Physiologie de la croissance

Arlan L. Rosenbloom

Division d'endocrinologie, Département de pédiatrie, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Fla., États-Unis

Mots-clés

Croissance humaine • Fœtus • Petite enfance • Adolescence • Nutrition • Insulin-like growth factor-I • Hormone de croissance • Différenciation hypophysaire • Insensibilité à l'hormone de croissance

Résumé

La croissance humaine est un processus dynamique et complexe qui commence par la fécondation de l'ovule et se termine par la soudure des épiphyses aux métaphyses des os longs, qui marque la fin de l'adolescence. La croissance se déroule par phases dont les caractéristiques sont distinctes en termes d'influences dominantes de facteurs et profils génétiques, environnementaux ou nutritionnels. La croissance prénatale est la phase la plus spectaculaire, atteignant une vitesse qui ne sera plus jamais égalée. Elle dépend principalement de la corpulence et du statut nutritionnel de la mère, l'héritage génétique parental ayant peu d'influence. Le facteur de croissance de type insulinaire (insulin-like growth factor; IGF) et l'insuline sont essentiels, tandis que les hormones thyroïdiennes et l'hormone de croissance (GH) ne le sont pas. La petite enfance est une période où la vitesse de croissance se modifie rapidement, passant de 20 centimètres par an pendant les premiers mois à 10–12 cm par an vers l'âge d'un an. Cette phase est fortement tributaire de l'héritage génétique, avec de fréquents ajustements à un percentile approprié. Elle dépend également d'une sécrétion et d'une action normales des hormones thyroïdiennes et de la GH (stimulation de la synthèse d'IGF-I par le foie et promotion de la différenciation des chondrocytes et de la sécrétion locale d'IGF-I). La croissance est en moyenne de 10–13 cm par an au cours de la deuxième année et de 7,5–10 cm par an au cours

de la troisième, puis se stabilise par la suite à 5–6 cm par an, avec persistance de la dépendance à une action et une sécrétion normales d'hormones thyroïdiennes et de GH. La diminution de l'inhibition de l'axe hypothalamo-gonadotrophine avec une lente augmentation de la production des hormones sexuelles marque le début de l'adolescence, qui est associée à une poussée de croissance résultant de l'augmentation de la production d'insuline, de GH et d'IGF-I, outre le fort accroissement des hormones sexuelles. Les tendances séculaires observées au cours des 150 dernières années traduisent les influences de l'environnement sur la croissance. De très nombreux produits de gènes agissant sur la plaque de croissance ont été décrits. De plus, la mise en évidence de facteurs de différenciation de l'hypophyse et de contrôle génétique, ainsi que l'identification de gènes contrôlant plusieurs étapes d'actions hormonales clés accroissent les connaissances sur l'interaction complexe de facteurs génétiques, de l'environnement et du milieu hormonal dans le processus de croissance.

Copyright © 2008 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

Définition et histoire naturelle de la croissance humaine

La physiologie de la croissance humaine englobe la période dynamique commençant par le clivage du zygote et se terminant par la fin de l'adolescence, qui est marquée par l'arrêt de la croissance des os longs. La croissance linéaire se construit sur l'infrastructure squelettique; les chondrocytes présents dans le cartilage de la plaque de croissance prolifèrent, augmentent de volume et s'ossifient, avec une fusion ultime des régions épiphysaire distale et métaphysaire centrale. Ce processus complexe est influencé par des facteurs génétiques, nu-

tritionnels/environnementaux et hormonaux qui varient avec les phases de la croissance. Ces phases sont celles de la vie prénatale, de la petite enfance, de l'enfance et de l'adolescence.

Croissance prénatale

Le développement transformant un zygote microscopique en un nouveau-né de 51 cm est la période la plus spectaculaire de la croissance. À partir de la fin de l'organogenèse, au premier trimestre, une accélération rapide se produit au second trimestre à une vitesse atteignant 2,5 cm/semaine à son maximum. Les facteurs influençant le plus la croissance du fœtus sont la corpulence et l'état nutritionnel de la mère. Les facteurs génétiques influencent peu la croissance fœtale, à l'exception de mutations nouvelles ou transmises affectant la croissance du squelette, par exemple une achondroplasie, ou influençant les principaux mécanismes hormonaux [1, 2]. Le milieu endocrine intra-utérin est le siège d'interactions complexes entre des substrats, des précurseurs et des hormones fœtaux, placentaires et maternels influençant la croissance, comprenant, en sus de l'IGF, la production d'insuline fœtale en réponse à la glycémie maternelle, le lactogène placentaire humain et les stéroïdes sexuels. L'IGF-I et l'IGF-II sont tous deux essentiels pour la croissance du fœtus, et leur production *in utero* est indépendante de l'hormone de croissance (GH). Bien que l'hormone thyroïdienne soit indispensable pour la croissance postnatale, son absence, comme dans le cas d'erreurs innées de la thyroïdogenèse ou d'une aplasie de la thyroïde, n'influence pas la croissance du fœtus. La production de testostérone par le fœtus de sexe masculin, qui débute à environ 10 semaines de gestation, est essentielle pour la différenciation des organes génitaux masculins. La «mini-adolescence», qui se caractérise par un taux élevé de testostérone à proximité du terme, favorise la croissance du pénis et explique pourquoi les nouveau-nés de sexe masculin ont une masse maigre légèrement plus élevée et une masse grasse plus basse que ceux de sexe féminin et sont en moyenne plus grands de 0,9 cm et plus lourds de 150 g [3].

Croissance au cours de la petite enfance

La petite enfance peut être considérée comme une période où la vitesse de croissance se modifie rapidement. Après la naissance, la vitesse de la croissance n'est plus principalement déterminée par des facteurs maternels, mais est fonction de l'héritage génétique. Le score d'écart type de la moyenne de la taille des deux parents ou le percentile de la taille peut permettre d'estimer la composition de cet héritage, mais cette méthode n'est fiable que si les tailles des parents ont été réellement mesurées et s'ils n'ont pas été exposés à des facteurs ayant pu altérer leur croissance au cours de leur propre enfance. La croissance linéaire est un processus par étape et non continu, comme l'impliquent les courbes de croissance lissées dérivées de données transversales, et ce fait est particulièrement frappant au cours de la petite enfance [4]. Au cours de la première année de la vie, la vitesse de la croissance diminue de 20 cm/an

au cours des premiers mois à 10–12 cm/an vers l'âge d'un an, moment où la taille a augmenté de 50% et où le poids a triplé. Le décalage du canal de croissance qui se produit chez environ deux tiers des nourrissons en bonne santé au cours des 6–18 premiers mois de la vie, avec des nombres égaux de décalages vers le haut et le bas témoigne de l'influence de l'héritage génétique parental sur la croissance de l'enfant [5].

L'effet de la «mini-adolescence» du fœtus de sexe masculin persiste pendant les 3 à 6 premiers mois suivant la naissance, période où la croissance des garçons est plus rapide que celle des filles. Selon les conceptions initiales, la croissance était indépendante de la GH au cours des six premiers mois de la vie, mais il est aujourd'hui reconnu qu'un déficit en GH et en récepteurs de cette hormone, qui entraîne un déficit sévère en IGF-I, affecte d'emblée la croissance postnatale [6].

Croissance au cours de l'enfance

La vitesse moyenne de la croissance est de 10–13 cm/an au cours de la deuxième année de la vie et de 7,5–10 cm/an au cours de la troisième. Par la suite, de l'âge de trois ans à la puberté, la croissance est stable à 5–6 cm/an, bien qu'un fort ralentissement à 2 cm/an puisse se produire pendant un certain temps avant la poussée de croissance de l'adolescence. Cette situation est particulièrement notable chez les enfants présentant un retard constitutionnel de croissance et de maturation, et s'accompagne souvent d'une diminution des réponses de la GH lors de tests de stimulation, d'un diagnostic erroné de déficit en GH et d'un traitement inapproprié par la GH humaine recombinante. La croissance au cours de l'enfance se caractérise également par une modification rapide des proportions corporelles, les membres inférieurs croissant plus rapidement que le tronc, et ces deux territoires croissant beaucoup plus vite que la tête, par rapport à la taille globale. Le rapport entre la partie supérieure du corps et le segment inférieur (mesuré par la distance entre le haut de la symphyse pubienne et le sol ou au moyen d'une toise horizontale les jambes étendues) se modifie de 1,7 à la naissance à 1,4 à 2 ans et à 1 à l'âge de 10 ans [3].

