

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université des Frères Mentouri-Constantine1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire



Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master
Spécialité : *Biochimie de la nutrition*

Intitulé :

**Les troubles de l'hormone de croissance (*Growth Hormone- GH*):
Étude sur des cas de retard de croissance et d'acromégalie**

Présenté par : *Imene Laboudi et Rania Kitouni*

Le : 03/07/2018

Jury d'évaluation :

Président:	Dr. N. Abed	MC. Université frères Mentouri- Constantine1
Rapporteur :	Dr. H. Boukhalfa	MC. Université frères Mentouri- Constantine1
Examineur :	Dr. A. Daffri	MC. Université frères Mentouri- Constantine1

*Année universitaire
2017 – 2018*

Remerciements

Je tiens, en premier lieu, à remercier Dieu le tout puissant de nous a donné le courage et la patience durant toutes ces années.

Nos sincères gratitude s'adressent à notre encadreur Mme Boukhalefa pour les conseils précieux durant l'élaboration de ce travail.

Notre remerciement s'adresse aussi au docteur Caouahe N. et tout le service d'endocrinologie D'hôpital Universitaire Constantine

Nous remercions aussi les membres de jury qui nous ont fait l'honneur d'accepter le jugement de notre travail.

Notre sincère reconnaissance à nos enseignants du département de biochimie

Enfin, nous souhaiterons exprimer nos plus sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Nombreuses sont les personnes qui m'ont marqué durant ma vie, autant d'amour qui m'a entouré et qui a fait de moi cette personne que je suis. A tous je leur dédie ce modeste travail.

C'est avec le grand honneur que je le dédie aux êtres les plus chers de ma vie.

- Ma mère et mon père qui m'ont toujours encouragé dans ma vie.*
- Mes chères frère Ahmed Salem et Oussama.*
- Mon cher mari Oussama pour sa présence et encouragement.*
- Mes oncles Boubaker et Toufik,*
- Toute la famille LABOUDI et la famille BEN ZABOUCHI.*
- Mes amies Rania, Amira, Rym, Marwa et Ikram*
- A toute personne ayant contribué à l'élaboration de ce travail, par un conseil, ou même un sourire*

Laboudi Imene

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents, en guise de gratitude pour tout leur sacrifice, soutien, confiance, compréhension et amour. Vous êtes les êtres les plus chères à mon cœur, aucun mot ne pourra exprimer ma gratitude et mon estime pour vous.

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour, à mes sœurs khaoula et chahrazed , mes frères seif et mohammed et mon neveu taha-amine , Merci pour tout...pour votre amour, la confiance et l'énergie que vous m'aviez donnée....

A mon oncle hakim et mes tentes samia et bariza

Et A toute la famille kitouni

A tous mes amis (es) surtout ma chère amie Imene

A tous ceux que j'aime, ceux qui m'aiment et me respectent de près ou de loin.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce Travail soit possible, je vous dis merci

KITOUNI RANIA

Liste des abréviations

AND	acide désoxyribonucléique
AMPC	adénosine monophosphate cyclique
ARNm	acide ribonucléique messenger
DS	déviatiion standard
FFA	<i>Free Fatty Acids</i>
GH	<i>Growth Hormone</i>
GH-R	récepteur d'hormone de croissance
GHRH	hormone de libération de l'hormone de croissance
hGH	hormone de croissance chez l'être humain
IGF-1	facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline
IMC	indice de masse corporelle
IRM	imagerie par résonance magnétique
SRIH	hormone protéique inhibitrice de l'hormone de croissance
SST	récepteur de somatostatine
SNC	système nerveux centrale
TSH	<i>thyroestimuline hormone</i>

Figure 1 : Structure secondaire de l'hGH.	4
Figure 2 : Diagramme représentant la structure de quelque membre de la famille de récepteurs hématopoïétique humain	5
Figure 3 : Représentation schématique de la sécrétion de la GH et de sa régulation	6
Figure 4 : Mécanismes de transduction des récepteurs de la SRIH et de la GHRH mis en jeu dans la cellule somatotrope	7
Figure 5 : Représentation hélicoïdale et "en serpent" du récepteur GHSR.....	8
Figure 6 : Structures primaire et secondaire de l'IGF-I équin.....	9
Figure 7 : Courbe de croissance de Sempé et Pédrón	12
Figure 8 : Patient présentant un retard de croissance	13
Figure 9 : Aspect typique du corps et visage chez des patients atteints d'acromégalie	14
Figure 10 : Photographie du système immulite 2000 « siemens »	20
Figure 11 : Répartition des patients présentant un retard de la croissance selon le sexe	23
Figure 12 : Répartition des malades du retard de la croissance selon l'âge et le sexe.	24
Figure 13 : Répartition des malades d'acromégalie selon le sexe.	25
Figure 14 : Répartition des malades d'acromégalie selon le sexe et l'âge.	26
Figure 15 : Répartition des patients d'acromégalie selon les pathologies.	28
Figure 16 : Répartition des patients d'acromégalie selon le sexe et les pathologies.....	30
Figure 17 : Répartition des patients de retard de la croissance selon le taux de la GH.....	31
Figure 18 : Taux physiologiques de la GH selon l'âge et le sexe.....	31
Figure 19 : Répartition des patients d'acromégalie selon le taux de la GH.	32
Figure 20 : Taux de GH selon le sexe et l'âge chez les patients atteints d'acromégalie.	33
Figure 21 : Répartition des patients de retard de croissance selon le taux d'IGF-1	34
Figure 22 : Répartition des patients d'acromégalie selon le taux d'IGF-1	36
Figure 23 : Répartition des patients de retard de la croissance selon l'IMC	38
Figure 24 : Répartition des patients d'acromégalie selon l'IMC et le sexe.....	39

Sommaire

Liste des abréviations

liste des figures

Introduction..... 1

Chapitre 1: *Partie bibliographique*

1. L'hormone de croissance

1.1. Définition 3

1.2. Structure 3

1.3. Récepteur membranaire de l'hormone de croissance (GHR) 4

1.3.1 Structure du récepteur de l'hormone de croissance 4

1.3.2 Mécanisme d'action 5

1.4. Sécrétion de l'hormone de croissance 5

1.4.1 Rythme sécrétoire 5

1.4.2 Régulation de la sécrétion de la GH 6

1.5. Nutrition et sécrétion de la GH..... 9

1.5.1. Prise alimentaire 9

1.5.2. Glycémie et insuline..... 9

1.5.3. Acides gras libres ou *free fatty acids* (FFA)..... 10

2. Les troubles de l'hormone de croissance

2.1 .Déficit en GH 11

2.2. Excès en GH (Acromégalie)..... 11

2.3 .Evaluation de l'état nutritionnel 12

2.3.1. Données cliniques..... 12

2.3.2 Données para-cliniques 14

2.4.Traitements des troubles de la GH :	16
2.4.2 Cas de déficit :	17
2.4.2 Cas d'une acromégalie	17

