

L'AXE SOMATOTROPE DANS LE SYNDROME DE TURNER

François DJROLO¹, Marcelline D'ALMEIDA², Jean Paul THISSEN³



1 : Unité d'endocrinologie et des maladies métaboliques, faculté des Sciences de la Santé BP 188 Cotonou.

2 : Unité de Pédiatrie et de génétique médicale, Faculté des Sciences de la Santé, BP 188 Cotonou.

3 : Unité d'endocrinologie et de diabétologie, Faculté de Médecine de l'Université Catholique de Louvain.

Correspondance : François Djrolo, Faculté des Sciences de la Santé, BP 188 Cotonou E-mail : fjrolofss@yahoo.fr

RESUME

Introduction : Le syndrome de Turner est caractérisé par un retard de croissance et une petite taille chez la fille atteinte laissant penser à une insuffisance somatotrope. Les taux plasmatiques d'IGF-I (Insulin-like Growth Factor) et d'IGFBP3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein) sont les reflets de la sécrétion d'hormone de croissance.

Objectif : évaluer chez des filles présentant un syndrome de Turner, la fonction somatotrope par la détermination des taux plasmatiques d'IGF-I et d'IGFBP3.

Patients et méthode : L'étude a concerné 12 filles présentant un syndrome de Turner. Les taux plasmatiques d'IGF-I et d'IGFBP3 ont été déterminés par dosage radio-immunologique avant et après traitement par hormone de croissance. L'analyse statistique a été effectuée par le test de Student.

Résultats : Les valeurs d'IGF-I et d'IGFBP3 observées chez les filles présentant un syndrome de Turner sont plus basses que celles observées chez les sujets contrôles mais restent encore dans les limites normales. Après traitement par l'hormone de croissance, on note une augmentation des taux plasmatiques d'IGF-I et d'IGFBP3. Cette augmentation est statistiquement significative pour l'IGFBP3.

Conclusion : Bien que le retard de croissance soit une manifestation constamment observée dans le syndrome de Turner, la fonction somatotrope reste comparable à celle des sujets normaux.

Mots clés: IGF-I, IGFBP3, syndrome de Turner.

SUMMARY : Somatotropic axis in Turner syndrome

Background: Turner syndrome is characterized by growth delay in affected girls resulting in short stature suggesting growth hormone insufficiency. Plasmatic levels of IGF-I and IGFBP3 are known to reflect growth hormone secretion.

Objective: To evaluate somatotropic function by the determination of plasma levels of IGF-I and IGFBP3 in girls with Turner syndrome.

Patients and method: Twelve girls with Turner syndrome were included. Plasma level of IGF-I and IGFBP3 were determined by radioimmunologic dosage before and after growth hormone treatment. Student's test was used for statistical analysis.

Results: Plasma levels of IGF-I and IGFBP3 observed in girls with Turner syndrome were lower than those observed in girls without Turner syndrome but remain in the normal ranges. Plasma levels of IGF-I and IGFBP3 increased after growth hormone treatment but increase was statistically significant only for IGFBP3.

Conclusion: Although growth delay is a constant component of clinical feature in Turner syndrome, growth hormone axis remain normal as reported in previous studies.

Key words: IGF-I, IGFBP3, Turner's syndrome.

INTRODUCTION

Le syndrome de Turner est un syndrome génétique caractérisé par une aberration chromosomique qui se manifeste entre autre par un retard de croissance chez l'enfant phénotypiquement de sexe féminin et à terme par une petite taille chez la fille. Cette perturbation de la croissance suggère une implication de l'axe somatotrope. Si la croissance somatique dépend essentiellement de l'hormone de croissance, l'action de cette dernière est médiée principalement par un peptide à action hormonale, l'Insulin like Growth Factor I (IGF-I). L'IGF-I circulant est principalement produit par

le foie sous l'action de l'hormone de croissance. La sécrétion de l'IGF I est donc régulée par l'hormone de croissance. Mais contrairement à l'hormone de croissance dont la sécrétion est pulsatile, les concentrations plasmatiques d'IGF-I sont stables au cours du nyctémère.

Ainsi, alors qu'en routine un dosage ponctuel du taux plasmatique d'hormone de croissance ne suffit pas pour dépister les troubles de l'axe somatotrope, le dépistage en routine des troubles de la croissance se fait par la mesure du taux plasmatique d'IGF-I (1). Par ailleurs,

l'IGF-I circulant est transporté par des protéines porteuses appelées IGFBP (Insulin like Growth Factor Binding Protein). L'IGFBP3 est la protéine porteuse la plus abondante qui transporte plus de 90% de l'IGF-I circulant. Son taux plasmatique est également régulé par l'hormone de croissance si bien que la détermination de ce taux peut être utilisée pour l'évaluation de la fonction somatotrope (2).