Croissance au cours de l'adolescence

À l'âge biologique adéquat, comme indiqué par la maturation osseuse, l'inhibition de l'axe hypothalamique-gonadotrophine qui s'exerce au cours de l'enfance commence à s'atténuer, ce qui entraîne une lente augmentation du taux des hormones sexuelles responsables de l'adolescence. Les filles débutent leur adolescence, signalée par le bourgeonnement mammaire, en moyenne six mois avant les garçons, chez lesquels le signal est une augmentation du volume des testicules, mais la poussée de croissance de l'adolescence est plus précoce de deux ans chez les filles. La poussée de croissance de l'adolescence est donc plus précoce lors de la maturation des filles et plus tardive lors de celle des garçons. Cette chronologie, qui donne aux garçons une plus longue période de croissance lente, explique partiellement la plus grande taille des sujets de sexe masculin à l'âge

adulte, avec les effets de la testostérone sur la croissance. La poussée de croissance pubertaire explique plus de 20% de la stature et 50% du capital osseux de l'adulte. La croissance est terminée quand la soudure des épiphyses se produit sous l'influence des œstrogènes sécrétés par les ovaires ou convertis par aromatisation à partir de la testostérone chez les garçons. En sus de ceux des hormones sexuelles, les taux d'insuline, de GH et d'IGF-I augmentent fortement, ce qui contribue à la croissance au cours de l'adolescence, et, avec une fonction thyroïdienne normale, est essentiel pour la poussée de croissance de l'adolescence [7].

Facteurs environnementaux et croissance

Au cours des 150 ans précédant le milieu du 20^{ème} siècle, la vitesse de la maturation des adultes et de l'acquisition de leur corpulence a suivi une tendance séculaire dans les pays occidentaux pour lesquels des données de ce type sont disponibles. Voici un siècle et demi, les sujets de sexe masculin n'atteignaient pas leur taille adulte avant l'âge de 23 ans en moyenne contre 17 ans de nos jours, et l'âge de la ménarche a diminué de 17 à 12,5 ans. L'explication la plus évidente de ce phénomène est l'amélioration de la nutrition et la diminution de la fréquence et de la durée des maladies infantiles, avec des effets bénéfiques sur l'axe GH-IGF-I. Cette tendance séculaire paraît avoir atteint un plateau au cours des 50 dernières années [3]. Dans une grande partie du monde, la sous-nutrition demeure la cause la plus fréquente de petite taille. Une surnutrition avec obésité accroît le taux de croissance, accélère la maturation squelettique et peut avancer la survenue de la puberté chez les filles mais n'est pas typiquement associée à un effet sur la taille à l'âge adulte, contrairement à une malnutrition prolongée ou à une maladie chronique au cours de l'enfance [7].

Il faut noter que les différences de croissance entre les enfants d'âge préscolaire sont plus influencées par des facteurs socioéconomiques que par des facteurs ethniques ou génétiques [8]. Ces différences de corpulence entre des groupes ethniques ou géographiques sont dues à des facteurs environnementaux plutôt que génétiques, comme l'ont démontré des observations indiquant que les garçons âgés de sept ans appartenant aux classes socioéconomiques supérieures de huit pays différents avaient des tailles très similaires correspondant au 50^{ème} percentile aux États-Unis [9].

Contrôle génétique de la croissance

Selon des estimations, 70 à 90% de la taille d'un adulte sont génétiquement déterminés, les facteurs nutritionnels et socioéconomiques ayant des influences égales. Outre des facteurs génétiques influençant la production d'insuline, d'hormones thyroïdiennes et de stéroïdes et la réponse à ces substances ainsi que l'axe GH-IGF-I (discuté plus bas à «Contrôle

hormonal de la croissance»), un contrôle génétique étendu par l'expression de nombreux gènes agissant sur la plaque de croissance est de plus en plus reconnu.

Des facteurs de croissance des fibroblastes (FGF) interagissent avec divers récepteurs des FGF afin de réguler la croissance et le développement de l'os enchondral ainsi que la croissance longitudinale et la fusion des os longs. Le gène du récepteur 2 du FGF (FGFR2) est exprimé par les tout premiers chondrocytes et induit l'expression d'un facteur de transcription (SOX9) nécessaire à la différenciation des chondrocytes et au développement de l'appareil génital masculin. Le FGFR3 stimule la prolifération de cellules immatures et limite la division des chondrocytes en prolifération. Une mutation avec gain de fonction de FGFR3 est associée à une achondroplasie [7]. Les chondrocytes préhypertrophiques produisent une protéine appelée Indian hedgehog (hérisson indien) qui coordonne la prolifération et la différenciation des chondrocytes et des ostéoblastes ainsi que le processus de formation osseuse. Cette protéine est autorégulée par son contrôle de la protéine apparentée à l'hormone parathyroïdienne, dont des mutations avec gain ou perte de fonction résultent en des chondrodysplasies spécifiques avec sidération de la croissance.

Le gène SHOX est situé dans la région pseudo-autosomique des bras courts des chromosomes X et Y et ne subit pas d'inactivation chez les femmes en bonne santé. La petite taille des femmes chez lesquelles la région pseudo-autosomique d'un chromosome X est absente (syndrome de Turner) est imputée à la nécessité des deux allèles. Des mutations avec perte de fonction d'un allèle de SHOX ou sa délétion isolée ont été décrites chez des enfants dont la petite taille n'était pas autrement explicable et dans la dyschondroostéose de Leri-Weill. La perte des deux allèles entraîne une autre forme de malformation osseuse, la dysplasie mésomélisque de Langer. En revanche, un nombre excessif d'allèles SHOX chez une fille présentant un syndrome du triple X cause une très grande taille et peut expliquer la grande taille d'autres sujets présentant un syndrome de l'X ou de l'Y multiple. Un accroissement de la taille a également été associé à des variants du récepteur de la mélanocortine-4 et de la catécholamine o-méthyltransférase affectant le métabolisme des œstrogènes. L'inhibiteur des signaux de cytokines (SOCS2) inhibe les signaux de la GH en se liant de façon compétitive au récepteur de cette hormone et, la croissance des souris chez lesquelles ce gène a été invalidé (technique knock out) est excessive. Une surexpression peut également aboutir à une croissance excessive, suggérant le type de double effet qui commence à être reconnu pour divers produits géniques [7].

Un régulateur récemment reconnu de la croissance squelettique est le peptide natriurétique de type C (CNP). Une homozygotie pour la mutation du récepteur B du CNP résultant en une perte de fonction est la cause de la dysplasie squelettique dite de type Maroteaux-Lamy (dysplasie acromésomélisque). Une étude a montré que les porteurs hétérozygotes de la mutation étaient significativement plus petits que les non-porteurs,

et, selon une estimation, environ 3% des enfants de petite stature pour une raison inconnue pourraient être hétérozygotes pour cette mutation [10].

Contrôle hormonal de la croissance

Comme mentionné plus haut, l'insuline, les hormones thyroïdiennes et les stéroïdes sexuels sont d'importants composants à divers stades de la croissance. Une absence d'insuline in utero entraîne un retard sévère de croissance dans le lèprechaunisme. L'hormone thyroïdienne, comme noté plus haut, n'influence pas la croissance intra-utérine, mais est essentielle par la suite pour la différenciation et la prolifération des chondrocytes et l'aptitude de ces cellules à répondre à des facteurs de croissance. Plusieurs anomalies congénitales ou génétiques affectent l'embryogenèse et la migration de la glande thyroïde, la production d'hormone stimulant la thyroïde (TSH), le récepteur de celle-ci, la production d'hormones thyroïdiennes et la conversion en triiodothyronine active. De plus, une hypothyroïdie acquise due à une thyroïdite auto-immune peut interrompre totalement la croissance d'un enfant. Les effets des stéroïdes sexuels sur la maturation osseuse s'exercent par l'intermédiaire du récepteur des œstrogènes. Des mutations de ce récepteur ou de l'aromatase qui contrôle la conversion de la testostérone en œstrogène sont responsables d'une croissance osseuse prolongée.

