

Hormone de croissance

La somatotrophine (hormone de croissance, *human growth hormone* [hGH]) est une hormone polypeptidique synthétisée, stockée et sécrétée au niveau des cellules somatotropes de l'antéhypophyse. La régulation de sa sécrétion est hypothalamique, hypophysaire et périphérique. Elle est libérée sous l'influence de deux peptides hypothalamiques, le facteur stimulant GHRH (*growth hormone releasing hormone*) ou somatocrinine et le facteur inhibiteur SRIH (*somatotropin release inhibiting hormone*) ou somatostatine.

La régularisation de la sécrétion d'hGH s'effectue essentiellement par rétrocontrôle négatif. Le gène codant pour la somatotrophine (hGH-N) est situé sur le chromosome 17.

L'hGH agit par l'intermédiaire d'effecteurs : les somatomédines IGF-1 et IGF-2, produites dans le foie et les chondrocytes des cartilages de croissance. L'IGF-1 semble être le principal effecteur de l'hormone de croissance.

L'action de l'hGH est conditionnée par une première étape de liaison à des récepteurs localisés dans les membranes des cellules-cibles. La distribution cellulaire de ces récepteurs est très vaste, mais leur nombre est faible dans la plupart des tissus, le foie contenant la majorité.

La sécrétion de l'hGH est spontanément discontinue, de type pulsatile, avec des pics principalement nocturnes liés aux différents stades de sommeil, mais aussi des pics diurnes dont certains sont liés aux repas, à l'effort musculaire et au stress, entrecoupée de périodes pendant lesquelles la concentration d'hGH peut être indétectable. La demi-vie plasmatique de l'hGH est courte (10 à 15 minutes).

L'hGH a une action sur :

- la croissance : elle stimule la croissance des os longs grâce à son activité sur les chondrocytes du cartilage de croissance. Cette activité nécessite une potentialisation par les hormones thyroïdiennes et peut être inhibée par des taux anormalement élevés de glucocorticoïdes ;
- les tissus : sur le muscle, l'hGH produit une hypertrophie et une hyperplasie tissulaire. L'hGH entraîne une stimulation *in vitro* de l'érythropoïèse ;
- le métabolisme des glucides : elle est hyperglycémisante ;
- la stimulation de la néoglucogénèse et la glycolyse hépatique. Cela explique les diabètes des acromégales et les hypoglycémies des enfants ayant un déficit en hGH ;

- le métabolisme des lipides : elle a un effet lipolytique et induit l'hydrolyse des triglycérides en acides gras libres et glycérol ;
- la mobilisation des lipides de stockage et l'augmentation du taux d'acides gras libres plasmatiques ;
- l'augmentation du transport des acides aminés dans les cellules, l'augmentation de leur incorporation dans les protéines et de la synthèse du collagène ; l'hGH stimule la synthèse protéique et la rétention azotée ;
- l'augmentation de la réabsorption tubulaire du phosphore.

Dosage

D'importantes variations de concentration d'hGH sont observées selon les techniques utilisées. Elles sont dues à l'hétérogénéité des formes circulantes de l'hGH, à la diversité des anticorps employés, à l'étroitesse de leur spécificité et enfin aux standards utilisés pour le dosage. Les différentes techniques de dosage de l'hGH sont toutes de nature immunométrique (sandwich), radio-marquées ou enzymatiques.

Hétérogénéité antigénique : les deux transcrits du gène hGH-N donnent naissance à deux protéines :

- une forme prédominante (90 à 95 %) de masse relative 22 kDa, constituée d'une chaîne unique de 191 acides aminés comprenant 2 ponts disulfures. Elle est responsable de l'essentiel de l'activité biologique ;
- une forme minoritaire (5 à 10 %), de masse relative 20 kDa, à laquelle manquent les acides aminés 32 à 46. Elle a une affinité moindre pour le récepteur et une activité biologique incertaine.

