

## Nutrition et axe somatotrope : des mécanismes moléculaires à la clinique

Jean-Paul Thissen  
Dominique Maiter  
Louis E. Underwood  
Jean-Marie Ketelslegers

L'IGF-I (*insulin-like growth factor-I*) est un facteur de croissance important durant la vie post-natale. Sa synthèse au niveau du foie est contrôlée par l'hormone de croissance (GH), l'insuline et des facteurs nutritionnels. La diminution des concentrations circulantes d'IGF-I lors de la malnutrition, malgré une concentration normale ou élevée de GH, a fait rechercher les mécanismes de cette résistance apparente à l'action de la GH. La baisse d'IGF-I est corrélée à celle des récepteurs hépatiques de l'hormone de croissance dans la restriction calorique sévère, mais elle est la conséquence d'un déficit post-récepteur dans la restriction protéique. Divers mécanismes moléculaires sont impliqués : une diminution de la synthèse d'IGF-I liée à la réduction des taux hépatiques d'ARNm secondaire à la déplétion en acides aminés et, accessoirement, à l'hypo-insulinémie ; et une accélération de la clairance et de la dégradation d'IGF-I secondaire à des modifications des protéines porteuses. En outre, la restriction protéique induit une résistance à l'action anabolique d'IGF-I. Chez l'homme, les consommations calorique et protéique jouent un rôle majeur dans le maintien d'IGF-I et dans sa restauration après une période de jeûne si bien que la concentration d'IGF-I circulant est un excellent index de l'état nutritionnel. Bien que la GH soit augmentée dans la plupart des situations de malnutrition, l'administration de fortes doses de GH peut induire une élévation d'IGF-I et une rétention azotée chez les malades en situation catabolique.

### ADRESSES

J.P. Thissen : *chercheur qualifié au Fonds national de la recherche scientifique*. D. Maiter : *maître de conférences à l'université catholique de Louvain*. J.M. Ketelslegers : *professeur de médecine à l'université catholique de Louvain*. Unité de diabétologie et nutrition, université catholique de Louvain, 54, avenue Hippocrate, B-1200 Bruxelles, Belgique. L.E. Underwood : *professeur de pédiatrie à l'université de Caroline du Nord*. Division of pediatric endocrinology, the university of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina 27599, USA.

La croissance est un processus complexe gouverné par de nombreuses interactions hormonales. Parmi les hormones impliquées dans ce processus, l'hormone de croissance hypophysaire (GH) joue un rôle cardinal. Sa sécrétion pulsatile est sous le contrôle de deux peptides hypothalamiques [1] (figure 1). La somatocrotine ou GHRH exerce une action stimulative

ce à la fois sur la synthèse et la sécrétion de la GH, tandis que la somatostatine ou SRIH exerce une action inhibitrice sur la sécrétion pulsatile de l'hormone. Dans la circulation, la GH est associée à une protéine de liaison spécifique (*growth hormone-binding protein* ou GHBP) [2]. Cette protéine est identique à la partie extracellulaire du récepteur membranaire de la GH. Le rôle de cette GHBP res-

## RÉFÉRENCES

1. Tannenbaum GS, Ling N. The interrelationship of growth hormone (GH)-releasing factor and somatostatin in generation of the ultradian rhythm of GH secretion. *Endocrinology* 1984; 115: 1952-7.
2. Baumann G. Growth hormone heterogeneity: genes, isohormones, variants, and binding proteins. *Endocr Rev* 1991; 12: 424-49.
3. Humbel RE. Insulin-like growth factors I and II. *Eur J Biochem* 1990; 190: 445-62.
4. DeChiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ. A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor-II gene disrupted by targeting. *Nature* 1990; 345: 78-80.
5. Clemmons DR. Insulin-like growth factors binding proteins. In: LeRoith D, ed. *Insulin-like growth factors: molecular and cellular aspects*. Boca Raton: CRC Press, 1991: 151-79.
6. Froesch ER, Schmid C, Schwander J, Zapf J. Actions of insulin-like growth factors. *Annu Rev Physiol* 1985; 47: 443-67.
7. Soliman AT, Hassan AEI, Aref MK, Hintz RL, Rosenfeld RG, Rogol AD. Serum insulin-like growth factor I and II concentrations and growth hormone and insulin responses to arginine infusion in children with protein-energy malnutrition before and after nutritional rehabilitation. *Pediatr Res* 1986; 20: 1122-30.
8. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 1994; 15: 80-101.
9. Tannenbaum GS, Rorstad O, Brazeau P. Effects of prolonged food deprivation on the ultradian growth hormone rhythm and immunoreactive somatostatin tissue levels in the rat. *Endocrinology* 1979; 104: 1733-8.
10. Phillips LS, Young HS. Nutrition and somatomedin. I. Effect of fasting and refeeding on serum somatomedin activity and cartilage growth activity in rats. *Endocrinology* 1978; 99: 304-14.
11. Maes M, Underwood LE, Ketelslegers JM. Plasma somatomedin-C in fasted and refed rats: close relationship with changes in liver somatogenic but not lactogenic binding sites. *J Endocrinol* 1983; 97: 243-52.
12. Mulumba N, Massa G, Ketelslegers JM, Maes M. Ontogeny and nutritional regulation of the serum growth hormone binding protein in the rat. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 125: 409-15.

