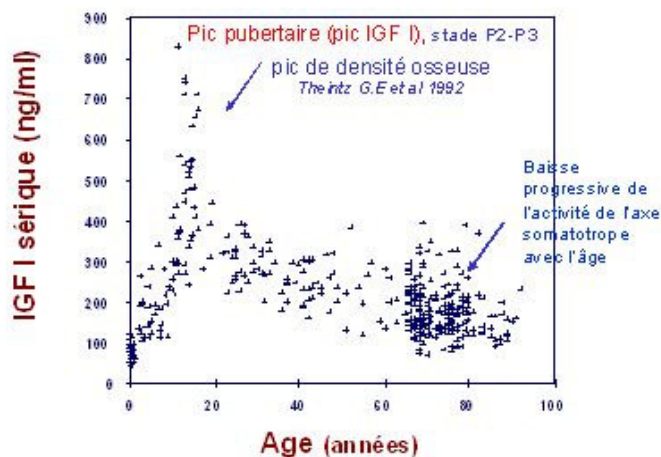
## II. Puberté

A la puberté, les œstrogènes et les androgènes agissent au niveau hypothalamique en accroissant l'amplitude des pics, ce qui augmente l'IGF-1, qui à son tour agit sur la plaque métaphysaire et provoque une croissance des os longs de l'enfant.



Ce processus est soutenu par les hormones sexuelles, qui potentialisent cette croissance à travers la production d'IGF-1 mais suscitent également un phénomène opposé d'ossification ; à l'issue d'un certain nombre de stimulations, les cartilages se soudent progressivement et la taille adulte est atteinte.

Variation d'IGF I sérique en fonction de l'âge

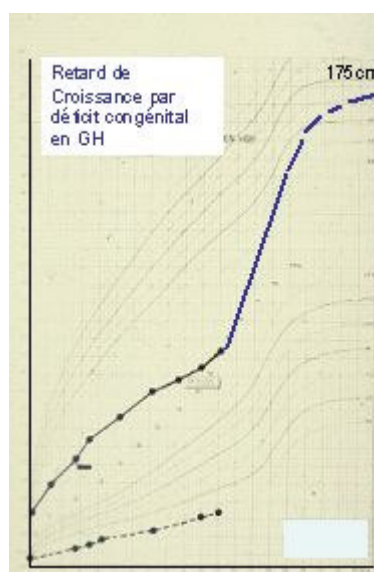


Le pic pubertaire est suivi d'un pic de densité osseuse, corrélé au pic d'IGF-1. La densité osseuse atteint son maximum entre 15 et 20 ans et diminue progressivement par la suite. Si ce pic de densité osseuse est affecté chez une femme, on peut s'attendre à ce que des problèmes d'ostéoporose la frappent après la ménopause.

Une puberté précoce doit être explorée. Elle s'accompagne souvent d'une avance de l'âge osseux. Des tests de stimulation hypothalamique permettent de mettre en évidence une production excessive de gonadotrophine LH et FSH. Le traitement consiste généralement à prescrire un analogue du LHRH inhibant son action au niveau hypophysaire.

Le retard pubertaire représente un phénomène plus fréquemment observé, surtout chez les jeunes sportifs. La courbe de croissance décélère, aucun signe pubertaire ne se manifeste et l'âge osseux présente un léger retard. On peut suspecter un hypogonadisme hypogonadotrope, c'est-à-dire une absence de production de LH et de FSH. On note parfois chez ces enfants une activité sportive trop intense et un déficit énergétique par rapport à la charge d'entraînement exigée. On peut donc légitimement se poser la question du retentissement d'une activité sportive intense au moment de la puberté.

Dans le cas d'un retard de croissance par déficit congénital en hormones de croissance, une radiographie de la main révèle un retard important de maturation osseuse ; si par ailleurs les bilans nutritionnel et thyroïdien se révèlent normaux, on procède à un test de stimulation de l'hormone de croissance. Si la réponse est insuffisante, la Sécurité sociale autorise un traitement de 0,23 µg/kg/semaine de rhGH, qui permet d'accélérer la croissance de l'enfant.