Objectif

Evaluer l'axe somatotrope dans le syndrome de Turner

PATIENTS ET METHODE

L'étude a concerné 12 filles présentant un syndrome de Turner. Le diagnostic de syndrome de Turner a été évoqué sur la base de

la clinique, notamment chez des sujets phénotypiquement féminins présentant l'habitus caractéristique de l'affection (retard de croissance, cubitus valgus, épicanthus, thorax en tonneau, cou palmé) et confirmé par la mise en évidence du caryotype 45X0.

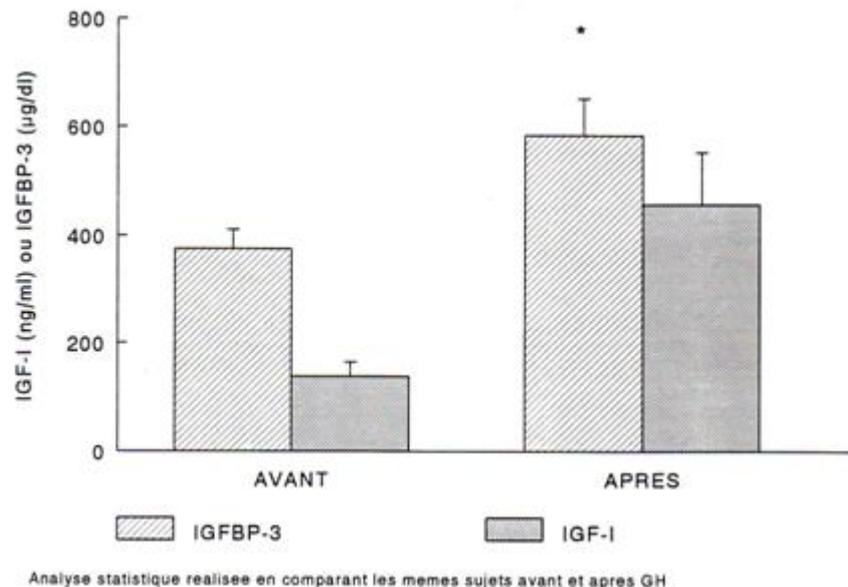
Ces filles ont reçu après le diagnostic un traitement par l'hormone de croissance. Les taux plasmatiques d'IGF I et d'IGFBP3 ont été déterminés par dosage radio-immunologique avant et après traitement. Les taux observés ont été comparés aux normes déterminées chez des enfants normaux d'âge comparable. Le taux est considéré comme bas lorsqu'il est inférieur de plus de deux déviations standard à la norme. L'analyse statistique a été réalisée par le test de Student.

RESULTATS

Tableau I : Concentration plasmatique d'IGF-I et d'IGFBP3 dans le syndrome de Turner

Tranche d'âge (année)	IGF-I (ng/ml)		IGFBP3 (mg/ml)	
	Valeur normale	Turner	Valeur normale	Turner
<5	92 ± 41	49	2,7 ± 0,6	1,4
9 – 12	281 ± 177	143	4,6 ± 1,3	3,6
12 – 18	375 ± 149	122	3,8 ± 1,2	4,1

Comme le montre le tableau I, les taux plasmatiques d'IGF-I et d'IGFBP3 observés chez les filles présentant un syndrome de Turner sont inférieurs aux valeurs observées chez les sujets contrôles. Mais si l'on considère la moyenne observée chez les sujets normaux diminuée de deux déviations standards, toutes les filles présentant un syndrome de Turner ont un taux plasmatique d'IGF-I se situant dans les valeurs normales et seule la patiente de moins de 5ans présente un taux anormalement bas d'IGFBP3.



*p<0,05

Figure1 : Taux plasmatiques d'IGF-I et d'IGFBP3 avant et après traitement par GH

Chez ces patientes, le traitement par l'hormone de croissance s'est accompagné d'une élévation du taux plasmatique d'IGF-I et d'IGFBP3. L'élévation observée était proportionnellement plus élevée pour l'IGF-I (+241%) que pour l'IGFBP3 (+65%). Toutefois, l'élévation après traitement par hormone de croissance n'était statistiquement significative que pour l'IGFBP3.

DISCUSSION

Une des caractéristiques du syndrome de Turner, c'est le retard de croissance avec à terme, une petite taille chez la fille. L'évaluation de l'axe somatotrope a montré que la fonction somatotrope, évaluée par la détermination des taux plasmatiques d'IGF-I et d'IGFBP3, bien que diminuée par rapport au sujet normal, se situait dans les valeurs normales. Plusieurs auteurs avaient abouti à la même conclusion (3).