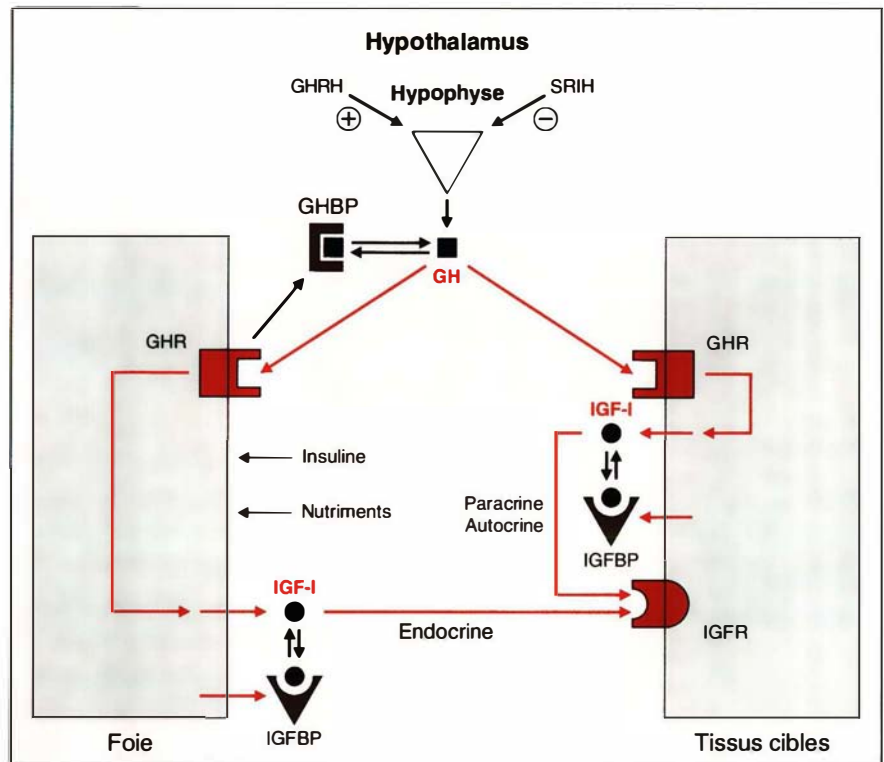


Figure 1. **Physiologie de l'axe somatotrope.** La sécrétion de GH par l'antéhypophyse est sous le contrôle de deux peptides hypothalamiques, l'un stimulateur, la somatocitrine ou GHRH (growth hormone-releasing hormone) et l'autre inhibiteur, la somatostatine ou SRIH (somatotropin release inhibiting hormone). La GH est sécrétée de manière pulsatile et circule associée à une protéine porteuse (growth hormone-binding protein ou GHBP) identique à la partie extracellulaire du récepteur membranaire de la GH. En se fixant à des récepteurs spécifiques (GHR) abondants au niveau du foie, la GH stimule la production d'IGF-I. Dans le sang, l'IGF-I circule en association à plusieurs protéines porteuses (insulin-like growth factor binding proteins ou IGFBP). Par voie systémique, l'IGF-I atteint les tissus cibles au niveau desquels il agit par l'intermédiaire du récepteur IGF de type 1 (IGFR). L'IGF-I est également produit par la plupart des tissus et peut donc exercer une action locale par voie autocrine ou paracrine. [Reproduit à partir de [8], avec la permission de The Endocrine Society®].

te à préciser, mais elle sert probablement de réservoir pour la GH et tamponne ainsi les variations de concentrations liées à sa pulsatilité sécrétoire.

Bien que la GH exerce des effets métaboliques directs, notamment au niveau du tissu adipeux et musculaire, elle exerce cependant la majorité de ses effets somatogéniques de façon indirecte. En se fixant à des récepteurs spécifiques de forte affinité (GHR), particulièrement abondants au niveau du foie, la GH stimule la production de l'*insulin-like growth factor-I* ou IGF-I, ainsi nommé

en raison de sa parenté structurale avec l'insuline. L'IGF-I constitue dès lors un facteur de croissance important durant la vie post-natale [3]. De fait, l'administration d'IGF-I stimule la croissance de rats déficients en GH ou d'enfants résistants à la GH (syndrome de Laron) (*m/s n° 5, vol. 7, p. 519; n° 7, vol. 7, p. 745*). L'IGF-II, moins dépendant de la GH, semble surtout impliqué dans la croissance fœtale [4]. Le foie est la principale source de l'IGF-I circulant. Dans le sang, les IGF circulent en association avec plusieurs protéines de liaison spécifiques, appelées *insulin-like*

*growth factor binding proteins* ou IGFBP (IGFBP-1 à IGFBP-6) [5]. Par voie systémique (mode endocrine), les IGF atteignent les tissus cibles au niveau desquels ils exercent leurs effets par l'intermédiaire du récepteur IGF de type 1 (IGFR), qui a une structure hétérotétramérique semblable à celle du récepteur insulinaire. Les IGF sont également produits dans la plupart des tissus, avec les IGFBP qui modulent leurs actions cellulaires, et agissent localement sur un mode paracrine ou autocrine. Les IGF stimulent la prolifération (surtout l'IGF-I) et la différenciation cellulaires. Du fait de leur homologie de structure avec l'insuline, les IGF peuvent, à dose pharmacologique, agir sur le récepteur insulinaire. La perfusion d'IGF-I diminue la glycémie, inhibe la lipolyse et le catabolisme protéique [6].

La malnutrition induit un retard de croissance associé à une diminution des concentrations plasmatiques d'IGF-I [7]. Ce retard de croissance ne résulte cependant pas de la réduction de la sécrétion de GH. En effet, chez l'homme, les concentrations circulantes de GH sont normales ou même élevées en cas de malnutrition. Cela suggère donc que la restriction de l'apport alimentaire induit un état de résistance à la GH. C'est ce concept qui a constitué le point de départ de nombreuses investigations concernant la régulation nutritionnelle de l'IGF-I [8].

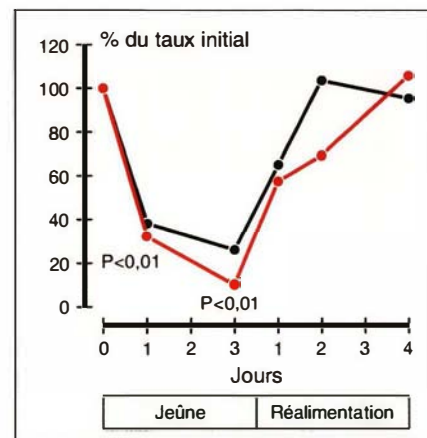
### Études expérimentales chez l'animal

Des modèles animaux ont été développés afin d'étudier les mécanismes impliqués dans la régulation nutritionnelle de la production et de l'action de l'IGF-I.