Chapitre 2: matériel et méthodes

1. Type d'étude	18
2. Recrutement des individus	18
2.1 Population étudiée :	18
2.2 Critères d'inclusion:	18
3. Méthodologie	18
3.1 Fiche de renseignement	18
3.2 Renseignements cliniques	18
3.3 Renseignements biologiques	18
4. Technique de dosage de la GH et de l'IGF-1	19
4.1 prélèvement	19
4.2 Fonctionnement de l'appareil	19
4.3 Domaines d'utilisation	20
4.4 Contrôle de qualité	20
4.5 Dosage de la h-GH	21
4.6 Dosage d'IGF-1	21
4.7 Réaction de chimiluminescence (GH, IGF-1)	22
4.8 Lecture et interprétation des résultats	22

Chapitre 3 : Résultats et discussions

1. Répartition des sujets selon le sexe	23
1.1 Cas de retard de la croissance	23
1.2 Cas d'acromégalie	24
2. Répartition des pathologies	26
2.1 Cas de retard de la croissance	26

2.2 Cas d'acromégalie	26
3. Variations des taux de la GH selon l'âge et le sexe	30
3.1 Cas de retard de la croissance	30
3.2 Cas d'acromégalie	32
4. Variations des taux d'IGF-1 selon l'âge et le sexe.....	34
4.1 Cas de retard de croissance :	34
4.2 Cas d'acromégalie	35
5. Répartition selon IMC :	37
5.1 Cas de retard de la croissance :	37
5.2 Cas d'acromégalie	38

Conclusion

Références bibliographiques

Annexe

Résumés

Introduction

La somatotrophine (hormone de croissance, [hGH]) est une hormone polypeptidique synthétisée, stockée et sécrétée au niveau des cellules somatotropes de l'antéhypophyse. Elle est libérée sous l'influence de deux peptides hypothalamiques, le facteur stimulant GHRH ou somatolibérine et le facteur inhibiteur SRIH ou somatostatine (1).

C'est un facteur de croissance pour les os et les muscles, ou un facteur de différenciation et un régulateur métabolique pour le foie, le tissu adipeux et le muscle (2).

La production de GH est fortement dépendante de l'âge, du sexe et de l'état métabolique (3). Il existe une très forte relation de la GH avec le métabolisme énergétique, notamment les taux circulants des substrats énergétiques comme le glucose et les acides gras, et même avec la simple prise alimentaire

Le déficit en hormone de croissance (GH) peut être secondaire à une tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire, à une irradiation crânienne ou être idiopathique (4). Il est difficile à diagnostiquer. L'ensemble des données cliniques, radiologiques et hormonales le font suspecter. Les tests de stimulation de la GH font partie de l'évaluation, leurs valeurs seuils ont été établies arbitrairement (5).

L'acromégalie est provoquée par l'hypersécrétion autonome d'hormone de croissance (GH). La GH stimule la sécrétion hépatique d'*Insulin-like growth factor 1* (IGF-1), qui est responsable de bon nombre des manifestations cliniques de l'acromégalie (6). Il s'agit d'une affection lentement évolutive caractérisée par des modifications cosmétiques puis, plus tardivement, aggravée par des complications articulaires, cardio-respiratoires réduisant l'espérance de la vie de ces patients (7). Les hommes et les femmes semblent être affectés à part égale par la maladie, dont le diagnostic est en moyenne posé vers l'âge de 44 ans (8).

Cette étude rétrospective, a été réalisée dans la période de mars à juin 2018. Nous nous sommes intéressés à une population de patients présentant des troubles de la GH, au niveau du service d'endocrinologie du CHU- Constantine. Les dossiers des malades disponibles dans le service depuis l'année 2015 à 2017, ont été exploités, pour étudier leurs bilans hormonaux.

Dans la première partie de ce mémoire, nous présentons une synthèse de la littérature portant sur : des généralités sur l'hormone de croissance, le contrôle de sécrétion de la GH, les troubles de la GH et les traitements. La deuxième partie est une description de la population étudiée et du matériel et des méthodes de dosage de la GH et de l'IGF-1. La troisième partie présente les différents résultats et leur discussion, avant de terminer par une conclusion générale de cette étude.

Chapitre 1 :
Partie bibliographique

1. L'hormone de croissance

1.1 Définition

L'hormone de croissance ou la somatotrophine (*human growth hormone*, GH) est une hormone polypeptidique synthétisée, stockée et sécrétée au niveau des cellules somatotropes de l'antéhypophyse (la partie intérieure de l'hypophyse) (9).

La GH a une action lipolytique (mobilisation des graisses), hyper-glycémiant et diabétogène. Aussi, elle stimule la chondrogenèse et l'ostéogenèse par l'intermédiaire de l'IGF (*insulin-like growth factor*) qui est un anti natriurétique par diminution du niveau de sodium urinaire (10).

La GH est liée à différentes pathologies comme l'acromégalie dans le cas d'excès de sécrétion et le nanisme dans le cas de déficit de cette hormone.

1.2 Structure

La GH est codée par le chromosome 17, de même que le gène *hGH-V* (V : variant) exprimé dans le placenta. Les transcrits du gène *hGH-N* donnent naissance à deux ARNms qui codent pour deux protéines (11). L'une, de 22 kDa, est la forme prédominante (90 à 95 %), composée de 191 acides aminés comprenant 2 ponts disulfures. Elle est responsable, en grande partie, de l'activité biologique (12) ; l'autre, de 20 kDa, est la forme minoritaire (5 à 10 %). Elle a une affinité moindre pour le récepteur et une activité biologique incertaine, de laquelle manquent les acides aminés 32 à 46 (11).