La fin de ce chapitre est consacrée à l'embryologie, à l'anatomie fonctionnelle, aux aspects génétiques et à la biochimie de la voie GH-IGF-I. Des perturbations en un point quelconque de cette voie, qui précède le récepteur IGF-I, entraînent un déficit en IGF-I et peuvent être congénitales ou acquises. Un déficit congénital en GH est associé à des malformations structurelles du système nerveux central, de l'hypothalamus ou de l'hypophyse. Un déficit en IGF-I ou une résistance à ce dernier peuvent provenir d'anomalies génétiques affectant des facteurs critiques pour le développement embryologique de l'hypophyse ou pour la cascade allant de la stimulation hypothalamique de la libération de la GH à l'achèvement des effets de l'IGF sur la croissance. Les anomalies acquises de l'axe GH/IGF vont d'une lésion de la région hypophysaire hypothalamique et d'un traumatisme, de tumeurs, d'une infection, d'une maladie auto-immune ou d'une irradiation à des affections chroniques très diverses caractérisées par un catabolisme.

Embryologie de l'hypophyse

Chez l'embryon, la différenciation hypophysaire survient en réponse à une orchestration de facteurs de transcription apparaissant et disparaissant selon une séquence précise. À trois semaines de gestation, le stomodeum ectodermique de l'embryon forme une excroissance antérieure à la membrane buccopharyngée. Cette excroissance est la poche de Rathke, qui se sépare habituellement de la cavité buccale et donne naissance à l'adénohypophyse (lobe antérieur de l'hypophyse).

Une évagination du diencephale donne alors naissance à la neurohypophyse. Dans de rares cas, l'origine buccale de l'hypophyse est responsable d'une adénohypophyse pharyngée fonctionnelle [11]. Une sécrétion d'hormones hypophysaires peut être détectée dès la 12^{ème} semaine chez le fœtus, et certaines de ces hormones sont présentes dans l'hypophyse vers la 8^{ème} semaine de gestation [12].

La différenciation de l'ébauche de l'hypophyse nécessite l'expression d'une cascade de facteurs dans des relations temporelles et spatiales critiques. Il s'agit notamment de facteurs de signallement extracellulaire provenant du diencephale adjacent et qui déclenchent le développement de l'hypophyse antérieure à partir de l'ectoderme buccal, et de facteurs de transcription qui contrôlent la différenciation et la spécification des cellules hypophysaires. Des mutations responsables d'anomalies congénitales affectant la synthèse de la GH et d'autres hormones hypophysaires ont été observées pour plusieurs facteurs de transcription à homéodomaine régissant le développement embryologique de l'hypophyse antérieure [13]. Le tableau 1 résume les mutations humaines induisant un déficit en GH uniquement ou en plusieurs hormones hypophysaires et les caractéristiques associées.

Le gène HESX1 (gène d'homéobox exprimé dans les cellules souches embryonnaires) joue un rôle important pour le développement du nerf optique et de l'hypophyse antérieure. HESX1 inhibe des effets géniques médiés par PROP1 et intervient dans le développement du prosencéphale [14]. HESX1 a été également appelé Rpx ou gène d'homéobox de la poche de Rathke. Certaines mutations décrites expliquent un petit sous-ensemble des cas de dysplasie septo-optique avec déficits variables en GH et en d'autres hormones hypophysaires [15].

PITX2 est un gène d'homéobox à type de paire exprimé dans l'hypophyse fœtale et la glande adulte et considéré comme requis pour le développement de l'hypophyse peu après la formation de la poche de Rathke. Au moins huit mutations de PITX2 sont responsables d'un syndrome de Rieger, qui comporte des anomalies de la chambre antérieure de l'œil, une hypoplasie dentaire, un omphalocèle et un retard mental, mais l'association de déficits en hormones hypophysaires n'est pas certaine [16].

LHX3 s'accumule dans la poche de Rathke et l'ébauche de l'hypophyse, et semble intervenir dans l'établissement et l'entretien des types cellulaires différenciés [17]. Des mutations de ce facteur de transcription entraînent un déficit en la totalité des hormones hypophysaires, à l'exception de l'adrénocorticotrophine, et en une rigidité du rachis cervical indiquant une fonction extrahypophysaire dans certaines familles [18]. LHX3 et LHX4 appartiennent à la famille LIM de gènes d'homéobox précocement exprimés dans la poche de Rathke et dont l'expression persiste à l'âge adulte, ce qui a suggéré une fonction d'entretien pour les cellules de l'hypophyse antérieure. Des mutations de LHX3 ont été identifiées chez quatre patients de deux familles non apparentées, avec un phénotype hormonal similaire à celui du déficit en PROP1, dont une importante hy-

Tableau 1. Mutations résultant en un déficit isolé en hormone de croissance (DIGH) ou en un déficit en plusieurs hormones hypophysaires (DPHH)

Gène	Déficit hormonal	Anatomie hypophysaire	Autres anomalies	Transmission
HESX1	DIGH à DPHH	Hypoplasie HA, HP ectopique, infundibulum absent	Dysplasie septo-optique; absence du corps calleux	Récessive, dominante
LHX3	GH, TSH, LH, FSH, PRL	HA petite, normale ou augmentée de volume	Cou court et rotation limitée du rachis cervical dans certaines familles	Récessive
LHX4	GH, TSH, ACTH	HA petite, HP ectopique	Anomalies cérébelleuses	Dominante
SOX3	DIGH à DPHH	Hypoplasie HA, HP ectopique, infundibulum absent	Retard mental	Liée à l’X
GLI2	DPHH	Hypoplasie HA	Holoprosencéphalie; anomalies multiples de la ligne médiane	Dominante
PITX2	Inconnu chez l’homme	(Hypoplasie et DPHH chez la souris)	Syndrome de Rieger (voir texte)	Dominante
PROP1	GH, PRL, TSH, LH, FSH, $\pm$ ACTH	HA petite, normale ou augmentée de volume	–	Récessive
PIT1 (POU1F1)	GH, PRL, TSH	HA normale ou hypoplasique	–	Récessive, dominante
Récepteur de la GHRH	DIGH	HA hypoplasique	Petites dimensions de la tête dans une population	Récessive
GH1	DIGH; certaines mutations avec DPHH	HA normale ou hypoplasique	La plupart des DIGH-IA présentent des anticorps sous traitement par GH; agamaglobulinémie chez certains DIGH III	Récessive, dominante, liée à l’X

AP = Hypophyse antérieure; PP = hypophyse postérieure.

perplasie de l’hypophyse chez un patient (voir plus bas) [18]. Une seule mutation de LHX4 a été décrite [19].

La voie de signalisation Sonic hedgehog, médiée par trois gènes GLI, a été identifiée dans divers tissus et a été impliquée dans des troubles complexes du développement hypophysaire. Des mutations de GLI2 sont associées à une holoprosencéphalie [20]. La pénétrance est variable, et tous les patients atteints présentent une dysfonction hypophysaire.

L’hypopituitarisme lié à l’X résulte d’une duplication de Xq26–27, région incluant le gène SOX3, pour laquelle une expansion de la polyalanine a été décrite dans un arbre familial de sujets présentant un retard mental et un déficit en GH liés à l’X. Des mutations responsables d’une quantité excessive ou insuffisante de SOX3 sont associées à une hypoplasie infundibulaire et à un hypopituitarisme variable [24].

PROP1 (PROphet of Pit1) réprime l’expression d’HESX1 et est nécessaire pour la détermination initiale des lignées cellulaires hypophysaires, en particulier des lignées gonadotropes et de Pit1. Au moins 10 mutations récessives de PROP1 ont été décrites. Elles entraînent des déficits en GH, prolactine (PRL), hormone stimulant la thyroïde (TSH), gonadotrophine et,

dans certaines familles ou avec le vieillissement du patient, en hormone adrénocorticotrope (ACTH) [25, 26]. Des mutations du gène de PROP1 peuvent se traduire par une hyperplasie hypophysaire originaire du lobe intermédiaire [27, 28]. Onze mutations récessives et quatre mutations dominantes du gène de Pit1 ont été décrites (elles sont actuellement appelées POU1F1) et sont responsables d’un déficit en GH, PRL et TSH [13, 25]. Les anomalies du gène POU1F1 sont associées à une hypoplasie hypophysaire variable [29].