#### Altération de la sécrétion pulsatile de GH

Une altération de la sécrétion de GH représente la première cause possible de la baisse de l'IGF-I circulant chez l'animal sous-alimenté. De fait, chez le rat ayant un cathéter à demeure, on observe que la sécrétion pulsatile de GH est sévèrement diminuée en réponse à un jeûne de 48 à 72 h [9]. La restriction de l'apport protéique s'accompagne d'une réduction

moins sévère de la sécrétion de GH. Plusieurs arguments suggèrent, cependant, que l'altération de la sécrétion de GH n'est pas la véritable cause de la baisse de l'IGF-I chez le rat soumis au jeûne ou à une restriction protéique. En effet, l'administration de GH chez ces animaux ne prévient ni la baisse de l'IGF-I ni le retard de croissance [10]. Notons



**Figure 2. Évolution de l'IGF-I sérique et des récepteurs somatogéniques hépatiques lors du jeûne chez le rat.** Le jeûne complet induit chez le rat prépubère une diminution parallèle des concentrations sériques d'IGF-I (cercles et courbe noirs) et des récepteurs somatogéniques hépatiques (cercles et courbe rouges). La réalimentation est associée à une normalisation progressive de l'IGF-I sérique et des récepteurs somatogéniques. Ces variations concordantes de l'IGF-I et des récepteurs hépatiques à la GH suggèrent un rôle des récepteurs dans la résistance à la GH observée au cours du jeûne. Les résultats sont exprimés sous forme de pourcentage moyen des valeurs de départ ( $n = 6$  rats par jour, sauf au jour 0 où  $n = 5$ ).  $p < 0,01$  par comparaison au jour 0. [Reproduit à partir de [11], avec la permission de The Journal of Endocrinology Ltd].

aussi que, contrairement aux observations faites chez le rat, dans la plupart des autres espèces (cobaye, mouton, porc, bovin, et homme), la sécrétion de GH s'élève dans les situations de malnutrition. Ainsi donc, la restriction de l'apport ali-

mentaire induit, tant chez l'animal que chez l'homme, un état de résistance à la GH.

#### Rôle d'un déficit en récepteurs de la GH

Comme le foie est le principal site de production de l'IGF-I circulant, une diminution des récepteurs somatogéniques hépatiques est susceptible d'expliquer la résistance à la GH observée dans la malnutrition. Chez le rat après trois jours de jeûne, on assiste à une chute parallèle du nombre des sites de fixation hépatique de la GH et des concentrations sériques d'IGF-I [11] (figure 2). Les concentrations de GHBP évoluent de façon parallèle au nombre des récepteurs hépatiques [12]. De plus, la baisse des récepteurs somatogéniques et de la GHBP circulante observée dans le jeûne est secondaire à une réduction de l'expression hépatique du gène *GHR/GHBP* [13]. La diminution des récepteurs hépatiques somatogéniques pourrait dès lors rendre compte de la résistance à la GH observée dans le jeûne.

#### Mise en évidence d'un déficit post-récepteur

Dans des modèles de restriction alimentaire moins sévère et plus chronique, telle que la restriction protéique, le rôle des récepteurs somatogéniques est moins évident. Un faisceau d'arguments expérimentaux nous a permis d'établir que la résistance à la GH induite par le régime pauvre en protéines est secondaire à un déficit situé en aval de la liaison au récepteur. Ainsi, un régime isocalorique pauvre en protéines administré pendant sept jours réduit de manière significative les concentrations d'IGF-I circulant, alors que les récepteurs de la GH sont peu ou pas modifiés. La sensibilité du rat à cette restriction en protéines est maximale en période prépubertaire et décroît avec l'âge [14]. De plus, chez l'animal soumis à sept jours de restriction protéique et recevant une perfusion continue de GH, la concentration d'IGF-I circulant demeure effondrée alors que le nombre des récepteurs somatogéniques hépatiques est normalisé [15]. Ces études montrent une discordan-

## RÉFÉRENCES

13. Straus DS, Takemoto CD. Effect of fasting on insulin-like growth factor-I and growth hormone receptor mRNA levels and IGF-I gene transcription in rat liver. *Mol Endocrinol* 1990; 4: 91-100.
14. Fliesen T, Maiter D, Gerard G, Underwood LE, Maes M, Ketelslegers JM. Reduction of serum insulin-like growth factor-I by dietary protein restriction is age-dependent. *Pediatr Res* 1989; 26: 415-9.
15. Thissen JP, Triest S, Underwood LE, Maes M, Ketelslegers JM. Divergent responses of serum insulin-like growth factor-I and liver growth hormone (GH) receptors to exogenous GH in protein-restricted rats. *Endocrinology* 1990; 126: 908-13.
16. Kelly PA, Djiane J, Postel-Vinay MC, Edey M. The prolactin/growth hormone receptor family. *Endocr Rev* 1991; 12: 235-51.
17. Le Cam A, Legerverend C. Mode d'action de l'hormone de croissance. *médecine/sciences* 1993; 9: 1352-61.
18. Dusanter-Fourt I, Mayeux P, Gisselbrecht S. Transduction du signal par les récepteurs de cytokines. *médecine/sciences* 1994; 10: 825-35.
19. Maes M, Ketelslegers JM, Underwood LE. Low plasma somatomedin-C in streptozotocin-induced diabetes mellitus: correlation with changes in somatogenic and lactogenic liver binding sites. *Diabetes* 1983; 32: 1060-9.
20. Boni-Schnetzler M, Schmid C, Meier PJ, Froesch ER. Insulin regulates insulin-like growth factor-I mRNA in rat hepatocytes. *Am J Physiol* 1991; 260: E846-51.
21. Tollet P, Enberg B, Mode A. Growth hormone (GH) regulation of cytochrome P-450IIC12, insulin-like growth factor-I (IGF-I), and GH receptor messenger RNA expression in primary rat hepatocytes: a hormonal interplay with insulin, IGF-I, and thyroid hormone. *Mol Endocrinol* 1990; 4: 1934-42.
22. Maiter D, Fliesen T, Underwood LE, Maes M, Gerard G, Davenport ML, Ketelslegers JM. Dietary protein restriction decreases insulin-like growth factor-I independent of insulin and liver growth hormone binding. *Endocrinology* 1989; 124: 2604-11.
23. Thissen JP, Pucilowska J, Underwood LE. Differential regulation of IGF-I and IGFBP-1 mRNAs by amino acid availability and growth hormone in rat hepatocyte primary culture. *Endocrinology* 1994; 134: 1570-6.

ce entre le maintien ou la restauration d'un nombre normal de récepteurs hépatiques de la GH et la réduction de l'IGF-I. Elles confortent l'hypothèse d'un déficit post-récepteur dans l'action de la GH au niveau du foie chez le rat carencé en protéines. Des travaux récents montrent que le système de transduction de la GH implique, notamment, la phosphorylation du GHR et de plusieurs protéines cellulaires, notamment de la famille des tyrosine kinases (JAK2) [16-18]. Cette meilleure connaissance des mécanismes de transduction de la GH devrait permettre de caractériser à l'avenir les bases moléculaires du déficit post-récepteur impliqué dans les états de malnutrition.