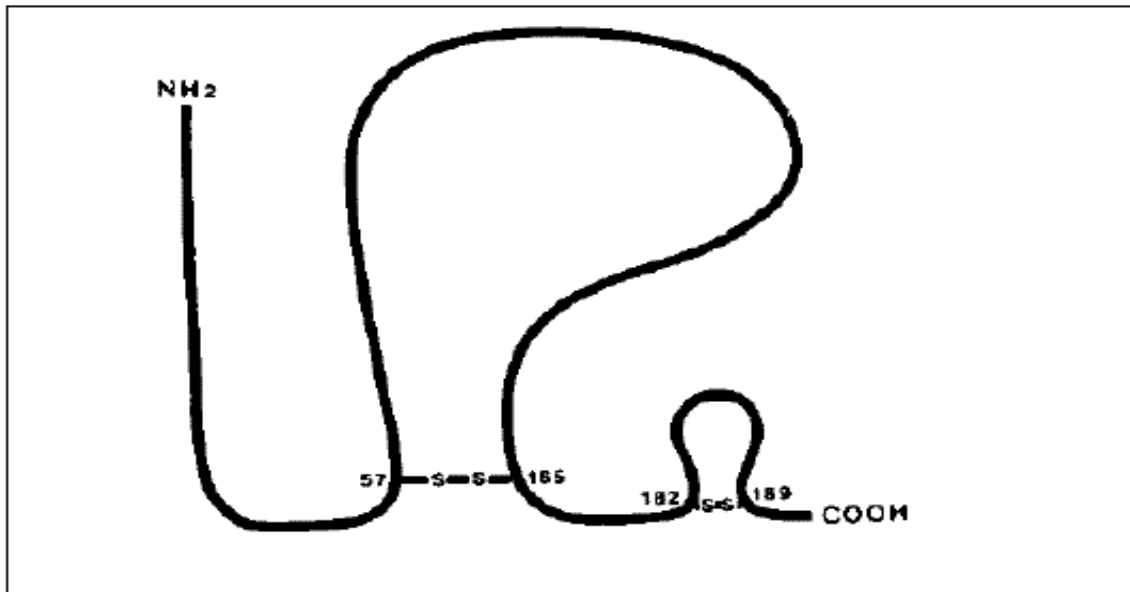


Figure 1 : Structure secondaire de l'hGH (13).

1.3 Récepteur membranaire de l'hormone de croissance (GHR)

Le GHR (*Growth Hormone Receptor*) est présent dans de nombreux tissus : os, muscles squelettiques et cardiaques, cerveau, tissu adipeux, et en particulier dans le foie où il se trouve en très grande concentration (14).

1.3.1 Structure du récepteur de l'hormone de croissance

Le GHR est structurellement apparenté aux récepteurs de la prolactine et des cytokines qui constituent la famille des récepteurs hématopoïétiques (15). Ils possèdent un domaine cytoplasmique variable, un domaine extracellulaire plus conservé et un seul domaine transmembranaire hydrophobe. Le gène humain localisé sur le chromosome 5, couvre au moins 87 kb et contient 9 exons (16). Leur ADNc code pour une protéine de 626 acides aminés contenant un peptide signal et possédant un domaine transmembranaire (17). Le domaine extracellulaire qui lie l'hormone comporte environ 250 acides aminés. Il contient plusieurs résidus cystéine.

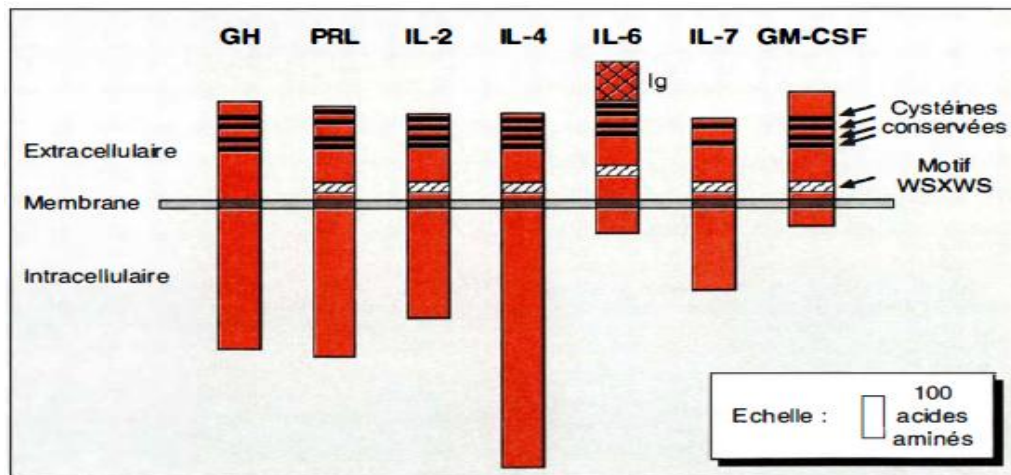


Figure 2 : Diagramme représentant la structure de quelque membre de la famille de récepteurs hématopoïétique humain (18)

1.3.2 Mécanisme d'action

Une molécule de GH se fixe sur deux molécules de récepteurs, permettant la dimérisation du récepteur. La première boucle de la GH, se fixe sur un premier récepteur et le rend inactif, c'est la fixation de la seconde boucle sur un deuxième récepteur qui rend le complexe biologiquement actif (12). Cela va autoriser la transduction du signal par une tyrosine kinase, et l'activation de la voie de transcription nettement moins soumise aux variations nyctémérales (cycle de 24 heures) et aux stimuli physiologiques que la forme 22 kDa (19). Cela va autoriser la transduction du signal par la kinase et l'activation de la voie de transcription (20).

1.4 Sécrétion de l'hormone de croissance

1.4.1 Rythme sécrétoire

La sécrétion de la GH est pulsatile avec un certain nombre de bouffées sécrétoires diurnes d'amplitude relativement faible, liées à l'alimentation, à l'exercice physique ou au stress, et de bouffées nocturnes (sueurs nocturnes), plus constantes dans leur chronologie, et dont la première bouffée, ou pic majeur est liée à l'apparition de la première phase de sommeil lent (21). La concentration plasmatique de la GH, lors des pics, est extrêmement élevée ; alors qu'elle est souvent inférieure à la limite de détection des dosages immunologiques usuels entre les bouffées (22). Les caractéristiques de cette sécrétion (amplitude des pics, périodicité) varient en fonction de l'âge et du sexe

a) Somatolibérine GHRH (*Growth Hormone Releasing Hormone*)

Le GHRH est un peptide de 44 acides aminés connue pour son rôle dans la stimulation de la libération de l'hormone de croissance (24). Elle est principalement sécrétée par les neurones hypothalamiques du noyau arqué. La GHRH se lie à son récepteur couplé aux protéines G (GHRH-R), pour activer diverses voies de signalisation impliquant principalement l'AMPc et le Ca^{+2} , et stimule ainsi la sécrétion de la GH. La production de GHRH est fortement dépendante de l'âge, du sexe et de l'état métabolique (3).

b) Somatostatine SRIH (*Somatotrope Release Inhibiting Factor*)

La somatostatine est un peptide cyclique. Elle existe sous deux formes : un peptide de 14 acides aminés et un autre de 28 (25).