Le développement de l’axe somatotrope dépend également de l’hormone hypothalamique libérant la GH (GHRH). Une mutation du gène codant pour le récepteur de la GHRH entraîne un déficit sévère en GH [30–32].

Anatomie fonctionnelle de l’antéhypophyse (adénohypophyse)

L’adénohypophyse reçoit des signaux hormonaux modulateurs provenant de l’hypothalamus. Ils sont transmis à partir des axones du noyau ventromédian et du noyau infundibulaire, qui se terminent dans le système porte hypophysaire. Ces signaux entraînent la production de corticotropine

(ACTH) vers la 8^{ème} semaine de la gestation, de thyrotropine (TSH) vers la 15^{ème}, de somatotropine (GH) vers la 10–11^{ème}, de PRL vers la 12^{ème} et des gonadotropes hormone lutéinisante (LH) et hormone folliculo-stimulante (FSH) vers la 11^{ème}. Il existe au moins trois populations cellulaires distinctes productrices d'hormones. Elles sont classées en fonction de caractéristiques de coloration [12]. Cinquante pour cent de ces cellules sont chromophobes, 40% sont acidophiles et 10% sont basophiles. Les cellules acidophiles sécrètent la GH et la PRL. Les cellules basophiles sécrètent la TSH, la LH, la FSH et l'ACTH. Certaines cellules basophiles sont positives à la réaction de l'acide périodique-Schiff (PAS). Ces cellules sécrètent les glycoprotéines LH, FSH et TSH. Il est établi que les cellules chromophobes produisent de l'ACTH dans l'hypophyse de rat, mais leur rôle dans l'hypophyse humaine demeure mal élucidé.

Les hormones de l'hypophyse antérieure entrent dans le système veineux porte qui se draine dans le sinus caverneux, passent dans la circulation générale et exercent enfin une influence à longue distance sur leurs organes cibles respectifs. La TSH favorise la croissance de la thyroïde et la production de thyroxine. La LH et la FSH stimulent la maturation gonadique et le cycle hormonal. La GH exerce des effets indirects sur la croissance par l'élaboration d'IGF-I dans le foie et les épiphyse, des effets directs de croissance sur la prolifération des chondrocytes et des effets métaboliques directs, principalement dans les tissus adipeux.

La riche irrigation sanguine de l'hypophyse est sujette à des interruptions au cours de périodes de stress hypotensif et d'hypoxie sévères, ce qui se traduit par le syndrome d'hypopituitarisme de Sheehan, classiquement décrit après une hypotension intrapartum, mais possible lors de toute crise hypovolémique ou épisode d'augmentation de la pression intracrânienne, comme dans le cas de l'hypopituitarisme consécutif à la récupération d'un œdème cérébral compliquant une acidocétose diabétique [33]. Les carotides internes alimentent les branches vasculaires qui irriguent l'hypophyse. Les vaisseaux portes hypophysaires, qui proviennent de lits capillaires situés dans l'éminence médiane et la tige infundibulaire, irriguent l'adénohypophyse [34].

Biochimie et physiologie de l'axe GH/IGF-I/protéines liant l'IGF

Hormone de croissance

La GH humaine est une protéine monocaténaire de 191 acides aminés et de 22 kDa contenant deux liaisons disulfures intramoléculaires [35]. La libération de GH à partir des cellules somatotropes de l'hypophyse antérieure est contrôlée par l'équilibre entre l'hormone stimulante libérant la GH (GHRH) et la somatostatine inhibitrice qui provient de l'hypothalamus. Cet équilibre est régulé par des influences neurologiques, métaboliques et hormonales. De nombreux neurotransmetteurs et neuropeptides interviennent, dont la vasopressine, l'hormone libérant la corticotropine, l'hormone libérant la thyrotro-

pine, le neuropeptide Y, la dopamine, la sérotonine, l'histamine, la noradrénaline et l'acétylcholine, qui répondent à diverses circonstances affectant la sécrétion de la GH, par exemple le sommeil, l'état nutritionnel, le stress et l'exercice physique. D'autres hormones, dont les glucocorticoïdes, les stéroïdes sexuels et la thyroxine, influencent également la sécrétion de la GH. Ces diverses influences sont importantes pour l'évaluation de la sécrétion de GH, qui peut être anormale malgré une fonction normale des cellules somatotropes. La GHRH agit sur ses récepteurs spécifiques afin de stimuler la libération de GH. En plus des anomalies du récepteur de la GHRH mentionnées plus haut, quatre troubles autosomiques récessifs, une mutation autosomique dominante et une forme de déficit isolée en GH lié à l'X ont été décrites. Chez la plupart des enfants présentant une mutation du gène GH1, résultant en l'absence totale de GH, la GH humaine recombinante injectée est considérée comme une protéine étrangère, et une résistance à ce traitement apparaît en quelques mois en raison de l'émergence d'anticorps inactivants.

Divers hexapeptides synthétiques, appelés peptides libérant la GH (GHRP), ont été développés et agissent sur d'autres récepteurs afin de stimuler la libération de GH [36, 37]. Le ligand naturel du récepteur des GHRP, la ghréline, a été isolé et cloné [38]. La ghréline est particulière parmi les peptides de mammifères, car son activation nécessite une modification post-translationnelle. Cette modification se compose de l'ajout d'un groupement octanyle à la chaîne rectiligne qui confère une propriété hydrophobe à son extrémité N terminale, ce qui permet le passage de la molécule dans le cerveau. Comme les GHRP synthétiques, la ghréline se lie avec une affinité et une spécificité élevées à un récepteur distinct couplé à une protéine G [39]. Contrairement à la GHRH, la ghréline est principalement synthétisée dans le fundus gastrique [38], ainsi que dans l'hypothalamus, le cœur, les poumons et le tissu adipeux, et son récepteur est plus largement disséminé que celui de la GHRH [40]. La ghréline exerce des effets métaboliques étendus en plus de l'induction de la libération de GHRH et de son action synergique avec celle-ci dans la stimulation de la libération de GH par l'intermédiaire du résidu sérine 3 de la ghréline. La ghréline accroît la production de prolactine, d'ACTH, de cortisol et d'aldostérone, et augmente la consommation alimentaire et le gain de poids [41].

Près de 75% de la GH circulante sont sous la forme de 22 kDa. Un épissage alternatif du codon 2 résulte en une délétion de 11 acides aminés et en la formation d'un fragment de 20 kDa représentant 5–10% de la GH sécrétée. D'autres formes circulantes sont les GH désaminée, N-acétylée et oligomérique. Près de 50% de la GH circulent à l'état libre, le restant étant principalement lié à la protéine liant la GH (GHBP). Les sites de liaison utilisés pour le dosage radio-immunologique de la GH ne sont pas affectés par la GHBP et, de ce fait, cette méthode mesure la GH tant liée que non liée [42].

Récepteur de la GHBP et de la GH

Une GHBP d'affinité élevée a été identifiée dans du sérum de lapin et d'homme au milieu des années 1980 [43], et des publications distinctes parues en 1987 ont indiqué que cette protéine était absente du sérum de patients présentant une résistance à la GH [44, 45] qui avaient été identifiés par une concentration circulante élevée de GH avec un phénotype de déficit sévère en GH. Des travaux montrant que la GHBP circulante présente dans le sérum de lapin correspondait à la GHBP cytosolique ont été suivis de la purification, du clonage et du séquençage de GHBP humaine [46]. La GHBP humaine s'est avérée structuellement identique au domaine extracellulaire liant l'hormone du récepteur membranaire de la GH (GHR). La totalité du gène humain du GHR, présent sur le chromosome 5, a été totalement caractérisé par la suite [47]. Le GHR a été le premier cloné d'une famille de récepteurs incluant celui de la PRL et ceux, nombreux, de cytokines. Des membres de cette famille partagent des similitudes en termes de ligands et de structure; il est notamment nécessaire que le ligand se lie à au moins deux récepteurs ou sous-unités de récepteurs et interagisse avec des protéines transmettrices de signaux afin d'activer des tyrosines kinases [48].