### Rôle de l'insuline

L'insuline contrôle l'expression du gène de l'IGF-I. En effet, dans des conditions d'insulinopénie (rats ren-

du diabétiques par une injection de streptozotocine), on observe une réduction parallèle de l'IGF-I et des sites somatogéniques [19]. Ces deux paramètres sont normalisés par le traitement par l'insuline, ce qui suggère que l'insuline pourrait contrôler l'IGF-I en agissant sur les récepteurs somatogéniques. En faveur de cette hypothèse, l'insuline stimule l'accumulation de l'ARN messenger (ARNm) d'IGF-I [20] et augmente les récepteurs somatogéniques [21] dans des hépatocytes en culture primaire.

Un hypo-insulinisme est également observé dans la restriction protéique et pourrait dès lors jouer un rôle dans la diminution de la concentration plasmatique d'IGF-I. Malgré une action coopérative de l'insuline et de la GH dans la régulation de la synthèse hépatique de l'IGF-I, la diminution de l'IGF-I plasmatique induite par la restriction protéique est cepen-

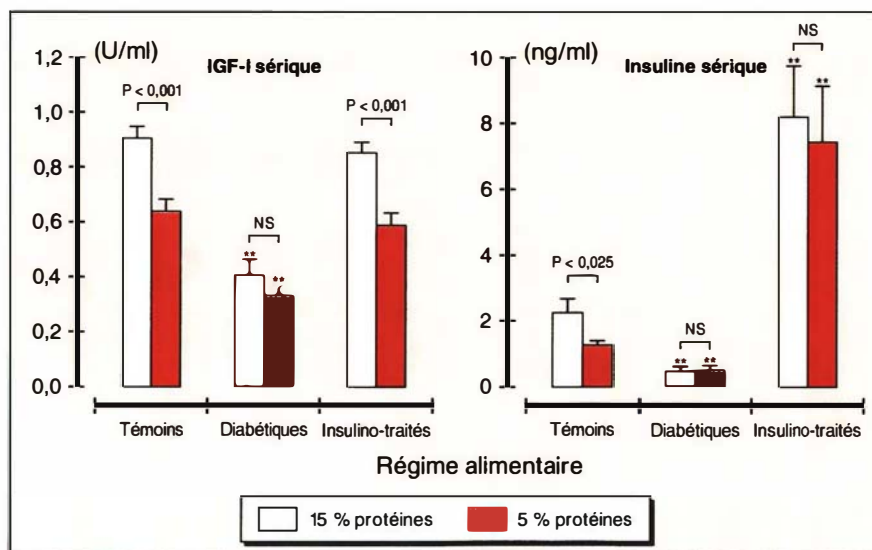


Figure 3. **Rôle de l'insuline dans le contrôle de l'IGF-I sérique.** Pour évaluer le rôle de l'insuline dans le déclin de l'IGF-I sérique au cours de la restriction protéique, des rats témoins, diabétiques et diabétiques traités à l'insuline ont été soumis à une restriction protéique (5% de protéines au lieu de 15%). Chez des rats diabétiques consommant un régime normoprotéique, l'insulinothérapie restaure la concentration d'IGF-I à la normale. En revanche, chez des rats diabétiques soumis à une restriction protéique et traités à l'insuline, la concentration en IGF-I reste diminuée et similaire à celle des rats restreints en protéines. Cette réduction de l'IGF-I en présence de concentrations élevées d'insuline suggère que la baisse de l'IGF-I engendrée par la restriction protéique est indépendante des variations d'insulinémie. Il faut noter, en outre, que la restriction protéique abaisse l'insulinémie chez les rats témoins. \*\*:  $p < 0,01$  par comparaison aux groupes témoins recevant le même régime alimentaire; NS: différence non significative.

dant indépendante de la baisse de l'insulinémie. En effet, chez des rats diabétiques soumis à une restriction protéique, l'administration d'insuline ne corrige pas l'IGF-I plasmatique alors que celui-ci est normalisé chez les rats diabétiques traités à l'insuline recevant un régime normoprotéique (figure 3) [22]. Ces travaux suggèrent donc que la restriction protéique par elle-même est la cause majeure de la baisse de l'IGF-I dans ce modèle.

### Rôle des acides aminés

Plusieurs travaux ont mis en évidence le rôle direct de la disponibilité en acides aminés sur l'expression du gène et la production de l'IGF-I dans des cultures primaires d'hépatocytes de rats. L'expression du gène de l'IGF-I est inhibée lorsque les hépatocytes sont incubés dans un milieu pauvre en acides aminés et stimulée lorsque ce milieu est enrichi en acides aminés [23]. De plus, la réponse de l'ARNm de l'IGF-I à la stimulation par la GH ou l'insuline est proportionnelle à la concentration d'acides aminés dans le milieu [23, 24] (figure 4). Ces travaux suggèrent donc que les acides aminés peuvent à la fois contrôler l'expression du gène de l'IGF-I indépendamment de la GH et de l'insuline et moduler l'action de ces deux hormones sur ce gène. Le mécanisme d'action des acides aminés sur l'expression du gène de l'IGF-I n'est pas connu de façon certaine. Les acides aminés semblent stimuler la transcription du gène de l'IGF-I dans un modèle d'hépatocytes en culture [25], mais ils pourraient également agir au niveau post-transcriptionnel (effet sur la stabilité de l'ARNm).

### Altération de l'expression du gène de l'IGF-I

La diminution des concentrations circulantes d'IGF-I dans la restriction énergétique ou protéique est associée à une réduction parallèle des concentrations hépatiques d'ARNm de l'IGF-I, ce qui démontre que la régulation nutritionnelle de l'expression de l'IGF-I s'effectue au stade prétraductionnel [26]. Même si c'est dans le foie que les altérations de l'expression du gène de l'IGF-I en réponse à la malnutrition sont les

plus marquées, elles sont également observées dans d'autres organes, particulièrement lors du jeûne. Dans le jeûne, la réduction de l'ARNm de l'IGF-I résulte essentiellement de la diminution de la vitesse de transcription du gène [13]. Dans la restriction protéique, il ne semble pas exister de diminution significative de la transcription du gène de l'IGF-I [27]. La régulation nutritionnelle de l'IGF-I pourrait également impliquer un contrôle au stade traductionnel.