La SRIH, se lie à ses récepteurs (sst-R) couplé aux protéines G. Elle active de nombreuses voies de signalisation, mais c'est par la diminution des concentrations intracellulaires en AMPc, et surtout en calcium, qu'elle va relayer son action inhibitrice sur la sécrétion de la GH dans la cellule somatotrope (figure 4).

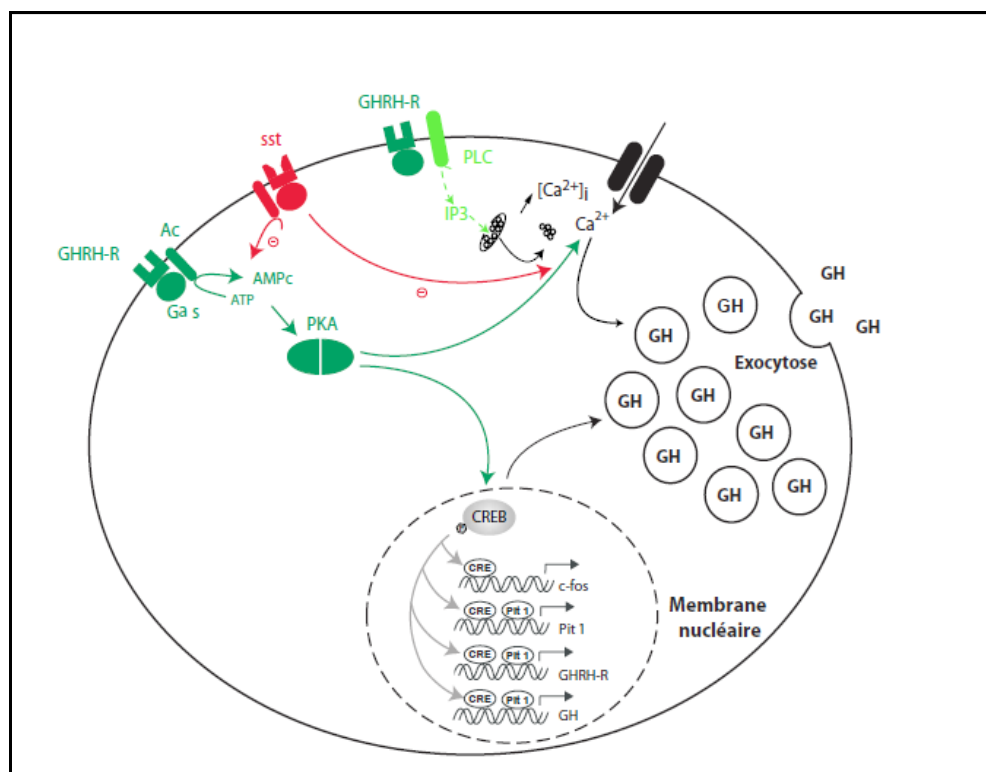


Figure 4 : Mécanismes de transduction des récepteurs de la SRIH et de la GHRH mis en jeu dans la cellule somatotrope (26)

c) Ghréline

La ghréline est une hormone peptidique acylée de 28 acides aminés, issue du tractus gastro-intestinal. Elle a initialement été identifiée comme le ligand endogène du GHS-R1a (*Growth Hormone Secretagogue Receptor 1a*) et pour son puissant effet sécrétagogue de la GH (27). Elle est responsable du pic pré- et postprandial de la GH (28).

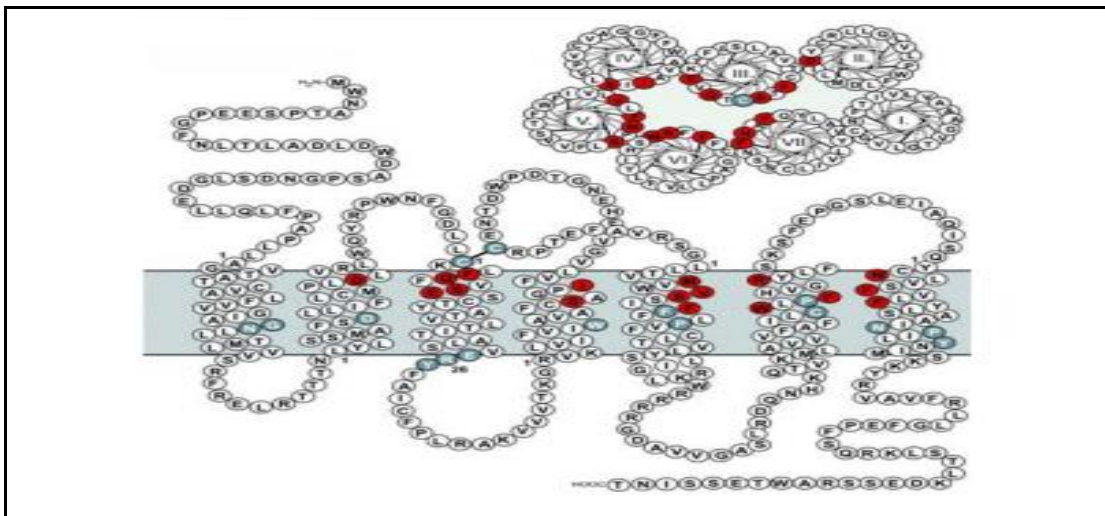


Figure 5 : Représentation hélicoïdale et "en serpentin" du récepteur GHSR (26)

d) Leptine

La leptine est une hormone peptidique sécrétée par les tissus adipeux (29). Elle stimule la sécrétion de la GH par la diminution de la libération de la SRIH et l'augmentation de la GHRH au niveau de l'hypothalamus (30).

e) *Insulin-like growth factor (IGF-1)*

L'IGF-1 ou somatomédine C, est une hormone polypeptidique de 70 acides aminés et de poids moléculaire 7,5 kDa (31) (figure 5). L'IGF est un analogue de l'insuline parce qu'il est très proches de sa structure et son activité. Il est produit principalement dans le foie et sert d'hormone d'endocrine (ainsi que paracrine et autocrine), agissant sur l'action de la GH dans les tissus périphériques tels que le muscle, le cartilage, les os, les reins, les nerfs, la peau et les poumons (32), sous contrôle de la GH et de la nutrition (9). Son administration inhibe fortement la sécrétion de la GH (33).