Chez l'homme, la GHBP est le produit protéolytique du domaine extracellulaire de la GHR. Cette caractéristique permet le dosage de la GHBP circulante à titre de mesure de la GHR cellulaire liée, qui est habituellement corrélée à la fonction de cette hormone. La molécule de GH se lie au GHR de la surface cellulaire, qui se dimérise avec un autre GHR afin qu'une seule molécule de GH soit enveloppée par deux molécules de GHR [49]. Le récepteur intact est dépourvu d'activité tyrosine kinase, mais est étroitement associé à JAK2, un membre de la famille des kinases Janus. JAK2 est activé par la liaison de la GH au GHR sous forme dimérique, ce qui induit son autophosphorylation et une cascade de phosphorylations de protéines cellulaires. Des transmetteurs de signaux et activateurs de transcription (STAT), qui couplent la liaison du ligand à l'activation de l'expression de gènes, et des protéines kinases activées par des mitogènes appartiennent à cette cascade. D'autres protéines effectrices ont été également examinées dans divers systèmes. Il s'agit d'un mécanisme typique de la famille des récepteurs de la GH, de la PRL et des cytokines [48, 50]. STAT5b paraît être la plus importante protéine cellulaire activée dans la voie GH-GHR de transmission de signaux chez l'homme. Cinq mutations homozygotes distinctes ont été décrites chez six patients de six familles et ont entraîné un retard sévère de croissance et un déficit immunitaire variable, indiquant l'importance de STAT5b dans la fonction des cytokines ainsi que son rôle dans la voie de transmission GH-GHR [51].

Chez l'homme, le GHR est également synthétisé sous une forme tronquée (GHRtr) dépourvue de la plus grande partie du domaine intracellulaire. La quantité de ce GHRtr est faible par rapport à celle du GHR de longueur complète, mais la libération de GHBP à partir de cette isoforme est plus élevée [52]. Certaines des modifications de la composition corporelle

survenant lors d'un traitement d'un déficit en GH par l'hormone de croissance peuvent être liées à un changement de l'expression relative de GHR et GHRtr [53].

Plus de 50 mutations de GHR ont été décrites chez les 250 patients (environ) connus présentant une insensibilité à la GH et sont responsables d'un tableau clinique identique à celui d'un déficit sévère en GH, mais avec des concentrations sériques élevées de GH [2, 51]. Un article sur la caractérisation du gène de GHR a décrit pour la première fois une anomalie génétique du GHR (délétion des exons 3, 5 et 6) [47]. Les données démontrant que la délétion de l'exon 3 représentait un variant alternativement épissé sans signification fonctionnelle a résolu la difficulté à expliquer la délétion d'exons non consécutifs. En contraste avec le variant alternativement épissé sans exon 3, la première mutation de cet exon a été décrite chez un patient typique présentant un déficit en GHR avec hétérozygotie pour une mutation non-sens de l'exon 4, et des études de familles ont indiqué que l'hétérozygotie pour le mutant de l'exon 3 n'avait aucun effet. Cette étude a également suscité des questions quant à l'origine et la fonction du variant avec délétion de l'exon 3. Plus récemment, cette isoforme, présente à l'état homozygote ou hétérozygote, s'est avérée associée à une accélération 1,7 à 2 fois plus élevée de la croissance lors d'un traitement par GH pendant deux ans chez des enfants de petite taille qui avaient présenté un retard de croissance intra-utérin ou dont la petite taille était d'origine inconnue. En plus de la délétion des exons 5 et 6 initialement décrite, une autre délétion de l'exon 5 l'a été, ainsi que de nombreuses mutations non-sens, faux-sens, par décalage du cadre de lecture ou d'épissage et une mutation intronique unique résultant en l'insertion d'un pseudo-exon. Diverses autres mutations décrites sont des polymorphismes ou ne sont pas survenues à l'état homozygote ou hétérozygote composite [54].

Les mutations ponctuelles, qui entraînent une insensibilité sévère à la GH quand elles sont présentes à l'état homozygote ou hétérozygote composite, sont toutes associées au phénotype typique du déficit sévère en GH. Toutes ces anomalies, sauf quelques-unes, sont responsables d'un taux nul ou extrêmement bas de GHBP. La mutation faux-sens D152H affectant le site de dimérisation est remarquable, car elle permet la production du domaine extracellulaire en quantité normale mais s'oppose à la dimérisation à la surface cellulaire, qui est nécessaire à la transmission des signaux et à la production d'IGF-I. Deux anomalies proches de [G223G] ou située dans [R274T], le domaine transmembranaire, se traduisent par des taux extrêmement élevés de GHBP. Ces anomalies interfèrent avec l'épissage normal de l'exon 8, qui code pour le domaine transmembranaire, l'ARNm du GHR mature étant traduit en une protéine tronquée qui conserve l'activité de liaison de la GH mais ne peut s'ancrer à la surface cellulaire.

Comme précédemment mentionné, toutes ces anomalies à l'état homozygote ou hétérozygote composite, qu'elles atteignent le domaine extracellulaire ou transmembranaire, ou qu'elles soient associées à un taux de GHBP très bas ou non me-

surable, entraînent un phénotype typique de déficit sévère en GH. En revanche, la mutation intronique présente à l'état hétérozygote chez une mère et sa fille présentant un retard de croissance relativement discret (score d'écart type, SDS, pour la taille de -3,6 dans les deux cas) et responsable d'un effet dominant négatif sur la formation de GHR, n'a pas été associée à d'autres caractéristiques phénotypiques du déficit en GH. Cette mutation d'épissage précédant l'exon 9 produit un domaine extrêmement atténué et quasiment absent. Des fratries japonaises et leurs mères ont présenté une mutation ponctuelle hétérozygote similaire du site d'épissage donneur dans l'intron 9 qui a également entraîné un retard de croissance peu sévère comparativement à celui dû au déficit en récepteur de la GH (DGHR), mais avec des caractéristiques phénotypiques certaines, bien que discrètes, de déficit en GH. Les taux de GHBP déterminés selon un dosage de liaison de la GH radiomarquée se sont situés à la limite supérieure de la normale chez des patients caucasiens, et ont été de deux fois cette limite chez des patients japonais, selon une mesure par dosage immunologique avec ligand. Ces mutants hétérozygotes du GHR transfectés dans des lignées cellulaires permanentes ont présenté une affinité pour la GH plus élevée que celle du GHR de type sauvage et de longueur complète, avec une production de GHBP fortement accrue. Après une cotransfection avec un GHR de longueur totale, la surexpression du GHR mutant et l'inhibition de la phosphorylation de la tyrosine et de l'activation de la transcription induites par la GH ont entraîné un effet dominant négatif. Cet effet dominant négatif a été également démontré *in vitro* avec des isoformes tronquées d'origine naturelle [54].

Une nouvelle mutation ponctuelle intronique a été découverte dans une famille hautement consanguine comportant deux paires de cousins affectés, avec insensibilité GHBP-positive à la GH et très petite stature, mais sans le faciès caractéristique d'un déficit sévère en GH ou d'une insensibilité à la GH. Cette mutation a entraîné une insertion de 108 paires de bases d'un pseudo-exon entre les exons 6 et 7, laissant prévoir une séquence insérée de 36 résidus d'acides aminés. Il s'agit d'une région jouant un rôle capital dans la dimérisation du récepteur.

Sur environ 250 cas décrits de déficit typique en GHR, les patients étaient principalement originaires du Moyen-Orient, du pourtour Méditerranéen et de l'Asie du Sud. Près de 50% étaient des Juifs orientaux, comme décrit dans la publication originale, ou des descendants connus de Juifs ibériques qui s'étaient convertis au catholicisme lors de l'inquisition espagnole. Ces derniers constituaient la cohorte la plus importante ($n > 70$) et le seul groupe génétiquement homogène, tous les sujets sauf un présentant une mutation de site d'épissage E180, qui a été également décelée chez un patient Israélien d'origine marocaine, et, récemment, chez plusieurs enfants atteints de quatre familles non précédemment connues comme apparentées et originaires du nord-est du Brésil [55]. La plupart des autres anomalies ont paru hautement spécifiques de la famille, la mutation R43X étant observée chez un seul patient Équato-

rien, deux autres mutations non-sens (C38X, R217X) et la mutation d'épissage de l'intron 4 étant les seules décrites à ce jour apparues dans des populations disparates, dans des contextes génétiques différents, indiquant des points chauds mutationnels [54].