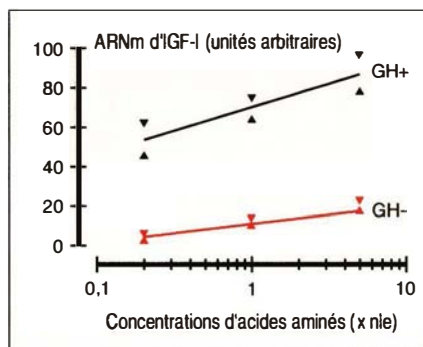


Figure 4. **Rôle des acides aminés dans le contrôle de l'expression génétique d'IGF-I.** Les taux d'ARNm d'IGF-I ont été mesurés dans des hépatocytes de rat exposés pendant vingt-quatre heures à différentes concentrations d'acides aminés. Celles-ci correspondent à des fractions ou à des multiples des concentrations observées dans le plasma normal de rat. Tant en présence (GH+) qu'en absence de GH (GH-), les concentrations d'ARNm d'IGF-I sont proportionnelles à la disponibilité en acides aminés du milieu de culture, démontrant ainsi la régulation directe du gène de l'IGF-I par les acides aminés. En abscisse, les concentrations d'acides aminés sont exprimées en multiples de la normale (x nle). [Reproduit à partir de [21], avec la permission de The Endocrine Society©].

Celui-ci est suggéré par les divergences observées entre les concentrations circulantes d'IGF-I et les concentrations hépatiques de son ARNm dans certains modèles de malnutrition [26]. Néanmoins, dans le foie d'animaux carencés en protéines comme dans celui d'animaux contrôlés, l'ARNm d'IGF-I est associé aux polysomes, ce qui suggère qu'il

est bien engagé dans la synthèse d'IGF-I [28].

### Rôle des protéines de liaison de l'IGF-I

L'IGF-I circule en majeure partie associé à des protéines de liaison spécifiques, les IGFBP [5]. Ces protéines peuvent à la fois potentialiser et inhiber les actions biologiques de l'IGF-I. Plus de 90 % de l'IGF-I circulent en association avec l'IGFBP-3 et une sous-unité « acide labile » formant ainsi un complexe ternaire de haut poids moléculaire (150 kDa). Ce complexe ne franchit pas la barrière capillaire, mais prolonge le temps de demi-vie de l'IGF-I et représente donc un réservoir circulant d'IGF-I. Une petite quantité d'IGF-I est associée à l'IGFBP-1 et l'IGFBP-2 sous la forme d'un complexe de bas poids moléculaire (30-40 kDa) capable de franchir la barrière capillaire. Ces protéines porteuses pourraient donc jouer un rôle dans le transport de l'IGF-I vers les tissus.

Les IGFBP circulantes sont, comme l'IGF-I, sous le contrôle de facteurs hormonaux et nutritionnels [5]. De façon générale, la restriction de l'apport alimentaire diminue les concentrations plasmatiques d'IGFBP-3 tandis qu'elle augmente celles d'IGFBP-1 et -2. Alors que les changements d'IGFBP-1 sont rapides, plusieurs jours de restriction alimentaire sont nécessaires pour voir apparaître des variations d'IGFBP-2 et surtout d'IGFBP-3. Ces changements des IGFBP circulantes résultent apparemment de la diminution de leur expression génétique dans le foie.

La régulation de certaines IGFBP par les facteurs nutritionnels peut être relayée par des interactions hormonales. En effet, la biosynthèse de l'IGFBP-3 est contrôlée par l'IGF-I [5] de sorte que la diminution de l'IGFBP-3 induite par la restriction protéique chez le rat est très probablement secondaire à la baisse de l'IGF-I circulant. De fait, la perfusion d'IGF-I recombinant à des rats carencés en protéines normalise les concentrations d'IGFBP-3 circulante [29]. Par ailleurs, la synthèse de l'IGFBP-1 est négativement influencée par l'insuline au stade transcriptionnel, ce qui explique son élévation au cours du jeûne et dans le diabète insulino-dépendant [5].

## RÉFÉRENCES

24. Phillips LS, Goldstein S, Pao CI. Nutrition and somatomedin XXVI. Molecular regulation of IGF-I by insulin in cultured rat hepatocytes. *Diabetes* 1991; 40: 1525-30.
25. Pao CI, Farmer PK, Begovic S, Villafuerte BC, Wu G, Robertson DG, Phillips LS. Regulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 gene transcription by hormones and amino acids in rat hepatocytes. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 1561-8.
26. Thissen JP, Triest S, Moats-Staats BM, Underwood LE, Mauerhoff T, Maiter D, Ketelslegers JM. Evidence that pretranslational and translational defects decrease serum IGF-I concentrations during dietary protein restriction. *Endocrinology* 1991; 129: 429-35.
27. Straus DS, Takemoto CD. Effect of dietary protein deprivation on insulin-like growth factor-I and -II, IGF binding protein-2, and serum albumin gene expression in rat. *Endocrinology* 1990; 127: 1849-60.
28. Thissen JP, Underwood LE. Translational status of the insulin-like growth factor-I mRNAs in liver of protein-restricted rats. *J Endocrinol* 1992; 132: 141-7.
29. Thissen JP, Underwood LE, Maiter D, Maes M, Clemmons DR, Ketelslegers JM. Failure of IGF-I infusion to promote growth in protein-restricted rats despite normalization of serum IGF-I concentrations. *Endocrinology* 1991; 128: 885-90.
30. Lassarre C, Binoux M. Insulin-like growth factor binding protein-3 is functionally altered in pregnancy plasma. *Endocrinology* 1994; 134: 1254-62.
31. Thissen JP, Davenport ML, Pucilowska J, Miles MV, Underwood LE. Increased serum clearance and degradation of [<sup>125</sup>I]-labeled IGF-I in protein-restricted rats. *Am J Physiol* 1992; 262: E406-11.
32. Scheiwiller E, Guler HP, Merryweather J, Scandella C, Maerki W, Zapf J, Froesch ER. Growth restoration of insulin-deficient diabetic rats by recombinant human insulin-like growth factor-I. *Nature* 1986; 323: 169-71.
33. Clemmons DR, Klibanski A, Underwood LE, McArthur JW, Ridgway EC, Beitins IZ, Van Wyk JJ. Reduction of plasma immunoreactive somatomedin-C during fasting in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 1247-50.
34. Salbe AD, Kotler DP, Wang J, Pierson RN, Campbell RG. Predictive value of IGF-I concentrations in HIV-infected patients. *Clin Res* 1991; 39: 385A (abstract).
35. Wilmore DW. Catabolic illness: strategies for enhancing recovery. *N Engl J Med* 1991; 325: 695-702.

