

IGF-1

DEFINITION - BIOPATHOLOGIE

L'*Insulin-Like Growth Factor-1* (IGF-1) est une protéine constituée d'une chaîne unique non glycosylée de 70 acides aminés, de structure proche de celle de la proinsuline et de masse moléculaire 7 649 daltons. L'expression du gène de l'IGF-1 est principalement contrôlée par l'hormone de croissance (*Growth Hormone* ou GH), mais d'autres hormones sont impliquées dans cette régulation : stimulation par l'estradiol, la progestérone, les androgènes, l'insuline, les hormones thyroïdiennes ; à l'inverse, le cortisol diminue l'expression du gène. L'état nutritionnel intervient également dans cette régulation. La production d'IGF-1 est pratiquement ubiquitaire, mais les principaux tissus producteurs sont le foie (50 % des concentrations plasmatiques), le muscle, le poumon, le rein, le cartilage. L'IGF-1 est présent dans la circulation et les espaces extracellulaires sous forme essentiellement liée (5 % d'IGF-1 libre dans le sang) à des protéines de haute affinité, les *Insulin-like Growth Factor Binding Proteins* (IGFBPs), dont 6 ont été identifiées à ce jour. Cette liaison spécifique inactive l'IGF-1 et ce sont les IGFBPs qui assurent la régulation de la biodisponibilité. Seuls 5 % de l'IGF-1 sont à l'état libre dans le sang circulant. L'IGF-1 est éliminé essentiellement par voie rénale après dégradation enzymatique. La demi-vie de l'IGF-1 dépend de la nature de sa liaison aux protéines porteuses (10 minutes à 15 heures).

Synonymes : *Insulin-like growth factor-1, somatomédine C.*

INDICATIONS DU DOSAGE

Étant donné son rôle d'effecteur de l'action de la GH, la mesure de la concentration de l'IGF-1 sérique est utilisée pour le diagnostic des troubles de la croissance : déficit en GH ou acromégalie. En effet, la sécrétion d'IGF-1 est considérée comme un bon reflet de la sécrétion de GH, sous réserve de l'absence de trouble de la nutrition (anorexie ou, inversement, excès d'apports caloriques) ou d'une maladie chronique (insuffisance rénale, hépatique, maladies digestives...). L'absence de rythme nyctéméral de la sécrétion d'IGF-1 représente son principal avantage par rapport à la GH dont la sécrétion est pulsatile. L'interprétation du dosage d'IGF-1 est toutefois limitée chez l'enfant de moins de 5 ans (concentration d'IGF-1 basse).

Récemment, il a été recommandé de suivre les effets biologiques des traitements par GH en dosant régulièrement l'IGF-1, l'objectif étant de les maintenir

dans la moitié haute des valeurs physiologiques pour l'âge, sans les dépasser étant donné le risque d'induction de tumeurs notamment digestives en cas d'exposition excessive à la GH, risque démontré chez les acromégales.

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

Pas de rythme circadien. Les concentrations sériques sont indépendantes de la prise d'un repas (contrairement à l'hGH).

■ QUESTIONS A POSER PATIENT

Préciser l'âge du patient et joindre les renseignements cliniques (troubles de la croissance, de la nutrition, signes cliniques d'acromégalie, chirurgie, traitement...). Demander si le patient prend du pegvisomant (Somavert®). Ce médicament entraîne une baisse de l'IGF-1 (mais une augmentation de la GH).

METHODES DE DOSAGE

L'IGF-1 est dosé par technique immunométrique (dite sandwich), isotopique ou non. Les méthodes directes donnent des résultats peu fiables en raison de l'équilibre variable entre formes libres et formes liées aux protéines, notamment aux protéines de faible affinité dont l'IGF-1 peut se libérer facilement.

C'est l'IGF-1 totale qui est dosée, soit après déplacement de l'IGF-1 de ses liaisons protéiques à l'aide d'un excès d'IGF-2 ajouté à l'échantillon, soit après rupture des liaisons de l'IGF-1 à ses protéines de transport, notamment l'IGFBP-1 et l'IGFBP-3. La méthode de référence est la chromatographie d'exclusion sur gel en milieu acide. Elle est remplacée en routine, par une méthode plus facile à mettre en œuvre, qui combine l'extraction de l'IGF-1 de ses complexes protéiques par l'acide, à une précipitation des protéines par l'éthanol.

Depuis 2008, les kits de dosage sont calibrés par rapport à un standard international SI 87/518, mais il est imparfait et un nouveau standard est en cours de développement.

VALEURS DE REFERENCE

La concentration physiologique est très variable en fonction de l'âge et du stade pubertaire. A la naissance, la concentration sérique d'IGF-1 est très basse ; elle augmente de manière importante pour atteindre un pic à la puberté, puis diminue tout au long de la vie.

Les valeurs de référence peuvent être légèrement différentes selon la trousse utilisée pour le dosage.