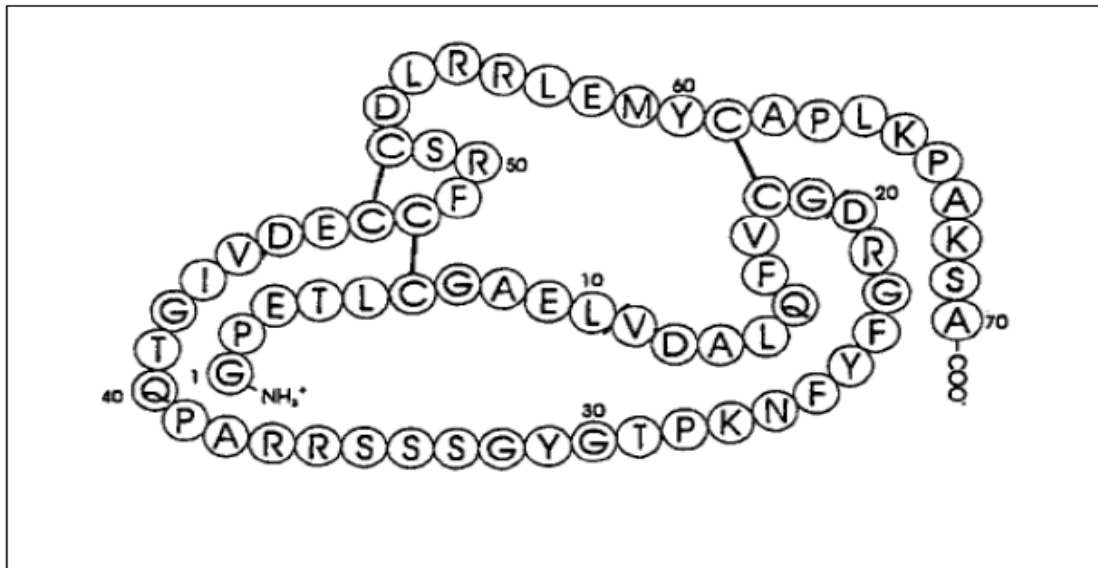


Figure 6 : Structures primaire et secondaire de l'IGF-I équin (32).

1.5 Nutrition et sécrétion de la GH

1.5.1. Prise alimentaire

Le statut nutritionnel de l'organisme et l'un des régulateurs de la sécrétion de la GH. A la période du jeûne, l'augmentation de la GHRH et la réduction de la SRIH augmentent la sécrétion de la GH. Les modifications de la sécrétion de ces sécrétagogues hypothalamiques sont liées aux réarrangements hormonaux et métaboliques associés à la restriction alimentaire (34).

1.5.2. Glycémie et insuline

L'hypoglycémie stimule la sécrétion de la GH chez l'homme tandis que l'hyperglycémie l'inhibe (35).

L'insuline en plus de son action sur la glycémie, participe directement à la régulation de la sécrétion de la GH. Cette hormone pancréatique agit au niveau hypothalamique en stimulant la sécrétion de la SRIH chez l'homme (36).

1.5.3. Acides gras libres ou *free fatty acids* (FFA)

Les acides gras libres (FFA) inhibent la sécrétion de la GH chez l'homme. Cette dernière, exerce un effet lipolytique sur le tissu adipeux, induisant une libération de glycérol et de FFA dans la circulation sanguine (37). Les FFA inhibent en retour la sécrétion de la GH. Cet effet est provoqué par une augmentation de l'expression et de la sécrétion de SRIH au niveau hypothalamique (38). Cependant les FFA agissent principalement sur la sécrétion de la GH au niveau hypophysaire (39).

2. Les troubles de l'hormone de croissance

La croissance est un processus génétiquement déterminé même s'il est modulé par des facteurs environnementaux comme la nutrition et certaines maladies organiques ou psychiques (40). Les troubles de la GH sont liés à différentes pathologies en particuliers le nanisme dans le cas de déficit de sécrétion et l'acromégalie et gigantisme dans le cas d'excès de cette hormone.

2.1 Déficit en GH

Le déficit en hormone de croissance (*GHD*) est défini par une carence totale ou partielle de la sécrétion de la GH par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse (41), isolée ou accompagnée d'une carence en d'autres hormones hypophysaires.

Le *GHD* peut être acquis ou congénital. Les causes congénitales d'anomalies comprennent les anomalies du récepteur de la GHRH et du gène *GHI*, et certaines malformations du SNC (système nerveux centrale). Les causes acquises comprennent l'irradiation thérapeutique du SNC (42).

2.2 Excès en GH (Acromégalie)

L'acromégalie est un trouble neuroendocrinien insidieux, résultant généralement d'une hypersécrétion de la GH par un adénome hypophysaire. Elle se voit principalement au cours de la 3^{ème} et 4^{ème} décennie de la vie, mais les études récentes ont montré une incidence assez élevée d'adénomes hypophysaires chez les personnes âgées (43).

Cette hypersécrétion hormonale se déclenche chez les patients atteints d'une tumeur bénigne de l'hypophyse (adénome hypophysaire). Plus rarement l'acromégalie est liée à la suractivité de l'hypophyse ou à une prédisposition héréditaire (44).

2.3 Evaluation de l'état nutritionnel

2.3.1. Données cliniques

a) Cas de déficit en GH

Le diagnostic du déficit en GH (*GHD*) est fait par l'ensemble des données cliniques.

- ✓ La taille : est mesurée en position couchée jusqu'à l'âge de 2-3 ans. A partir de 100 cm, la mesure se fait debout, tête défléchie, avec toise murale fixée ou stadiomètre de Harpenden.
- ✓ Le poids : La mesure du poids est une opération fréquente et banale en médecine, qu'il importe néanmoins d'effectuer avec minutie, sujet déshabillé (45).

Ces deux paramètres sont interprète à partir de la courbe de croissance de Sempé et Pédrón.