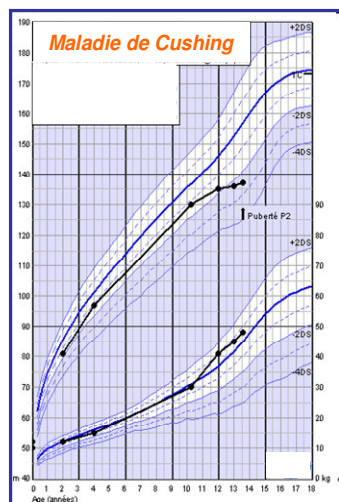
Retard de Croissance par déficit congénital en GH

### III. Marqueurs osseux et autres facteurs

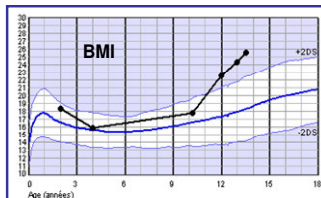
L'hormone de croissance agit sur la plaque métaphysaire et augmente la synthèse de collagène. En revanche, les corticoïdes inhibent la minéralisation. L'ostéocalcine reflète la prise, thérapeutique ou illicite, de corticoïdes chez les sportifs de haut niveau. Chez l'enfant ou l'adolescent, devant une

cassure de la courbe de croissance associée à une prise de poids, il faut évoquer un hypercorticisme par syndrome de Cushing ou une corticothérapie.

### Hypercorticisme par Maladie de Cushing



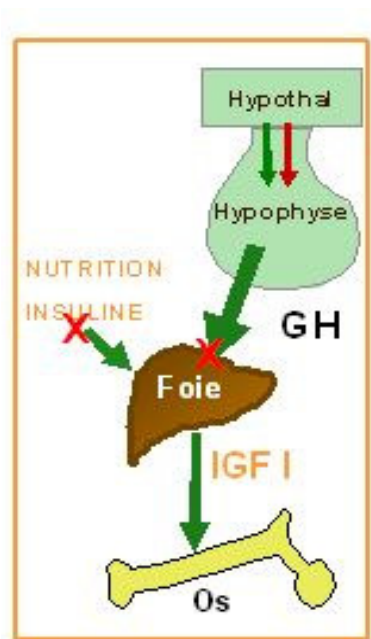
- Obésité, vergetures, buffalo neck ...
- Cassure staturale
- Ostéopénie



- **Cortisol Libre Urinaire :** très augmenté
- **Cortisol sanguin** non freiné par la DXM
- **ACTH** (élevée et non freinée par la DXM)
- **IRM :** Adénome hypophysaire

Pour les sportifs en période pédiatrique ou pubertaire présentant de tels signes, il est évident qu'on peut légitimement suspecter le dopage.

Par ailleurs, l'impact de la nutrition au niveau du foie se révèle extrêmement important. En effet, une dénutrition, en diminuant l'insuline, provoquera un blocage complet des effets de l'hormone de croissance, le foie ne produisant plus d'IGF-1.



IGF et nutrition

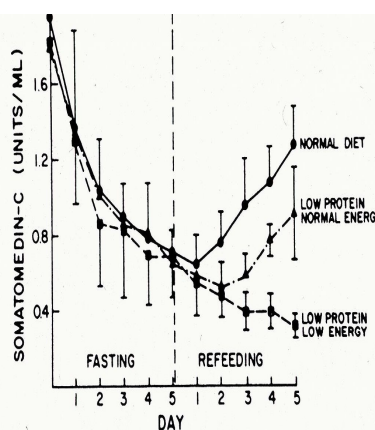
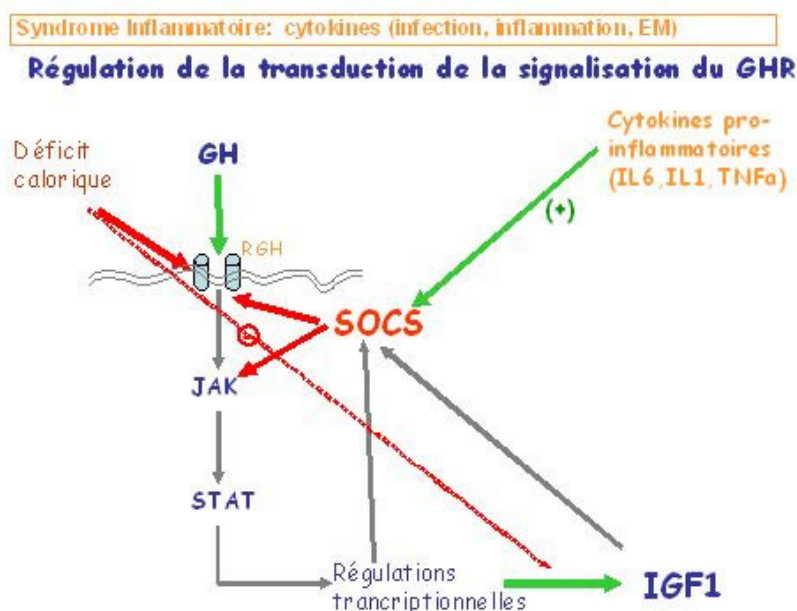


FIG. 3. Serum somatomedin-C (SM-C)/IGF-I during periods of fasting and refeeding with three different diets. Each point represents the mean  $\pm$  SD for the five study subjects. Normal diet (●), low protein isocaloric diet (▲), and low protein low energy diet (■). [Reproduced with permission from W.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

Dénutrition : IGF1

Enfin, il ne faut pas oublier la répercussion des syndromes inflammatoires et le rôle des cytokines sur les récepteurs de signalisation de l'hormone de croissance. Des SOCS amplifiés dans leur activité interrompent la signalisation des hormones de croissance.