## Modification de la clairance de l'IGF-I

Compte tenu du rôle des IGFBP dans le transport de l'IGF-I et des modifications de ces IGFBP dans la restriction protéique, il était concevable que la restriction protéique puisse également altérer la clairance et la dégradation de l'IGF-I. La clairance de l'IGF-I est, de fait, accélérée dans les situations caractérisées par une diminution de l'IGFBP-3 sérique, telles que la gestation et les déficits en GH. Dans le premier cas, cette diminution est due à une protéolyse limitée de l'IGFBP-3 par des protéases à sérine qui altère son affinité pour l'IGF-I et facilite sa dissociation [30].

Nous avons étudié la clairance de l'IGF-I chez l'animal carencé en protéines en mesurant la décroissance de la radioactivité du sérum après injection d'un bolus intraveineux de [<sup>125</sup>I]-IGF-I [31]. La clairance est accélérée de 58 % chez les rats carencés en protéines par rapport aux rats témoins. Seule la phase de distribution de [<sup>125</sup>I]-IGF-I dans les tissus est accélérée chez les rats restreints en protéines, la phase d'élimination étant inchangée. L'IGF-I injecté se fixe de façon équivalente aux complexes de haut et de bas poids moléculaires chez les rats témoins. En revanche, il s'associe préférentiellement au complexe de bas poids moléculaire chez les rats sous-alimentés. Cela résulte essentiellement d'une diminution de l'IGFBP-3 et d'une augmentation de l'IGFBP-1 circulantes. Cette association préférentielle de l'IGF-I au complexe de bas poids moléculaire est très probablement responsable de l'accélération de la clairance et de la dégradation de l'IGF-I.

## Altération de la sensibilité des tissus cibles à l'IGF-I

La diminution des concentrations d'IGF-I est probablement impliquée dans les retards de croissance d'origine nutritionnelle ou secondaires au diabète sucré. En effet, chez le rat diabétique, l'administration d'IGF-I est capable de restaurer la croissance [32]. Mais une altération de la sensibilité des tissus cibles est également en cause. En effet, nous avons admi-

nistré de l'IGF-I recombinant humain à des rats subissant une restriction protéique [29] et, malgré une normalisation des concentrations d'IGF-I, aucune stimulation de la croissance (poids corporel, taille de la queue, épaisseur des cartilages de croissance tibiaux) n'a été observée. En revanche, l'IGF-I a augmenté significativement le poids de la rate et des reins.

Ces données démontrent que la malnutrition protéique entraîne aussi une résistance aux effets systémiques de l'IGF-I qui est variable selon les organes. Cette observation montre donc que la restriction alimentaire peut, conjointement à la diminution de la production d'IGF-I, altérer l'action anabolique de ce facteur de croissance.

## Études humaines

De nombreuses études cliniques démontrent que les facteurs nutritionnels jouent un rôle majeur dans la régulation des concentrations d'IGF-I circulant chez l'homme.

### Jeûne complet et malnutrition

Le jeûne complet entraîne une diminution rapide et sévère de l'IGF-I circulant. Chez des volontaires dont le poids corporel est compris entre 120 % et 170 % du poids idéal, les concentrations sériques d'IGF-I tombent à 30-40 % des valeurs de départ après cinq jours de jeûne, puis continuent à décroître progressivement jusqu'à 10-20 % de la normale après dix jours. Il existe une corrélation significative entre l'IGF-I et la balance azotée au cours de toute la période expérimentale [33].

Quelles que soient ses formes (marasme, kwashiorkor, maladie cœliaque, anorexie mentale, SIDA...), la malnutrition protéino-calorique s'accompagne toujours d'une diminution des concentrations plasmatiques d'IGF-I. Chez les malades victimes du SIDA, la baisse des concentrations de l'IGF-I est corrélée à la réduction de la masse maigre [34]. Dans la plupart de ces circonstances, la sécrétion de GH est augmentée, suggérant que la malnutrition induit chez l'homme un état de résistance à la GH. Néanmoins, l'administration de doses pharmacologiques de GH provoque

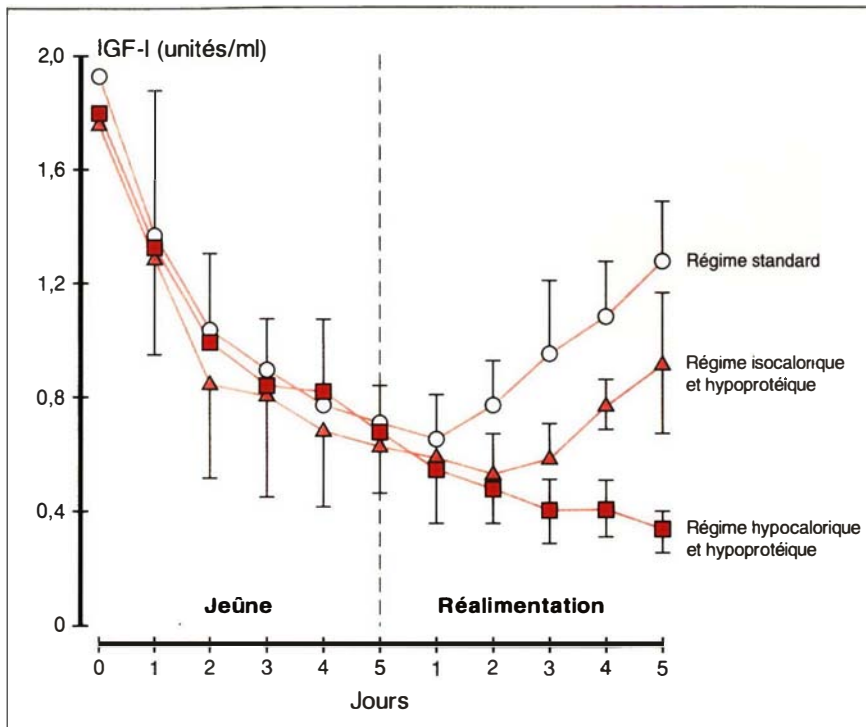


Figure 5. **Évolution de l'IGF-I plasmatique lors du jeûne et de la réalimentation chez l'homme.** Le jeûne complet induit une baisse progressive des concentrations d'IGF-I. Lorsque les sujets sont réalimentés avec un régime isocalorique (35 kcal/kg/jour) et isoprotéique (1,35 g/kg/jour), les concentrations sériques d'IGF-I augmentent et atteignent 70 % des valeurs de départ après cinq jours (cercles blancs). En revanche, cette réponse est nettement moins bonne lorsque la réalimentation est réalisée par un régime adéquat en énergie, mais déficient en protéines (0,43 g/kg/jour) (triangles roses). Un régime insuffisant à la fois en calories (11 kcal/kg/jour) et en protéines (0,40 g/kg/jour) s'accompagne même d'une diminution supplémentaire de l'IGF-I (carrés rouges). Le contenu des ingestats en énergie ainsi qu'en protéines est donc important pour la régulation de l'IGF-I. [Reproduit à partir de [38], avec la permission de The Society of Clinical Investigation].