Facteur de croissance I de type insulinaire (IGF-I)

La plus grande partie de l'effet sur la croissance qui donne son nom à la GH est en fait due à la production d'IGF-I [56, 57]. L'IGF-I est un peptide basique monocaténaire de 70 résidus et l'IGF-II un peptide légèrement acide de 67 résidus. Leur structure est similaire à celle de la proinsuline, avec des chaînes A et B connectées par des liaisons disulfures et un C-peptide connecteur, mais, contrairement au traitement post-traductionnel de l'insuline, il n'existe aucun clivage du C-peptide. Les deux IGF partagent environ les deux tiers de leurs positions d'acides aminés possibles et sont homologues à 50% à l'insuline [58, 59]. Le C-peptide connecteur a une longueur de 12 acides aminés dans la molécule d'IGF-I et de 8 acides aminés dans l'IGF-II, et ne présente aucune homologie avec la région comparable de la molécule de proinsuline. Les IGF diffèrent également de la proinsuline par la présence d'extensions carboxy-terminales. Ces similitudes et différences avec l'insuline expliquent l'aptitude des IGF à se lier au récepteur de celle-ci et l'aptitude de l'insuline à se lier au récepteur de type 1 des IGF ainsi que la spécificité de la liaison des IGF à leurs protéines de liaison (IGFBP).

Protéines de liaison aux IGF

L'IGF-I hépatique circule sous forme presque totalement liée aux IGFBP, moins de 1% étant sous forme libre. Les IGFBP constituent une famille de six protéines structurellement apparentées dotées d'une affinité élevée de liaison aux IGF. Au moins quatre autres protéines apparentées de moindre affinité pour les peptides IGF ont été identifiées et appelées protéines apparentées aux IGFBP [60]. La principale protéine de liaison, l'IGFBP-3, lie environ 90% de l'IGF-I circulant dans un volumineux (150–200 kDa) complexe ternaire se composant de l'IGFBP-3, d'une sous-unité labile acide (ALS) et de la molécule d'IGF. L'ALS et l'IGFBP-3 sont produits dans le foie sous l'effet direct de la GH. L'ALS stabilise le complexe IGF-IGFBP3, réduit le passage de l'IGF-I dans le compartiment extravasculaire et prolonge sa demi-vie [61]. Le restant de l'IGF lié l'est dans un complexe de 50 kDa, avec essentiellement l'IGFBP-1 et l'IGFBP-2. Les concentrations de l'IGFBP-1 sont contrôlées par l'état nutritionnel tel que traduit par l'insulinémie et sont les plus élevées à jeun, en état d'hypoinsulinémie. La concentration circulante de l'IGFBP-2 est moins fluctuante et est partiellement contrôlée par l'IGF-I. Elle augmente en cas de déficit en IGF-I dû à une insensibilité à la GH, mais s'accroît davantage lors d'un traitement par l'IGF-I chez ces patients [62].

Les IGFBP modulent l'action de l'IGF en contrôlant le stockage et la libération de l'IGF-I dans la circulation et en in-

fluénçant sa liaison à son récepteur, facilitent le stockage des IGF dans des matrices indépendantes et exercent des actions indépendantes. Les IGFBP-1, -2, -4 et -6 inhibent l'action de l'IGF en s'opposant à la liaison de l'IGF-I à son récepteur spécifique. La liaison de l'IGFBP-3 aux surfaces cellulaires paraît diminuer son affinité, délivrant efficacement l'IGF-I au récepteur de type 1 de l'IGF. L'IGFBP-5 potentialise les effets de l'IGF-I dans diverses cellules. Sa liaison à des protéines de la matrice extracellulaire permet la fixation des IGF et accroît la liaison à l'hydroxyapatite. Les IGF ainsi stockés dans les tissus mous peuvent accélérer la cicatrisation des plaies. Des mécanismes indépendants des IGF des effets prolifératifs d'IGFBP-1 et IGFBP-3 ont été démontrés *in vitro* et une localisation nucléaire de l'IGFBP-3 a été décrite. En sus de la phosphorylation des IGFBP et de l'association à la surface cellulaire déterminant l'influence de ces protéines, une activité protéase spécifique agissant particulièrement sur IGFBP-3 joue également un rôle important dans l'action des IGF dans leurs tissus cibles. L'activité protéolytique peut altérer l'affinité de la protéine de liaison à l'IGF-I, ce qui se traduit par la libération d'IGF-I pour liaison à son récepteur [63].

Récepteurs des IGF

La liaison des IGF fait intervenir trois types de récepteurs, le récepteur structurellement homologue à celui de l'insuline, le récepteur de type 1 des IGF et le récepteur distinct de type 2 de l'IGF-II/mannose-6-phosphate. Des variants épissés et des formes atypiques apparaissent, mais ne semblent pas avoir de signification physiologique. Des récepteurs hybrides insuline/IGF-I sont cependant ubiquitaires et pourraient être les récepteurs les plus importants de l'IGF-I dans certains tissus [63].

Le récepteur de type 1 de l'IGF-I et le récepteur de l'insuline sont des hétérotétramères se composant de deux sous-unités α contenant les sites de liaison et de deux sous-unités β contenant un domaine transmembranaire, un site de liaison de l'adénosine triphosphate et un domaine comprenant le système de transmission de signaux [63]. Le récepteur de l'IGF-I est à même de lier l'IGF-I et l'IGF-II avec une affinité élevée, mais son affinité pour l'insuline est environ 100 fois moindre. Le récepteur de l'insuline a une faible affinité pour l'IGF-I, mais ce dernier est cependant présent dans la circulation à des concentrations molaires 1000 fois plus élevées que celles de l'insuline. De ce fait, un effet insulinaire de l'IGF-I, même faible, pourrait être plus important que celui de l'insuline elle-même sans l'action des IGFBP qui contrôlent la disponibilité et l'activité de ce facteur. De fait, une perfusion intraveineuse d'IGF-I recombinant humain peut induire une hypoglycémie, particulièrement en présence d'un déficit en IGFBP-3 [62]. La raison pour laquelle l'IGF-II et le mannose-6-phosphate partagent le même récepteur est inconnue. Ce récepteur diffère du récepteur de type 1 en liant uniquement l'IGF-II avec une affinité élevée et l'IGF-I avec une affinité faible et en ne liant absolument pas l'insuline [63].

Tableau 2. Effets métaboliques de la GH et de l'IGF-I

	GH	IGF-I
Sécrétion de GH	–	Diminution
Production d'IGF-I	Augmentation	–
IGFBP-1	Diminution	Diminution
IGFBP-2	Diminution	Augmentation
IGFBP-3	Augmentation	Pas d'effet
Insulinosécrétion	Augmentation	Diminution
Sensibilité	Diminution	Augmentation
Néoglycogénèse hépatique	Augmentation	Diminution
Captage musculaire du glucose	Diminution	Augmentation
Lipolyse	Augmentation	Pas d'effet
Bilan azoté	Augmentation	Augmentation
Protéosynthèse	Augmentation	Augmentation

Rôle de l'axe GH/IGF-I dans la croissance

L'effet de la GH sur la croissance a au moins trois composantes, dont les contributions relatives font l'objet d'études permanentes. Les mieux connues de ces composantes sont l'IGF-I, l'IGFBP-3 et l'ALS, car ces substances sont synthétisées par le foie et sécrétées dans la circulation, ce qui permet leur mesure sous forme de concentrations circulantes. Les autres effets de la GH ne sont pas directement mesurables, mais déduits de diverses données, dont un grand nombre obtenues chez l'animal et certaines chez l'homme. Ces effets sont une différenciation des préchondrocytes épiphysaires et un accroissement de la production locale (autocrine/paracrine) d'IGF-I, stimulant ainsi l'expansion clonale des chondrocytes en différenciation [2, 56, 57].