A titre indicatif :

$\mu\text{g/l} \rightarrow \text{nmol/l}$ facteur de conversion = $\times 0,1307$

Adultes (hommes – femmes)	
18 à 20 ans :	220 à 580 µg/l
20 à 30 ans :	232 à 385 µg/l
30 à 40 ans :	177 à 382 µg/l
40 à 50 ans :	124 à 310 µg/l
50 à 60 ans :	71 à 263 µg/l
60 à 70 ans :	94 à 269 µg/l
70 à 80 ans :	76 à 160 µg/l

Garçons	
0 à 3 ans :	72 à 258 µg/l soit 9,4 à 33,5 nmol/l
3 à 6 ans :	124 à 484 µg/l soit 16,1 à 62,9 nmol/l
6 à 11 ans :	175 à 460 µg/l soit 22,7 à 59,8 nmol/l
11 à 13 ans :	210 à 720 µg/l soit 27,3 à 93,6 nmol/l
13 à 15 ans :	190 à 790 µg/l soit 24,7 à 102,7 nmol/l
15 à 18 ans :	220 à 790 µg/l soit 28,6 à 102,7 nmol/l

Filles	
0 à 3 ans :	82 à 166 µg/l soit 10,6 à 21,6 nmol/l
3 à 6 ans :	76 à 250 µg/l soit 9,9 à 32,5 nmol/l
6 à 11 ans :	224 à 660 µg/l soit 29,1 à 85,6 nmol/l
11 à 13 ans :	310 à 832 µg/l soit 40,3 à 108,2 nmol/l
13 à 15 ans :	200 à 830 µg/l soit 26,0 à 108,0 nmol/l
15 à 18 ans :	220 à 850 µg/l soit 28,6 à 110,5 nmol/l

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ EN DEHORS DE L'AXE CROISSANCE

■ Corticoïdes

Les corticoïdes induisent une répression de l'axe somatotrope dont l'origine est mixte, centrale et périphérique.

■ État nutritionnel et anorexie mentale

L'axe somatotrope est modifié par l'état nutritionnel et, inversement, certains éléments de l'axe somatotrope peuvent être utilisés pour suivre l'état nutritionnel d'un sujet. Le couple GH élevé/IGF-1 bas (et IGFBP-3 bas) illustre la résistance à la GH toujours présente dans l'anorexie mentale. En situation de dénutrition chronique, il faut entre 9 et 30 jours pour normaliser l'IGF-1 après reprise de poids.

■ Ostéoporse

L'IGF-1 a un rôle très important dans le mécanisme du remodelage osseux. Il stimule la prolifération des ostéoblastes et la synthèse du collagène de type I. Il est également un important médiateur local de l'action anabolique osseuse de certaines hormones comme la PTH. Il est clairement établi que la masse osseuse d'une part et les concentrations sériques d'IGF-1 et d'IGFBP 3 d'autre part, diminuent avec l'âge.

■ Sport

L'effet aigu d'un exercice serait plutôt d'abaisser l'IGF-1 libre en déterminant une élévation des protéines porteuses en particulier l'IGFBP-1. Une activité physique

trop intense entraîne une réduction prolongée de l'IGF-1 en relation avec l'inadéquation entre les apports et les besoins nutritionnels. En revanche, un exercice régulier sans caractère excessif entraîne de façon chronique une augmentation de l'IGF1 plasmatique.

IGF1 et dopage: en raison de ses effets favorisant le développement musculaire, l'érythropoïèse et l'angiogenèse, l'IGF1 suscite un engouement dans le monde sportif. Cette pratique présente des risques: acromégalie, croissance des organes internes (dont le foie), hypoglycémie, risque de cancers. Aucun test ne permet de détecter ces pratiques, hormis le constat de variations « inhabituelles » de sa concentration sérique, ce qui laisse une grande place à l'interprétation et à la contestation.

■ EXPLORATION DES TROUBLES DE LA CROISSANCE

L'exploration de la fonction somatotrope est fondée sur le dosage de la GH (tests de stimulation ou étude de la sécrétion physiologique nocturne) associé à la mesure d'IGF-1 et d'IGFBP-3 circulants.

IGF-1 élevé

Biologiquement, l'acromégalie se caractérise par une élévation de l'IGF-1 et une hypersécrétion de GH non freinable par une hyperglycémie provoquée.

IGF-1 bas

Déficit en GH : IGF-1 bas, de même que IGFBP-3. Absence de réponse aux tests de stimulation de la GH. Absence de sécrétion physiologique nocturne de GH.

Résistance périphérique à la GH : des valeurs normales ou élevées de GH associées à des concentrations basses d'IGF-1, chez un enfant présentant un retard statural, sont évocateurs d'un phénomène de résistance périphérique à la GH qui peut être partiel ou total (nanisme de Laron), en rapport avec une mutation du gène du récepteur de la GH. Dans les cas douteux, le test de génération de l'IGF1 par injection de GH peut apporter des arguments pour ou contre le diagnostic de résistance partielle.

■ POUR EN SAVOIR PLUS

- Chevenne D, Porquet D. *Hormone de croissance (GH) et insulin-like growth factor 1 (IGF-1) dans les états nutritionnels*, Ann Biol Clin, 1995; 53:527-538.
- Porquet D, *IGF-1: métabolisme et action physiologique*, Nutr Clin Metabol, 1996; 10:253-264.
- Lahlou N, Roger M. *Mesures de l'hormone de croissance, des IGFs et de leurs protéines porteuses*, Med Therap. 1996, hors série n° 2 (Maladies de la croissance):54-65.
- *Baumann G. Growth hormone doping in sport: a critical review of use and detection strategies. Endocrine Rev, 2012; 3:155-186.*