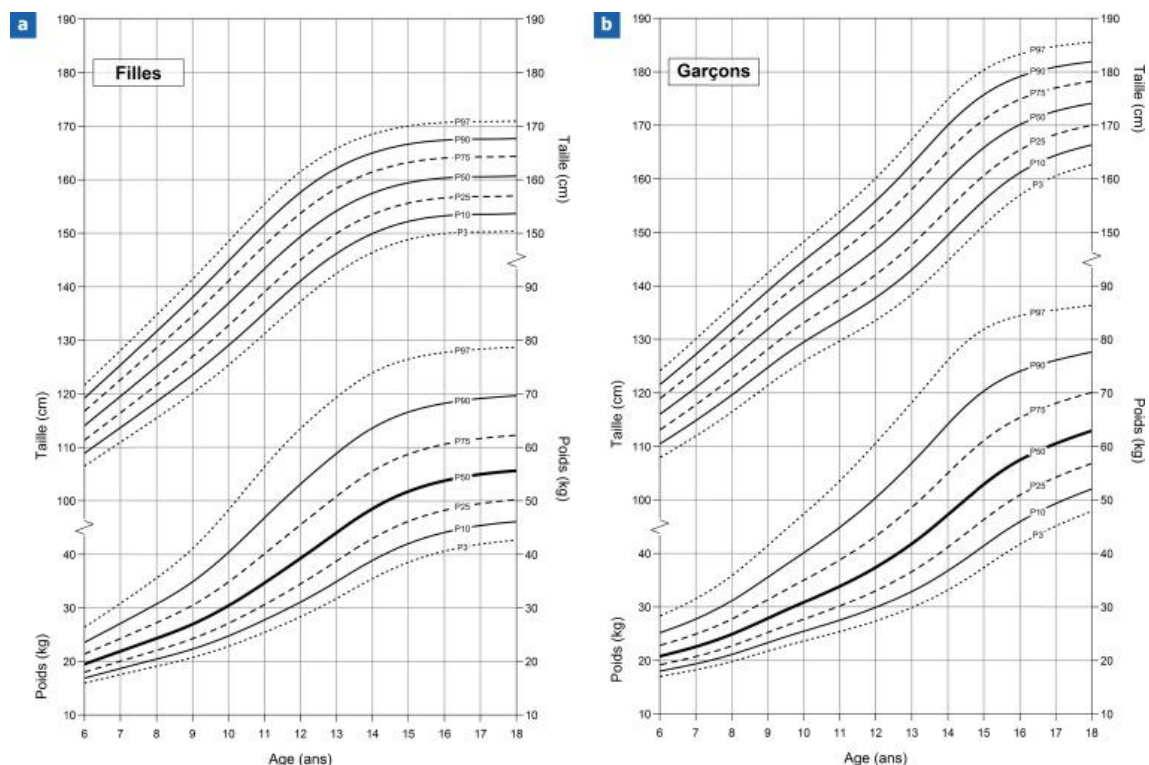


Figure 7 : Courbe de croissance de Sempé et Pédrón (46).

La croissance est dite normale si les paramètres mesurés évoluent de façon parallèle aux courbes de références (47).

- ✓ La vitesse de croissance (cm/an) : La VC c'est le nombre de centimètres acquis en une année (45). Elle est généralement inférieure à 6 cm/an avant l'âge de 4 ans, < 5 cm/an entre 4 et 8 ans et < 4 cm/an avant la puberté (42).
- ✓ L'indice de la masse corporelle (IMC) : L'IMC ou l'indice de corpulence ou indice de Quételet, est le reflet de l'état nutritionnel et de la masse grasse. Il se calcule par le rapport du poids sur la taille au carré et s'exprime en percentile (45).
- ✓ Le poids par rapport à la taille : Elle s'obtient en comparant le poids par rapport au poids moyen pour la taille de l'enfant (âge statural). Il s'exprime en déviation standard(DS) par rapport à la taille ou mieux en pourcentage (45).



Figure 8 : Patient présentant un retard de croissance (47)

b) Cas d'une Acromégalie

L'acromégalie est diagnostiquée chez l'adulte (âge moyen 40 ans) et touche autant les hommes que les femmes. Les principales caractéristiques cliniques de l'acromégalie sont des extrémités élargies (mains et pieds), des doigts agrandis, épaissis et boudinés et un épaississement des tissus mous. L'aspect du visage est caractéristique : un nez épais et large, des pommettes saillantes, un front bombé, des lèvres épaisses et des traits grossiers. L'os et la peau du front sont épaissis ce qui conduit parfois à des bosses frontaux. Une croissance excessive de la mandibule associée à un prognathisme

(Caractérisé par une extension de la partie inférieure de la mâchoire), une augmentation du volume des maxillaires, un écartement des dents et une malocclusion des mâchoires peuvent apparaître. L'acromégalie a également des conséquences rhumatologiques, cardiovasculaires, respiratoires et métaboliques (48).



Figure 9: Aspect typique du corps et visage chez des patients atteints d'acromégalie (49,50)

3.2.2 Données para-cliniques

a) Age osseux

La détermination de l'âge osseux sert à apprécier la maturation osseuse. La méthode idéale qui allierait la simplicité d'emploi, la reproductibilité et la précision n'existe pas encore. En fait, on a recours à trois techniques :

- la numération des points d'ossification,
- la cotation, qui consiste à chiffrer les points d'ossification en fonction de leurs dimensions,
- enfin le recours à un atlas. C'est la méthode actuellement la plus utilisée, sous la forme de l'atlas de Greulich et Pyle. On peut reprocher à cet atlas d'avoir été établi à la fin des années 50, sur une population qui ne correspond plus tout à fait à celle que nous étudions actuellement. Il peut exister des dissociations entre la

maturation des doigts et la maturation du carpe (8 petits os courts, solidement articulés entre eux et disposés sur deux rangées de 4 os chacune), mais on donne toujours la priorité aux doigts dans l'appréciation de la maturation. L'important n'est pas la valeur stricte à un moment donné, mais le profil évolutif de l'âge osseux (51).

La stratégie du diagnostic, devant un retard de croissance, laisse actuellement une place importante à l'imagerie.

b) Tests de stimulation de la GH

Les valeurs de base de la GH sérique ne sont pas discriminantes, la GH étant sécrétée par pulses au cours du nyctémère. De très nombreux stimuli ont été utilisés pour évaluer la réserve hypophysaire mobilisable en GH, elle-même reflet de la fonction somatotrope : insuline, arginine, ornithine, L-Dopa, clonidine, glucagon, et bêtabloquants (52). La plupart agissent au niveau hypothalamique par l'intermédiaire de la stimulation de la GHRH, ou de l'inhibition de la somatostatine, stimulant par conséquent la sécrétion de la GH. La GHRH peut être utilisé comme agent stimulant. Bien que ces différences de capacité stimulante aient été souvent signalées, le seuil de la GH sérique, arbitrairement choisi, en deçà duquel un diagnostic de *GHD* est porté ne dépend pas du stimulus choisi.

c) Tests de freinage de la GH

Aident au diagnostic d'hyperactivité hypophysaire, ce qui joint aux autres examens sanguins et à l'imagerie, peut aider à identifier et localiser les tumeurs hypophysaires.

d) Mesures des taux d'IGF-1 et d'IGFBP-3

Les mesures de l'IGF-1 circulant, produit par le foie, et de l'IGFBP-3, protéine plasmatique transportant l'IGF-I, contribuent au diagnostic du *GHD* (53).

- **TAUX D'IGF-1**

Les mesures de l'IGF-1, reflètent l'activité de la GH. Ses valeurs peuvent être extrêmement variables et difficiles à interpréter car sont très dépendants de l'âge et l'état nutritionnel (42, 54). Avant la puberté, les taux d'IGF-1 sont normalement bas et ne permettent pas de faire une discrimination fiable entre les valeurs normales et

anormales. Mais à la puberté les taux augmentent et s'interprètent par rapport à l'âge osseux.