L'importance de l'IGF-I dans la croissance intra-utérine normale chez l'homme a été démontrée chez un seul sujet présentant une délétion homozygote partielle du gène de l'IGF-I, chez un sujet présentant une mutation de ce même gène entraînant des concentrations élevées d'IGF-I inefficace et chez deux sujets présentant des mutations du récepteur de l'IGF-I, tous atteints d'un sévère retard de croissance intra-utérin [2]. Les concentrations sériques de l'IGF-I et de l'IGF-II dans le sang du cordon sont en corrélation avec le poids de naissance et sont significativement augmentées chez les nouveau-nés corpulents pour leur âge gestationnel par rapport à ceux de corpulence adéquate pour ce même âge [64]. La synthèse intra-utérine de l'IGF-I ne paraît cependant pas dépendre de la GH, car un retard de croissance intra-utérin est absent ou uniquement minime chez la plupart des patients présentant un déficit sévère et génétiquement déterminé en IGF-I, dû à des anomalies de la GHRH, à un DGHR ou à des mutations du gène de la GH. Le SDS pour la taille diminue cependant rapidement dans ces situations, ce qui démontre le besoin immédiat d'une synthèse d'IGF-I stimulée par la GH pour la croissance postnatale [2]. En l'absence de GH, la vitesse de la croissance est réduite à en-

viron 50% de la normale, mais a parfois été décrite comme normale ou supranormale [65]. Cette croissance apparemment en l'absence de GH a été décrite chez des patients après la résection d'un craniopharyngiome, dans la dysplasie septo-optique, chez des enfants obèses présentant un déficit en GH, chez des nourrissons déficitaires en GH et chez des patients après résection de diverses tumeurs du système nerveux central [66]. Cette vitesse normale ou supranormale de la croissance a été imputée à une hyperinsulinémie, à un accroissement du taux de leptine ou à une hyperprolactinémie. Le taux de PRL n'est cependant pas constamment accru. Une obésité ou un gain rapide de poids est un dénominateur commun fréquent chez ces patients, qui présentent un faible taux de GH en réponse à des tests de stimulation et des taux bas d'IGF-I et d'IGFBP-1, et d'IGFBP-3.

Les effets métaboliques et sur la croissance de la GH et l'IGF-I sont comparés dans le tableau 2. Outre les effets directs d'épargne protéique et sur la synthèse et la libération d'IGF-I par le foie, la GH stimule la production autocrine et paracrine de ce même facteur dans d'autres tissus, essentiellement les os et les muscles. La GH exerce un effet direct sur la différenciation des préchondrocytes en chondrocytes précoces, qui sécrètent l'IGF-I.

Cet IGF-I local stimule l'expansion et la maturation clonales des chondrocytes, ce qui se traduit par la croissance [57]. Selon des estimations, 20% d'une croissance normale (soit 40% d'une croissance stimulée par la GH) est la conséquence de l'effet direct de la GH sur l'os en maturation et la production autocrine/paracrine de l'IGF-I dans ces tissus. Des études du traitement d'enfants présentant un DGHR comparativement à des patients atteints de déficit en GH sont en faveur de cette hypothèse [2]. L'IGF-II est considéré comme un important facteur de croissance in utero, mais son rôle dans la vie intra-utérine est mal élucidé; ses concentrations sériques sont parallèles à celles de l'IGF-I.

La stimulation directe par la GH de la mitose des cellules précurseurs du cartilage de la plaque de la croissance, qui pos-

sèdent des GHR, et la stimulation de la production locale d'IGF-I ont conduit à l'hypothèse selon laquelle l'IGF-I autocrine/paracrine était le principal déterminant de la croissance postnatale dépendant de la GH, et l'IGF-I hépatique ou endocrine agissait principalement comme un régulateur à rétrocontrôle négatif de la sécrétion de GH [57]. Aucune altération de la croissance n'a été décrite lors d'études consécutives chez la souris avec délétion sélective du gène de l'IGF-I hépatique [2]. Une délétion du gène de l'ALS chez la souris et sa mutation chez l'homme ont entraîné de très basses concentrations circulantes d'IGF-I et d'IGFBP-3, mais une réduction de seulement 15% de la croissance chez la souris [61]. Il n'est pas certain qu'un effet quelconque sur la croissance soit apparu chez les deux patients présentant des mutations du gène de l'ALS, dont l'un a atteint une stature de -0,9 SDS et l'autre une taille plus élevée de 0,4 SDS que la moyenne de la taille de ses parents [2].

Conclusion

L'étude de la physiologie de la croissance a progressé depuis les observations auxologiques, les descriptions de syndromes dysmorphiques, de dysfonctionnements hormonaux supposés avec retard de croissance ou, bien moins souvent, avec une croissance excessive, jusqu'à des mesures raisonnablement précises des hormones influençant la croissance, à l'identification de facteurs de croissance beaucoup plus nombreux, à la connaissance du contrôle de la croissance osseuse et à la définition de la base moléculaire des états normaux et anormaux de la croissance. Ces développements n'ont demandé qu'un demi-siècle. Compte tenu du développement rapide des études hormonales et moléculaires, la complexité des facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux et leurs interactions dans le processus de la croissance seront de mieux en mieux connues.

Références

- 1 Jones KL: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, ed 6. Philadelphia, Saunders, 2005.
- 2 Rosenbloom AL: Recombinant human insulin-like growth factor-I (rhIGF-I) and rhIGF-I/rhIGF-binding-protein-3: new growth treatment options? *J Pediatr* 2007; 150:7-11.
- 3 Smith DW: *Growth and Its Disorders*. Philadelphia, Saunders, 1977.
- 4 Lampl M, Veldhuis JD, Johnson ML: Saltation and stasis: a model of human growth. *Science* 1992;258:801-803.
- 5 Smith DW, Truog W, Rogers JE, et al: Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancy. *J Pediatr* 1976;89:225-230.
- 6 Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG, Pollock BH: Growth in growth hormone insensitivity. *Trends Endocrinol Metab* 1994;5:296-303.
- 7 Root AW, Diamond FB Jr: Overgrowth syndromes: evaluation and management of the child with excessive linear growth; in Lifshitz F (ed): *Pediatric Endocrinology*, ed 5. New York, Informa Health Care, 2007, vol 2, pp 163-194.
- 8 Habicht J-P, Martorelli R, Yarbrough C, et al: Height and weight standards for pre-school children. *Lancet* 1974;i:1051-1052.
- 9 Martorelli R: Genetics, environment and growth: Issues in the assessment of nutritional status; in Velazquez A, Bourges H (eds): *Genetic Factors in Nutrition*. New York, Academic Press, 1985.
- 10 Olney RC, Bukulmez H, Bartels CF, et al: Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) are associated with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1229-1232.