Dans le plasma, la proportion d'hGH 20 kDa sur 22 kDa est environ égale à 16 %. Les deux monomères circulent sous forme libre ou liée à des protéines à haute ou basse affinité, dont l' α 2-macroglobuline et surtout l'hGHBP (*growth hormone binding protein*). Mais on retrouve également des formes dimériques et oligomériques. Une protéine de 17 kDa, à laquelle manquent les 43 premiers acides aminés, est également présente dans la circulation. Cette hétérogénéité est à prendre en compte, car la réactivité et les réactions croisées ne sont pas identiques selon la méthode de dosage employée.

Le seuil diagnostique d'une insuffisance en hormone de croissance est unique, quelle que soit la technique utilisée ou le type de test effectué. Afin de pouvoir amoindrir les disparités de résultats selon les techniques, la SFBC a publié en janvier 2004 des recommandations préconisant notamment l'étalonnage de tous les dosages

contre le standard d'hGH recombinante IS 98/574 (le facteur de conversion pour ce standard est de 3 μ UI/ng).

Un groupe de travail international a été constitué afin d'établir un consensus sur une standardisation des réactifs. Les fabricants qui n'étaient pas standardisés sur le 98/574 ont admis la nécessité de modifier leurs réactifs.

Les valeurs usuelles de l'hGH plasmatique sont :

- chez l'enfant (0 à 19 ans) : < 30 mUI/l, soit 10 ng/ml ;
- chez l'adulte : < 10 mUI/l, soit 3,3 ng/ml.

Un dosage unique d'hGH est inutile dans le cadre de la recherche d'un déficit en hGH : la plupart des enfants normaux ont des valeurs de base faibles ou nulles du fait de la pulsatilité de la sécrétion de l'hormone et de sa demi-vie courte. Il est préférable d'étudier la sécrétion d'hGH :

- au cours du sommeil, en effectuant des prélèvements toutes les 20 minutes pour l'étude de la pulsatilité spontanée nycthémerale ;
- par des tests de stimulation dans le cadre d'un déficit en hGH (test à l'ornithine, à l'arginine, à l'insuline, etc.) ;
- par des tests de freination dans le cadre d'une hyper-sécrétion d'hGH (hyperglycémie provoquée par voie orale).

Cela est particulièrement crucial en pédiatrie, où l'attribution d'un traitement par l'hormone de croissance est subordonnée à la mise en évidence d'une hyposécrétion. Dans les années 1970, les cliniciens ont défini un seuil de réponse aux tests de stimulation de 10 ng/ml pour exclure le diagnostic d'insuffisance somatotrope. Ce seuil avait été déterminé de façon empirique par la confrontation clinico-biologique.

Interprétation

Des taux abaissés d'hormone de croissance s'observent au cours :

- du déficit congénital primitif en hormone de croissance, total ou partiel, responsable du « nanisme hypophysaire » (1 cas sur 10 000 naissances). L'insuffisance somatotrope s'intègre à d'autres déficits endocriniens (thyroïde, gonades, surrénales). Le tableau clinique du déficit total est précoce : enfant au faciès poupin arrondi, avec petit menton, adiposité au niveau du tronc et de l'abdomen et retard statural très sévère. Le diagnostic est confirmé par les tests pharmacologiques de stimulation de l'hGH ;
- des déficits secondaires à une radiothérapie et/ou une exérèse de l'hypophyse ;
- des déficits secondaires à des tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire (craniopharyngiomes,

gliomes, tumeurs du troisième ventricule), à une histiocytose X ou à une hydrocéphalie.

