

IGF-1

L'IGF-1 (somatomédine C) est un peptide monocaténaire de 70 acides aminés appartenant au groupe des somatomédines. L'IGF-1 possède 50 % d'homologie de structure avec les régions α et β de la pro-insuline, d'où sa dénomination *insuline-like growth factor*.

L'IGF-1 circule dans le sérum lié à des protéines vectrices, les IGF-BPs, qui en régulent la biodisponibilité :

- plus de 80 % de l'IGF-1 circulent en association avec l'IGF-BP3 et une sous-unité « acide labile », formant ainsi un complexe de haut poids moléculaire (150 kDa). Ce complexe ne franchit pas la barrière capillaire et prolonge la demi-vie de l'IGF-1, qui passe de 10 minutes pour la forme libre à 12–15 heures sous la forme de ce complexe ;
- une petite quantité (10 à 20 %) est associée à l'IGF-BP1 et l'IGF-BP2 sous la forme d'un complexe de bas poids moléculaire (40 kDa) capable de franchir la barrière capillaire et pourrait donc jouer un rôle dans le transport de l'IGF-1 vers les tissus. La demi-vie du complexe formé est plus courte, de l'ordre de 30 minutes ;
- moins de 5 % de l'IGF-1 sont présents sous forme libre.

Les taux sériques d'IGF-1 sont peu fluctuants et sont en particulier indépendants des repas.

L'IGF-1 est le principal effecteur de l'hormone de croissance (hGH) au niveau des tissus cibles, essentiellement l'os. Le premier agent régulateur de la sécrétion d'IGF-1 est l'hGH : celle-ci augmente la transcription et la synthèse d'ARNm au niveau hépatique, et contrôle l'expression du gène IGF-1 situé sur le chromosome 12. Ainsi, des pics plasmatiques d'IGF-1 sont observés 3 à 9 heures après injection d'hGH. L'IGF-1 participe au rétrocontrôle négatif de la sécrétion d'hGH au niveau hypothalamique en stimulant la sécrétion de somatostatine et en inhibant celle de la *growth hormone releasing hormone* (GHRH).

L'IGF-1 est synthétisée pour 50 % au niveau hépatique et pour 50 % dans les chondrocytes des cartilages de croissance, les fibroblastes et autres tissus.

Effets métaboliques

Seule l'IGF-1 libre est biologiquement active. Les IGF-BPs, du fait de leur rôle de transport, régulent au niveau systémique et local la biodisponibilité de l'IGF-1. De plus, les IGF-BPs possèdent des activités qui leur sont propres :

- l'IGF-1 stimule l'anabolisme protéique comme l'hGH ;
- l'IGF-1 est hypoglycémiant, à l'inverse de l'hGH. Elle diminue la sécrétion d'insuline.

L'activité sur le métabolisme lipidique dépend des concentrations d'IGF-1. À dose modérée, l'IGF-1 est lipolytique comme l'hGH. En revanche, elle stimule la lipogenèse à doses élevées.

Le dosage de l'IGF-1 est effectué par une technique radioimmunologique par compétition. La synthèse d'IGF-1 recombinant a permis l'obtention d'anticorps monoclonaux et le développement de techniques immunoradiométriques de type sandwich, très spécifiques de l'IGF-1. Le dosage est délicat, étant donné la grande affinité de l'IGF-1 pour les IGF-BPs. Plusieurs techniques sont utilisées pour libérer l'IGF-1 de ses protéines de liaison : chromatographie d'exclusion sur gel (méthode de référence), extraction sur phase solide, extraction acide-alcool ou dissociation par addition d'un excès d'IGF-2. Ce mode de prétraitement des échantillons est principalement à l'origine des disparités de résultats entre les différentes trousse de dosage.

Les taux sont soumis à de grandes variations inter-individuelles.

Les valeurs usuelles sont fonction des réactifs utilisés (ici par technique chimiluminescence) :

- < 7 jours : < 26 ng/ml ;
- à 15 jours : < 41 ng/ml ;
- 15 jours à 2 ans : 51 à 327 ng/ml ;
- 3 à 6 ans : 49 à 297 ng/ml ;
- 7 à 10 ans : 57 à 452 ng/ml ;
- 11 à 15 ans : 111 à 996 ng/ml ;
- 16 à 20 ans : 127 à 903 ng/ml ;
- 21 à 40 ans : 109 à 358 ng/ml ;
- 41 à 60 ans : 81 à 267 ng/ml ;
- > 60 ans : 55 à 212 ng/ml.