une élévation de l'IGF-I et une rétention d'azote chez des patients atteints du SIDA, d'où l'idée d'utiliser la GH pour préserver la masse maigre des sujets en situation catabolique [35]. Certains travaux réalisés dans l'anorexie mentale ont mis en évidence une diminution des concentrations de GHBP, réversible d'ailleurs après réalimentation [36]. Si les concentrations de GHBP reflètent les concentrations des récepteurs hépatiques de la GH comme il a été observé chez le rat à jeun, cette observation suggère que la résistance à la GH pourrait être la conséquence d'un déficit du nombre des récepteurs somatotropiques.

#### Rôles respectifs des apports énergétiques et protéiques

La réponse de l'IGF-I à la réalimentation après une période de jeûne prolongé est conditionnée par les apports énergétiques et protéiques. Ainsi, lorsque les sujets reçoivent un régime normal en énergie et en protéines après un jeûne prolongé, les concentrations sériques d'IGF-I augmentent et atteignent 70 % des valeurs de départ après cinq jours. En revanche, cette réponse est nettement moins bonne lorsque la réalimentation est réalisée par un régime adéquat en énergie, mais déficient en protéines (figure 5).

Une quantité minimale d'apports caloriques est requise pour une synthèse adéquate d'IGF-I chez l'homme. Quand, après un jeûne prolongé, le régime de réalimentation contient un apport calorique suffisant (35 kcal/kg), la réponse de l'IGF-I est d'autant plus importante que l'apport en protéines est élevé. En revanche, si au cours de la réalimentation on administre un régime à faible contenu calorique (11 kcal/kg) et à fort contenu protéique (1 g/kg), aucune réponse en IGF-I n'est observée [37]. Le contenu des ingestats en énergie ainsi qu'en protéines est donc important pour la régulation de l'IGF-I [38].

La qualité des protéines alimentaires joue également un rôle dans le contrôle de l'IGF-I. L'augmentation des concentrations sériques d'IGF-I après le jeûne est significativement plus rapide avec un régime riche en acides aminés essentiels qu'avec un régime pauvre en ces acides aminés, lorsque l'apport azoté est insuffisant (0,48 g/kg). Ces données montrent que la qualité des protéines est également un facteur qui conditionne la normalisation des concentrations sériques d'IGF-I après le jeûne [39].

#### Effets de la réalimentation et de la suralimentation

Chez des patients dénutris, une réalimentation par voie parentérale induit une augmentation des concentrations sériques d'IGF-I. Ces dernières sont corrélées à la balance azotée, et l'IGF-I est un excellent index des modifications du statut nutritionnel, plus sensible que la transferrine, la préalbumine ou la protéine porteuse du rétinol [40].

Une suralimentation est capable d'induire une augmentation des concentrations sériques d'IGF-I. Cet effet est cependant relativement faible. Ainsi, chez des sujets adultes, un supplément calorique quotidien de 1200-1600 kcal pendant vingt et un jours n'augmente l'IGF-I que de 15 % [41].

Les adultes obèses présentent souvent une diminution de l'IGF-I qui reflète probablement leur hyposomatotropisme [42]. Cette réduction de l'IGF-I plasmatique est proportionnelle à l'accumulation de graisse intra-abdominale [43]. En revanche,

## RÉFÉRENCES

36. Counts DR, Gwirtsman H, Carlsson LMS, Lesem M, Cutler GB. The effect of anorexia nervosa and refeeding on growth hormone-binding protein, the insulin-like growth factors (IGFs), and the IGF-binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75 : 762-7.

37. Isley WL, Underwood LE, Clemmons DR. Changes in plasma somatomedin-C in response to ingestion of diets with variable protein and energy content. *J Parenter Enter Nutr* 1984; 8: 407-11.

38. Isley WL, Underwood LE, Clemmons DR. Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentrations in humans. *J Clin Invest* 1983; 71: 175-82.

39. Clemmons DR, Seek MM, Underwood LE. Supplemental essential aminoacids augment the somatomedin-C/insulin-like growth factor-I response to refeeding after fasting. *Metabolism* 1985; 34: 391-5.

40. Clemmons DR, Underwood LE, Dickerson RN, Brown RO, Hak LJ, McPhee RD, Heizer WD. Use of plasma somatomedin-C/insulin-like growth factor-I measurements to monitor the response to nutritional repletion in malnourished patients. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 191-8.

41. Forbes GB, Brown MR, Welle SL, Underwood LE. Hormonal response to overfeeding. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 608-11.

42. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KKY, Waters MJ, Johnson ML, Lizarralde G. Dual defects in pulsatile GH secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 51-9.

43. Rasmussen MH, Frystyk J, Andersen T, Breum L, Christiansen JS, Hilsted J. The impact of obesity, fat distribution, and energy restriction on insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-binding protein-3, insulin, and growth hormone. *Metabolism* 1994; 43: 315-9.

44. Loche S, Cappa M, Borrelli P, Faedda A, Crino A, Cella SG, Corda R, Muller EE, Pintor C. Reduced growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in children with simple obesity: evidence with somatomedin-C mediated inhibition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 27: 145-53.

45. Nguyen-Yamamoto L, Deal CL, Finkelstein JA, Van Vliet G. Hormonal control in the genetically obese Zucker rat. I. Linear growth, plasma insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding proteins. *Endocrinology* 1994; 134: 1382-8.