Certaines situations inflammatoires chroniques peuvent donc conduire à une diminution des IGF-1, malgré une production normale d'hormones de croissance.

#### IV. Retentissement du sport sur la croissance et la puberté

Les études de cas consacrées à de jeunes sportifs, observés lors de leur enfance et de leur puberté, révèlent assez souvent un manque relatif des apports caloriques par rapport à la charge d'entraînement. Les retards pubertaires sont fréquents, les courbes staturales et pondérales présentent souvent une cassure précoce. L'accumulation de densité osseuse chez certains jeunes sportifs paraît souvent insuffisante et suscite des inquiétudes dans la perspective de leur vieillissement. Les antécédents familiaux peuvent également entrer en ligne de compte, et paraissent considérablement aggravés par une carence calorique. Enfin, on observe l'existence de sports « à risque », tels que la gymnastique, la course de fond ou les sports à catégorie de poids.

On ne peut que conseiller aux jeunes sportifs et à leur entourage de veiller à une bonne alimentation, adaptée à la dépense énergétique, ainsi qu'à une organisation harmonieuse de la journée, ménageant des périodes de repos suffisantes.

## **Questions-réponses avec l'amphithéâtre**

### **Docteur Jean-Luc DAUSSIN**

Le déficit alimentaire observé chez certains jeunes sportifs n'est-il pas avant tout d'origine lipidique ?

### **Professeur Yves LE BOUC**

On considère généralement qu'une certaine masse de lipides est en effet nécessaire afin que la puberté puisse s'engager chez une jeune fille, même si certains endocrinologues remettent en cause ce lien.

### **Docteur François RENAUDIE**

Qu'en est-il de l'importance du sommeil chez les jeunes ? Le manque de sommeil représente un phénomène inquiétant dans certaines disciplines. Ainsi, les jeunes patineurs sont souvent obligés de s'entraîner extrêmement tôt en raison de problèmes de disponibilité des installations.

### **Professeur Yves LE BOUC**

Je ne suis pas un spécialiste de l'impact des troubles du sommeil sur la physiologie endocrinienne. On peut toutefois raisonnablement supposer que les perturbations de la pulsativité des hormones de croissances induites par le manque de sommeil peuvent avoir un retentissement sur le déclenchement de la puberté.

### **Professeur André-Xavier BIGARD**

Tu as mis en évidence de façon très convaincante le lien entre la nutrition et l'axe somatotrope, en particulier la production d'IGF-1 par le tissu hépatique. On observe le même phénomène au niveau du muscle : le statut énergétique intracellulaire de la fibre musculaire commande l'activité de la signalisation IGF-1. En situation de crise énergétique, la croissance des tissus ralentit.

### **Professeur Yves LE BOUC**

En effet, le dosage d'IGF-1 dans le sang reflète certainement un certain nombre de phénomènes périphériques.

### **Professeur Jean-François TOUSSAINT**

Quels effets de la dénutrition sur les hormones de croissance observe-t-on chez l'adulte ? Je songe à l'exemple de Thierry Rey ou à celui, plus récent, de Brahim Asloun.

**Professeur Yves LE BOUC**

Nous avons étudié différents sportifs de haut niveau et avons constaté chez la plupart des sportifs d'endurance une diminution d'IGF-1 ; en revanche, les judokas ne présentaient pas de modifications d'IGF-1. Il est toutefois très difficile de relier deux cinétiques différentes. Ainsi, l'IGF-1 peut chuter brutalement lors d'une perte de poids, puis revenir à des niveaux tout à fait habituels dès la reprise d'une alimentation normale. A l'instar d'autres marqueurs tels que l'insuline, la cinétique de l'IGF-1 me paraît donc trop fluctuante pour en tirer des conclusions sur l'aspect que tu évoques.

**Claude CAYRAC**

On connaît les méfaits de l'utilisation de stéroïdes anabolisants sur l'axe gonadotrope ; on sait également que les culturistes adultes recourent à des dosages inconsidérés d'hormones de croissance. L'utilisation de ces substances par des adolescents pourrait-elle se révéler encore plus catastrophique ?

**Professeur Yves LE BOUC**

Chez l'adulte, des prises de cette importance conduisent à une inhibition complète de l'axe gonadotrope, résultant en un arrêt de la production de testostérone endogène. Chez les enfants, il faudrait évidemment s'attendre à une inhibition ou un arrêt immédiat de la poussée pubertaire, qui obligerait à recourir à une thérapeutique afin de la stimuler.