La concentration sérique d'IGF-1 varie physiologiquement avec :

- l'âge : la fiabilité de l'interprétation de la mesure de l'IGF-1 est fondée sur l'utilisation de valeurs de référence bien documentées, car les concentrations varient considérablement avec l'âge. Elles sont très basses chez le nouveau-né et augmentent progressivement jusqu'à la puberté, où on observe un pic de la concentration ;
- le stade pubertaire : il faut être prudent dans cette période, surtout en cas de retard pubertaire. Il faudra préférer des valeurs normales, non pas en fonction de l'âge, mais en fonction des stades pubertaires et/ou de

l'âge osseux (obtenu sur une radiographie de la main). Après la puberté, les concentrations diminuent, d'abord rapidement, puis plus progressivement (10 à 15 % par décennie) ;

- l'état nutritionnel : au cours du jeûne et plus généralement au cours de toute restriction calorique et/ou protéique, il est observé une élévation de l'hGH et une diminution de l'IGF-1, par un état de résistance périphérique à l'hGH par diminution du nombre de récepteurs ;
- le statut hormonal (hormones thyroïdiennes, insuline, estrogènes, grossesse) ;
- la génétique : les valeurs d'IGF-1 sont plus basses chez les enfants ayant une petite taille « constitutionnelle » ou familiale.

Le taux d'IGF-1 est fortement corrélé au taux de l'hGH sérique. De par son rôle d'effecteur de l'action de l'hGH, la mesure d'IGF-1 sérique est utilisée pour le diagnostic et l'étude des troubles de la croissance : déficit en hGH ou acromégalie. Cependant, un taux bas n'est pas toujours synonyme d'un déficit en hGH. L'absence de rythme nyctéméral représente son principal avantage par rapport à l'hGH.

On observe des taux abaissés d'IGF-1 au cours :

- des déficits en hormone de croissance (GHD) : la détermination de l'IGF-1 est souvent utilisée comme test simple de dépistage dans l'exploration des retards de croissance, afin d'évaluer l'imprégnation de l'organisme en hGH avant d'effectuer des investigations plus poussées telles que les tests de stimulation de l'hGH. Une concentration normale en IGF-1 est très peu en faveur d'un vrai GHD non lié à une tumeur, mais n'exclut pas un GHD lié à une tumeur. Une fois le diagnostic de déficit en hGH posé, l'administration thérapeutique de l'hormone provoque l'élévation de l'IGF-1 : cette augmentation initiale est bien corrélée à la taille et à l'importance de la croissance de ces enfants ;
- des troubles de la croissance chez les Pygmées, dus à un déficit en IGF-1 avec un taux d'hGH normal ;

- du syndrome de Laron, lié à une résistance périphérique à l'action de la hGH avec des taux d'hGH très élevés et une IGF-1 basse ;
- des états de malnutrition et d'anorexie : 10 jours de jeûne suffisent pour donner des taux d'IGF-1 inférieurs à ceux observés lors du déficit en hGH ;
- de l'hypothyroïdie : les taux bas d'IGF-1 se corrigent lors de la prise de traitement substitutif ;
- de l'insuffisance hépatique ;
- du diabète ;
- du syndrome de Turner, où il existe un déficit partiel ou complet en hormone de croissance dans 30 % des cas, avec des taux abaissés d'IGF-1.

On retrouve des taux élevés d'IGF-1 au cours :

- de l'acromégalie : selon les recommandations d'une réunion 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 l'hGH basale est supérieure à 1,2 mUI/l et/ou l'IGF-1 est augmentée, une hyperglycémie par voie orale doit être pratiquée ;
- de l'obésité ;
- de l'hyperthyroïdie ;
- de la grossesse : l'augmentation de l'IGF-1 est en rapport soit avec l'hormone lactogène placentaire et la prolactine qui stimulent sa sécrétion, soit avec l'hGH placentaire produite au cours de la grossesse ;
- des traitements par voie orale d'estrogènes (et non par voie transdermique) : on peut observer une augmentation jusqu'à 25 % du taux d'IGF-1.

 *Hormone de croissance, IGF-BP3, Stades pubertaires, Test de freination de l'hormone de croissance par HGPO, Tests de stimulation de l'hormone de croissance*



Chanson P.
Acromégalie.
EMC – Endocrinologie-Nutrition 2006 ; 10-018-A-10, 11 p.
Gaillard O.
Insulin-like growth factor-I (IGF-I).
Immunoanal Biol Spéc 2001 ; 16 : 15-17.
Souberbielle JC.
À propos de l'exploration fonctionnelle de l'axe somatotrope.
Immunoanal Biol Spéc 2003 ; 18 : 28-34.