L'augmentation de la sécrétion d'hGH (avec absence de freination par hyperglycémie provoquée et réponse paradoxale au test à la TRH) conduit au gigantisme (si elle a lieu avant la puberté) ou à l'acromégalie (si elle survient ensuite). L'hyper-sécrétion d'hGH est liée à :

- un adénome hypophysaire somatotrope dans la plupart des cas, pouvant comprimer l'hypophyse saine et entraîner des déficits anté-hypophysaires gonadotropes, thyroïdiques, corticotropes ;
- des lésions hypothalamiques (gangliocytomes) sécrétant de la GHRH ;
- une sécrétion ectopique paranéoplasique d'hGH ou de GHRH, au cours de carcinomes bronchiques, intestinaux ou pancréatiques, de tumeurs endocrines du pancréas et de phéochromocytomes ;
- une augmentation d'hGH s'observe également au cours du syndrome de Laron, caractérisé par une résistance périphérique à l'action de l'hGH, secondaire à un défaut de production des somatomédines.

L'acromégalie est responsable d'un syndrome dysmorphique acquis, d'évolution progressive, prédominant à la face et aux extrémités, avec des conséquences rhumatologiques, cardiovasculaires, respiratoires et métaboliques. Selon les recommandations d'une conférence de consensus, lorsque l'on suspecte une acromégalie, un dosage d'hGH basale et un dosage d'IGF-1 doivent être pratiqués. Si la concentration d'hGH est inférieure à 1,2 mUI/l et celle d'IGF-1 normale, l'acromégalie est éliminée. Si elle est supérieure à 1,2 mUI/l et/ou l'IGF-1 augmentée, une HGPO doit être pratiquée.

L'hormone de croissance est disponible en thérapeutique depuis une trentaine d'années ; pendant longtemps, seule l'hormone extraite d'hypophyses humaines de cadavres a été utilisée ; cela en limitait les quantités disponibles. Depuis la survenue en 1985 de plusieurs cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob chez des patients traités avec cette hormone de croissance, elle a été retirée du marché. À présent, les patients bénéficient de l'hormone de croissance extractive biosynthétique, obtenue par génie génétique en quantité non limitée. La distribution est centralisée au niveau de la pharmacie centrale des hôpitaux de l'Assistance Publique de Paris. Les indications de ce traitement coûteux sont réservées actuellement :

- aux enfants atteints de déficits primitifs ou secondaires, complets ou partiels, en hGH après dépôt d'un dossier auprès de France Hypophyse, élimination des autres causes de retard de croissance et réalisation d'au moins deux épreuves de stimulation pharmacologique de l'hGH ;

- aux filles atteintes de syndrome de Turner.

Le débat est controversé pour les indications dans le cadre des retards staturaux non déficitaires en hormone de croissance. Il est à noter que des anticorps anti-hGH peuvent apparaître chez les sujets traités et interférer avec les dosages d'hGH.

Cas du dopage du sportif : la détection d'un abus d'hGH est actuellement impossible à prouver de façon formelle, contrairement à d'autres substances interdites, car l'hGH recombinante est identique à la forme principale sécrétée par l'hypophyse. De plus, une concentration élevée obtenue sur un prélèvement ponctuel peut très bien refléter un pic de sécrétion spontané et l'exercice physique est lui-même un puissant stimulus de la

sécrétion d'hGH. La possibilité de dépistage réside dans la mesure des effecteurs tels que l'IGF-1 en suivi longitudinal. Plus récemment, grâce au développement d'un kit de dosage de la forme 20 kDa de l'hGH, il a été montré que la diminution du rapport hGH 20 kDa/hGH 22 kDa semble représenter un index fiable d'une prise récente d'hGH exogène.

 *Hormone de croissance, IGF-1, IGF-BP3, Somatostatine, Test de freination de l'hormone de croissance par HGPO, Test de stimulation de l'hormone de croissance*

 M. Bayle, Chevenne D, Dousset B, Lahlou N, Le Bouc Y, Massart C, Noel M, Porquet D, Salles JP, Sault C, Souberbielle JC. ... Recommandations pour l'harmonisation des techniques de dosage sérique d'hormone de croissance. Ann Biol Clin 2004 ; 62/2 : 155-163.