Une IGF-1 normale permet d'exclure un déficit en GH. Cependant, des valeurs basses d'IGF-1 sont observées dans d'autres affections que le déficit en GH, telles que la carence psychosociale, la dénutrition et l'hypothyroïdie, les pathologies hépatiques, le diabète sucré et l'insuffisance rénale (42; 55).

- **TAUX D'IGFBP-3**

Les taux d'IGFBP-3 qui est le principal transporteur des peptides IGF, contrairement à l'IGF-1, sont moins touchés par la dénutrition (42). Donc, c'est le meilleur marqueur du *GHD* à l'âge d'enfance surtout avant un an (56).

Les concentrations d'IGFBP-3 inférieures à 0,7 (ng /l) à la naissance et inférieures à 1 (ng /l) entre 3 mois et 2 ans sont évocateurs de *GHD* (57).

- e) **Scanner ou IRM en cas d'insuffisance hypophysaire avérée**

L'évaluation de l'état de la glande hypophysaire et de la selle turcique (cavité osseuse où se trouve l'hypophyse) par une IRM permet de déterminer les anomalies dans la région hypophysaire ou la détection d'une lésion tumorale (58).

- f) **Bilan thyroïdien**

L'hypothyroïdie ou un défaut de fonctionnement de la thyroïde peuvent être responsables d'une acromégalie.

2.4 Traitements des troubles de la GH

2.4.1 Cas de déficit de GH

Le traitement par la GH recombinante est préconisé chez l'enfant. La posologie est habituellement de 0,03-0,05 (mg/kg), en injection sous cutané, 1 fois/jour. Cette prise va permettre l'augmentation de la vitesse de la croissance jusqu'à 10 à 12 cm/an pendant la première année. Par la suite l'augmentation est plus lente mais elle reste supérieure à ce qu'elle aurait été sans traitement. Le traitement est poursuivi jusqu'à l'obtention de la taille cible, ou jusqu'à ce que la vitesse de croissance diminue à moins de 2,5 (cm/an) (42, 53).

2.4.2 Cas d'une acromégalie

Il existe trois traitements possibles : le premier traitement est chirurgical et consiste à retirer l'adénome hypophysaire. Le deuxième traitement se fait par les médicaments pour la réduction du taux de l'hormone de croissance. Ils sont aussi utilisés en association avec la chirurgie. Le troisième traitement se fait par l'utilisation de radiothérapie (rayons X, rayons gamma,...) qui va permettre de détruire les cellules de la tumeur et les empêchent de se multiplier (50).

Chapitre 2 :
Matériel et méthodes

1. Type d'étude

L'étude que nous avons menée, est une étude observationnelle de type rétrospective d'un échantillon de population présentant des troubles de la GH, au niveau du service d'Endocrinologie du CHU-Constantine.

2. Recrutement des individus

2.1 Population étudiée

La population cible de l'étude est constituée de deux groupes de patients des deux sexes: le premier est formé de 30 sujets malades présentant un retard de croissance, tous jeunes âgés de 5 à 20 ans; le deuxième groupe est composé de 25 patients présentant une acromégalie, d'un âge compris entre 16 et 70 ans.

2.2 Critères d'inclusion

- Tout malade ayant un signe de retard de croissance ou d'acromégalie,
- Tout âge confondu,
- Sans distinction de sexe.

3. Méthodologie

3.1 Fiche de renseignement

Cette fiche permet d'intégrer les renseignements cliniques et para cliniques nécessaires à la compréhension du bilan des patients, après consultation de leurs dossiers médicaux (annexe1).

3.2 Renseignements cliniques

C'est la première partie recueillie pour l'identification du sujet (âge, sexe), et les mesures anthropométriques (poids, taille, IMC).

3.3 Renseignements biologiques

Cette partie correspond à certains renseignements biologiques nécessaires pour cette étude qui comprend : GH, IGF-1, glycémie, cortisol, ACTH, profil lipidique (TG, LDL, HDL, cholestérol), FNS, phosphore et calcium, FSH, LH, testostérone, FT4, FT3, TSH.

4. Technique de dosage de la GH et de l'IGF-1

4.1 Prélèvement

Des prélèvements intraveineux, sur tube héparine, sont réalisés sur l'avant bras du patient, en général au pli du coude, afin de récupérer le sang, puis le plasma par centrifugation à 3000 tr/min pendant 10 min. Les dosages de la hGH (*Humain Growth Hormone*) et de l'IGF-1 sont effectués le jour même.

Précautions et conseils de conservation

- Le patient doit être à jeûne et au repos complet pendant 30 minutes avant le prélèvement sanguins.
- Il est recommandé de clarifier les échantillons hyperlipémiques par ultracentrifugation.
- Des échantillons hémolysés peuvent être révélateurs d'une préparation inadéquate du prélèvement avant son envoi au laboratoire ; il faudra donc interpréter les résultats avec prudence.
- Réfrigérer le plasma le plus rapidement possible. La conservation de l'échantillon se fait entre 2 et 8°C pendant 8 heures, ou à -20°C durant 2 mois en aliquote. Eviter de multiplier les cycles de congélation/décongélation.

4.2 Fonctionnement de l'appareil

Le dosage de la hGH et du facteur de croissance insuline-like est réalisé à l'aide d'un automate de dosage immunologique "IMMULITE 2000 " de marque " SIEMENS" d'accès aléatoire, avec une capacité de chargement de 200 échantillons.

IMMULITE 2000 a été choisi, pour divers types de tests immunologiques, en raison de la flexibilité de sa plate-forme, la largeur du menu, la facilité d'utilisation, la fiabilité des essais à haute performance et un fonctionnement entièrement intègre.

Il permet d'effectuer différents dosages dont ceux des hormones de la reproduction, des hormones thyroïdiennes et des vitamines.

Le marquage est chimioluminescent pour tous les paramètres dosés par IMMULITE. Les résultats sont exprimés en (ng/ml) grâce à une courbe d'étalonnage.

Un ordinateur est intégré à l'appareil pour plusieurs objectifs : la surveillance des réactifs et des dilutions, le contrôle du déroulement des réactifs, le contrôle des résultats, le fonctionnement de l'automate et l'identification des échantillons, afin de maximiser la flexibilité et la productivité du laboratoire.