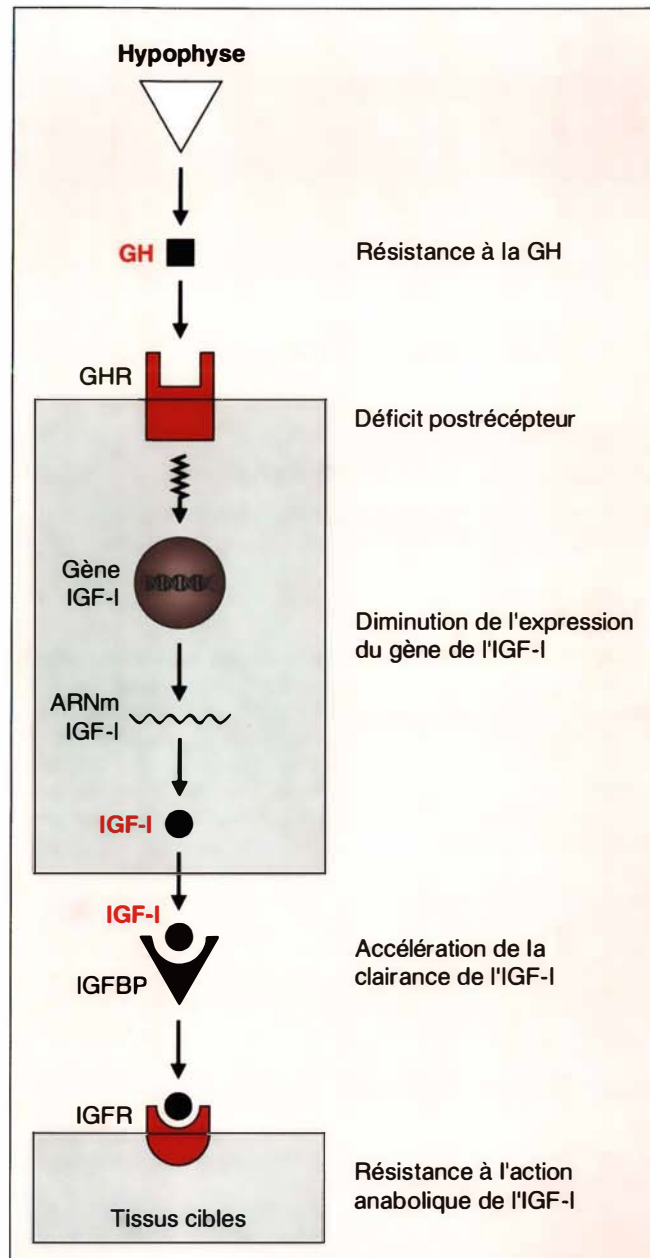


Figure 6. **Résumé des mécanismes impliqués dans la régulation de l'IGF-I chez le rat soumis à une restriction protéique.** La restriction nutritionnelle induit une résistance à la GH. Cette résistance est la conséquence d'un déficit du nombre des récepteurs hépatiques somatotropiques dans le jeûne aigu et d'un déficit postrécepteur dans la restriction protéique. Tant dans le jeûne que dans la restriction protéique, la réduction de l'IGF-I circulant est causée par une diminution de l'expression hépatique du gène de l'IGF-I. La malnutrition induit également une accélération de la clairance et de la dégradation de l'IGF-I. Enfin, les conséquences de la restriction protéique sur la croissance peuvent être attribuées en partie à une résistance à l'action anabolique de l'IGF-I. [Reproduit à partir de [8], avec la permission de The Endocrine Society©].



chez les enfants obèses, les concentrations d'IGF-I sont normales, voire élevées, malgré la diminution de la sécrétion de GH [44]. L'explication de cette apparente hypersensibilité à la GH réside peut-être dans l'élévation des sites somatogéniques, comme il a été suggéré chez le rat Zucker génétiquement obèse [45].

## Conclusion

La régulation de l'IGF-I par les nutriments représente un lien physiologique entre la nutrition et la croissance et le vieil adage « il faut manger pour grandir » trouve ici son substrat moléculaire. Les données actuelles montrent que la nutrition peut contrôler la croissance par de multiples mécanismes, en agissant de manière prépondérante au niveau de la production et de l'action de l'IGF-I (figure 6). La régulation nutritionnelle de l'IGF-I et de ses protéines porteuses constitue aussi un exemple particulièrement remarquable du rôle cardinal joué par les nutriments dans la régulation de l'expression de nos gènes ■

### \* GLOSSAIRE \*

**IGF-I** : *Insulin-like growth factor-I* (anciennement somatomédine-C)

**IGF-II** : *Insulin-like growth factor-II*

**GH** : Hormone de croissance (*growth hormone*)

**GHRH** : Somatocrinine (*growth hormone-releasing hormone*)

**SRIH** : Somatostatine (*somatotropin release inhibiting hormone*)

**IGFBP** : *Insulin-like growth factor binding protein*

**GHBP** : *growth hormone-binding protein*

**ARNm** : Acide ribonucléique messager

**GHR** : Récepteur de la GH

**IGFR** : Récepteur type 1 de l'IGF-I

**kb** : kilobase

**kDa** : kiloDalton

## Summary

### Nutrition and the somatotroph axis: from the molecular mechanisms to clinical issues

Nutritional factors play, with growth hormone, a cardinal role in the regulation of insulin-like growth factor-I, both in man and in animals. The observation of low IGF-I in face of increased GH secretion or despite exogenous GH supports the concept that dietary restriction induces a state of apparent GH resistance. Animal and *in vitro* models have been developed to investigate the mechanisms responsible for GH resistance. These mechanisms are multiple and complex. The role of liver GH receptors is related to the severity of the nutritional insult. In severe dietary restriction such as fasting, a marked decrease of the number of somatogenic receptors supports the role of a receptor defect in the decline of circulating IGF-I. In contrast, in less severe forms of dietary restriction such as protein deprivation, a post-receptor defect in the GH action at the hepatic level is responsible for the IGF-I decline. Nutritional deprivation decreases IGF-I production by diminishing IGF-I mRNA levels in the liver, likely through reduced transcription rate of the *IGF-I* gene.

This decline in *IGF-I* gene expression is mainly caused by nutrient deficiency (amino acids) and less importantly by the nutritionally-induced hormonal changes (insulin). In addition to decreased IGF-I production, dietary restriction also causes an increase in the clearance and degradation of serum IGF-I, which contributes to the reduction of circulating IGF-I. Finally, nutrient deprivation impairs the growth-promoting actions of IGF-I. In humans, both acute dietary and chronic restriction are associated with low serum IGF-I concentrations. Both energy and proteins are critical in the regulation of serum IGF-I concentrations. The essential amino acids content of the diet is also crucial for the optimal restoration of IGF-I after fasting. Overfeeding is not as potent a stimulus for raising IGF-I as dietary restriction is for reducing serum IGF-I. Clinical studies suggest that circulating IGF-I is an index of variations of the nutritional status, more sensitive and reliable than conventional nutritional markers (prealbumin, transferrin...).

## TIRÉS À PART

J.P. Thissen.

*m/s n°9, vol. 11, septembre 95*