Plus récemment Pessoa et collaborateurs (4) ont aussi montré que le taux plasmatique basal d'IGF-I et d'IGFBP3 chez les filles présentant un syndrome de Turner était comparable à celui observé chez les contrôles de même âge et qu'il n'y avait pas de différence significative. Le retard de croissance observé dans le syndrome de Turner ne peut donc être attribué à une insuffisance somatotrope. L'explication de ce retard de croissance pourrait être apportée par les travaux de Westwood et collaborateurs qui mettent en évidence une réduction de la sensibilité à l'IGF-I des fibroblastes chez les filles présentant un syndrome de Turner (5).

Mais pour Gravholt et collaborateurs, s'il n'y a pas de différence significative entre les taux plasmatiques d'IGFI total observés chez les filles présentant un syndrome de Turner et les contrôles, le taux d'IGFI libre est significativement plus bas de 25% dans le syndrome de Turner (6). Outre la réduction du taux d'IGF-I libre, certains auteurs ont mis en évidence une protéolyse exagérée de l'IGFBP3 dans le syndrome de Turner (7). D'autres auteurs ont par

contre rapporté des concentrations plasmatiques d'IGFI plus basses chez les filles présentant un syndrome de Turner que chez des contrôles de même âge chronologique (8).

Si la petite taille n'est pas en soi une menace directe pour la santé de l'individu, elle affecte cependant le bien-être psychologique de la fille. De nos jours, la disponibilité d'hormone de croissance synthétique permet de réaliser un traitement supplétif qui permet d'améliorer la taille finale de la fille. La présente étude montre que le traitement par l'hormone de croissance entraîne une élévation de l'IGF-I et de l'IGFBP3 mais l'augmentation observée n'est significative que pour l'IGFBP3.

Pour Bannink et collaborateurs (9), au cours du traitement au long cours par l'hormone de croissance, les taux plasmatiques d'IGF-I et d'IGFBP3 augmentent au-delà des valeurs normales (au-delà de +2 déviations standards) alors que le taux plasmatique d'IGF-I libre augmente, mais reste dans les limites normales (en dessous de +2 déviations standards).

CONCLUSION

Bien que le retard de croissance soit une composante constante des manifestations cliniques du syndrome de Turner, l'exploration de la fonction somatotrope par le dosage de base des taux plasmatiques d'IGF-I et d'IGFBP3 ne met pas en évidence d'insuffisance somatotrope. Le retard de croissance pourrait s'expliquer par une résistance tissulaire à l'IGF-I et une réduction de l'IGF-I libre.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Ranke MB, Blum WF, Bierich JR. Clinical relevance of serum measurements of insulin-like growth factors and somatomedin binding proteins. *Acta Paediatr Scand* 1988; 347 (suppl): 114-126.
- 2- Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein-3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1610-1616.
- 3- Blum WF, Ranke MB. Use of insulin-like growth factor binding protein-3 for the evaluation of growth disorders. *Horm Res* 1990; 33 (suppl): 31-37.
- 4- Pessoa de Queiroz, Collett-Solberg P, Cardoso ME, Jusan RC, Vaisman M, Guimaraes MM. IGF-I, IGFBP3 and ALS generation test in Turner syndrome. *Growth Hormone and IGF research* 2007; 17: 254-260.
- 5- Westwood M, Tajbakhsh SH, Siddals KW, Whatmore AJ, Clayton PE. Reduced pericellular sensitivity to IGF-I in fibroblasts from girls with Turner syndrome: A mechanism to impair clinical responses to GH. *Pediatric research* 2011; 70: 25-30.
- 6- Gravholt CH, Chen JW, Oxvig C, Overgaard MT, Christiansen JS, Frystyk J, Gravholt CH. The GH – IGF – IGFBP axis is changed in Turner Syndrome: Partial normalization by HRT. *Growth Hormone and IGF Research* 2006; 16: 332-339.
- 7- Gravholt CH, Frystyk J, Fyberg A, Orskov H, Christiansen JS. Reduced free IGF-I and increased IGFBP3 proteolysis in Turner syndrome: modulation by female sex steroid. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E308-E314.

- 8- Massa G, Bouillon R, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Serum growth hormone (GH)-Binding protein and insulin-like growth factor-I levels in Turner' syndrome before and during treatment with recombinant human GH and ethynyl estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1298-1302.
- 9- Bannink EMN, Van Doorn J, Stijnen T, Drop SLS, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Free dissociable insuline-like growth factor I (IGF-I), total IGF-I and their binding proteins in girls with Turner syndrome during long-term growth hormone treatment. *Clinical Endocrinology* 2006; 65: 310-319.