- 11 Weber FT, Donnelley WH, Behar RL: Hypopituitarism following extirpation of a pharyngeal pituitary. *Am J Dis Child* 1977;131:525–528.
- 12 Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology*, ed 3. Los Altos, Lange Medical, 1980, pp 410–420.
- 13 Cohen LE: Genetic regulation of the embryology of the pituitary gland and somatotrophs. *Endocrine* 2000;12:99–106.
- 14 Dattani M, Martinez-Barbera J-P, Thomas PQ: Mutations in the homeobox gene HESX1/HESX1 associated with septo optic dysplasia in human and in mouse. *Nat Genet* 1998;19:125–133.
- 15 Cohen RN, Cohen LE, Botero D, et al: Enhanced repression by HESX1 as a cause of hypopituitarism and septooptic dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4832–4839.
- 16 Cohen LE, Radovick S: Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev* 2002;23:431–442.
- 17 Zhadanov AB, Bertuzzi S, Taira M, et al: Expression pattern of the murine LIM class homeobox gene Lhx3 in subsets of neural and neuroendocrine tissues. *Dev Dyn* 1995;202:354–364.
- 18 Netchine I, Sobrier M-L, Krude H, et al: Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 2000;25:182–186.
- 19 Machinis K, Pantel J, Netchine I, et al: Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the LIM homeobox LHX4. *Am J Hum Genet* 2001;69:961–968.
- 20 Roessler EYZ, Mullor JL, Casas E, et al: Loss-of-function mutations in the human GLI2 gene are associated with pituitary anomalies and holoprosencephaly-like features. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:13424–13429.
- 21 Solomon NM, Nouri S, Warne GL, et al: Increased gene dosage at Xq26–q27 is associated with X-linked hypopituitarism. *Genomics* 2002;79:553–559.
- 22 Solomon NM, Ross SA, Morgan T, et al: Array comparative genomic hybridisation analysis of boys with X linked hypopituitarism identifies a 3.9 Mb duplicated critical region at Xq27 containing SOX3. *J Med Genet* 2004;41:669–678.
- 23 Laumonnier F, Ronce N, Hamel BC, et al: Transcription factor SOX3 is involved in X-linked mental retardation with growth hormone deficiency. *Am J Hum Genet* 2002;71:1450–1455.
- 24 Woods KS, Cundall M, Turton J, et al: Over- and underdosage of SOX3 is associated with infundibular hypoplasia and hypopituitarism. *Am J Hum Genet* 2005;76:833–849.
- 25 Bottner A, Keller E, Kratzsch J, et al: PROP1 mutations cause progressive deterioration of anterior function including adrenal insufficiency: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5256–5265.
- 26 Reynaud R, Chadli-Chaieb M, Vallette-Kasic S, et al: A familial form of congenital hypopituitarism due to a PROP1 mutation in a large kindred: phenotypic and in vitro functional studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5779–5786.
- 27 Voutetakis A, Argyropoulou M, Sertedaki A, et al: Pituitary magnetic resonance imaging in fifteen patients with PROP1 gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2200–2206.
- 28 Rosenbloom AL, Selman-Almonte A, Brown MR, et al: Clinical and biochemical phenotype of familial anterior hypopituitarism from mutation of PROP-1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:50–57.
- 29 Turton JP, Reynaud R, Mehta A, et al: Novel mutations within the POU1F1 gene associated with variable combined pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4762–4770.
- 30 Maheshwari HG, Silverman BL, Dupuis J, Baumann G: Phenotypic and genetic analysis of a syndrome caused by an inactivating mutation in the GH releasing hormone receptor: dwarfism of Sindh. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4065–4074.
- 31 Murray RA, Maheshwari HG, Russell EJ, Baumann G: Pituitary hypoplasia in patients with a mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene. *Am J Neuro-radiol* 2000;21:685–689.
- 32 Salvatori R, Fan X, Phillips JA 3rd, et al: Three new mutations in the gene for the growth hormone (GH)-releasing hormone receptor in familial isolated GH deficiency type Ib. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:273–279.
- 33 Keller RJ, Wolfsdorf JI: Isolated growth hormone deficiency after cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1987;316:857–859.
- 34 Netter FH: *The CIBA Collection of Medical Illustrations*. Vol 4: Endocrine System and Selected Metabolic Diseases. Chicago, Donnelley & Sons, 1964, section 1, plate 2.1.
- 35 Lewis UJ, Singh RNP, Tutwiler GH, et al: Human growth hormone: a complex of proteins. *Recent Prog Horm Res* 1980;36:477–508.
- 36 Bowers CY, Momany F, Reynolds GA, Hong A: On the in vitro and in vivo activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone. *Endocrinology* 1984;114:1531–1536.
- 37 Goth MI, Lyons CE, Canny BJ, Thorner MO: Pituitary adenylate cyclase activating polypeptides, growth hormone (GH) releasing peptide and GH releasing hormone stimulate GH release through distinct pituitary receptors. *Endocrinology* 1992;130:939–944.
- 38 Kojima M, Hosada H, Date Y, et al: Ghrelin is a growth hormone releasing acetylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656–660.
- 39 Bowers CY: Unnatural growth hormone-releasing peptide begets natural ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1464–1469.
- 40 Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, et al: The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:881–887.
- 41 Konturek PC, Konturek JW, Czesnikiewicz-Guzik M, et al: Neuro-hormonal control of food intake; basic mechanisms and clinical implications. *J Physiol Pharmacol* 2005;56(suppl 6):5–25.
- 42 Postel-Vinay MC, Kelly PA: Growth hormone receptor signalling. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996;10:323–326.
- 43 Ymer SI, Herrington AC: Evidence for the specific binding of growth hormone to a receptor like protein in rabbit serum. *Mol Cell Endocrinol* 1985;41:153–161.
- 44 Daughaday WH, Trivedi B: Absence of serum growth hormone binding protein in patients with growth hormone receptor deficiency (Laron dwarfism). *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:4636–4640.
- 45 Baumann G, Shaw MA, Winter RJ: Absence of plasma growth hormone-binding protein in Laron-type dwarfism. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:814–816.
- 46 Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, et al: Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. *Nature* 1987;330:537–543.
- 47 Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR, et al: Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:8083–8087.
- 48 Kelly PA, Nagano M, Sotiropoulos A, et al: Growth hormone-prolactin receptor gene family; in Shiverick KT, Rosenbloom AL (eds): *Human Growth Hormone Pharmacology: Basic and Clinical Aspects*. Boca Raton, CRC Press, 1995, pp 13–28.
- 49 de Vos AM, Ultsch M, Kossiakoff AA: Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: crystal structure of the complex. *Science* 1992;255:306–312.
- 50 Campbell GS: Growth-hormone signal transduction. *J Pediatr* 1997;131:S42–S44.
- 51 Rosenfeld RG, Belgorosky A, Camacho-Hubner C, et al: Defects in growth hormone receptor signaling. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:134–141.
- 52 Dastot F, Sobrier ML, Duquesnoy P, et al: Alternative spliced forms in the cytoplasmic domain of the human growth hormone (GH) receptor regulate its ability to generate a soluble GH binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:10723–10728.

- 53 Fisker S, Kristensen K, Rosenfalck AM, et al: Gene expression of a truncated and the full-length growth hormone (GH) receptor in subcutaneous fat and skeletal muscle in GH-deficient adults: impact of GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:792–796.
- 54 Rosenbloom AL, Connor EL: Hypopituitarism and other disorders of the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis; in Lifshitz F (ed): *Pediatric Endocrinology*, ed 5. New York, Informa Health Care, 2007, vol 2, pp 65–99.
- 55 de Lima Jorge AA, de Menezes Filho HC, Soares Lins TS, et al: Founder effect of E180-splice mutation in growth hormone receptor gene (GHR) identified in Brazilian patients with GH insensitivity. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:384–389.
- 56 van der Eerden BC, Karperien M, Wit JM: Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocr Rev* 2003;24:782–801.
- 57 Isaksson OG, Lindahl A, Nilsson A, Isgaard J: Mechanism of the stimulatory effect of growth hormone on longitudinal bone growth. *Endocr Rev* 1987;8:426–438.
- 58 Rinderknecht E, Humbel RE: The amino acid sequence of human insulin like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 1978;253:2769–2776.
- 59 Rinderknecht E, Humbel RE: Primary structure of human insulin like growth factor II. *FEBS Lett* 1978;89:283–287.
- 60 Baxter RG, Binoux MA, Clemmons DR, et al: Recommendations for nomenclature of the insulin-like growth factor binding proteins superfamily. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3213.
- 61 Domene HM, Bengolea SV, Jasper HG, Boisclair YR: Acid-labile subunit deficiency: phenotypic similarities and differences between human and mouse. *J Endocrinol Invest* 2005;28(suppl):43–46.
- 62 Vaccarello MA, Diamond FB Jr, Guevara-Aguirre J, et al: Hormonal and metabolic effects and pharmacokinetics of recombinant human insulin-like growth factor-I in GH receptor deficiency/Laron syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:273–280.
- 63 Collett-Solberg PF, Cohen P: Genetics, chemistry, and function of the IGF/IGFBP system. *Endocrine* 2000;12:121–136.
- 64 Giudice LC, de Zegher F, Gargosky SE, et al: Insulin like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1548–1555.
- 65 Geffner ME: The growth without growth hormone syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:649–663.
- 66 Phillip M, Moran O, Lazar L: Growth without growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(suppl 5):1267–1272.