Figure 10 : Photographie du système immulite 2000 « siemens »

4.3 Domaines d'utilisation

Dosages quantitatifs de l'hormone de croissance humaine (hGH) et du facteur de croissance insuline-like (IGF-1) dans le sérum ou le plasma hépariné. Réservé à usage diagnostique *in vitro* avec les analyseurs des systèmes IMMULITE 2000, ces tests constituent une aide au suivi des patients.

4.4 Contrôle de qualité

Des contrôles sont réalisés à l'aide des pools de sérums avec au moins deux niveaux de concentrations (faible ou élevée) d'hGH et d'IGF-1, qui sont utilisés pour cet effet.

4.5 Dosage de la h-GH

✓ Principe

IMMULITE 2000 hormone de croissance est un dosage chimiluminescent immunométrique, qui se fait en deux étapes. La phase solide (bille) est revêtue d'anticorps monoclonal murin anti-hGH.

Le réactif contient un anticorps polyclonal de lapin anti-hGh conjugué à la phosphatase alcaline de l'intestin de veau.

Le réactif et hGH, contenue dans l'échantillon du patient, sont incubés. Le conjugué enzymatique non lié est ensuite éliminé par lavage avec centrifugation axiale. L'ensemble avec une bille revêtue d'anticorps monoclonaux murins anti-hGH forme un complexe anticorps-sandwich.

Pour finir, le substrat chimiluminescent est ajouté dans le godet réactionnel. Le signal généré est proportionnel à la quantité d'enzyme liée.

➤ Ajusteurs de la GH

Deux flacons d'ajusteurs (bas et haut) contenant de l'hGH lyophilisée dans du sérum non humain, avec conservateurs sont reconstitués avec 3 ml d'eau distillée ou désionisée, par flacon. Un léger mouvement circulaire ou un retournement est réalisé jusqu'à complète dissolution de la substance lyophilisée.

➤ Volume nécessaire 25µl de sérum (éviter les contaminations et l'exposition directe à la lumière solaire).

➤ Substrat chimiluminescent

4.6 Dosage d'IGF-1

✓ Principe

IMMULITE 2000 IGF-1 est un dosage chimiluminescent immunométrique enzymatique, en phase solide. Le prétraitement des échantillons se fait automatiquement à bord de l'analyseur lors de l'étape de dilution. Ce dosage est délicat, étant donné la grande affinité de l'IGF-1 pour les IGF-BPs (*Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins*). Plusieurs techniques sont utilisées pour libérer l'IGF-1 de ses protéines de

liaisons. Ce mode de prétraitement des échantillons est principalement à l'origine des disparités des résultats entre les différentes trousse de dosage.

✓ Réactifs et mode opératoire

- Utilisation de volume 20 µl de sérum ou de plasma héparine.
- Un volume de 6,5 ml de phosphatase alcaline (PAL) de l'intestin de veau conjugué à un anticorps polyclonal de lapin anti IGF-1 dans un tampon, est mélangé à 6,5 ml d'IGF-II dans un tampon pour évite la réassociation de l'IGF-I et de sa protéine porteuse.
- Le prétraitement des échantillons est réalisé par une solution de dilution, disponible en flacon dans un puits à bord de l'automate.
- Deux flacons ajusteurs d'IGF-1 (niveau bas et haut) de 4 ml chacun, se trouvent dans une matrice protéine /tampon. Ils sont stables entre 2 et 8°C pendant 30 jours après ouverture, ou 6 mois à -20°C.

4.7 Réaction de chimiluminescence (GH, IGF-1)

Cette section propose une brève description du principe de la réaction de chimiluminescence utilisé dans le système IMMULITE 2000 :

- Tout d'abord, le conjugué marqué à la PAL (réactif) se fixe à la surface de la bille (dans l'unité-test) pendant la réaction immunologique.
- La quantité de la PAL capturée est directement proportionnelle à la concentration d'analyse dans les échantillons.
- Après le lavage de l'unité de test, un substrat chimiluminescent est ajouté dans celle-ci, puis transférée sur la chaîne du luminomètre.
- 10 min plus tard, en mode sandwich, l'unité testée parvient face au tube photomultiplicateur (PMT), où la lumière générée par la réaction luminogène est mesuré.

4.8 Lecture et interprétation des résultats

Les résultats sont directement calculés par le système logiciel de l'appareil, préalablement calibré pour le dosage du hGH et IGF-1. Les résultats sont exprimées en (ng /ml).

Chapitre 3 :
Résultats et discussions

1. Répartition des sujets selon le sexe

1.1 Cas de retard de la croissance

La répartition des sujets malades présentant un retard de croissance selon le sexe, montre une dominance masculine avec un pourcentage de 70 % contre 30 % pour le sexe féminin, comme c'est indiqué dans (Figure 11).

Cette prédominance masculine se justifie par la croissance pubertaire plus tardive chez les garçons que chez les filles. Ce résultat est en accord avec ce qui est décrit dans la littérature (59, 60).

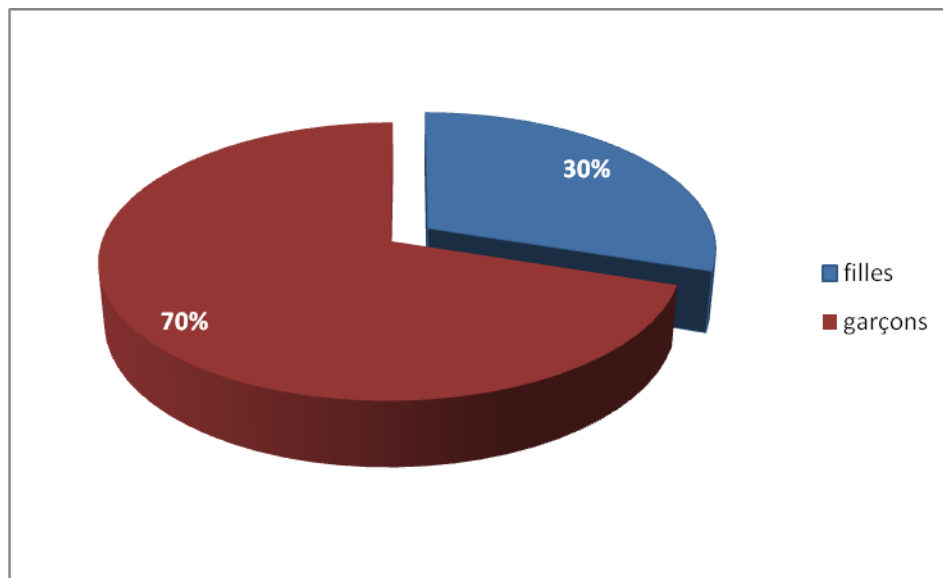


Figure 11: Répartition des patients présentant un retard de la croissance selon le sexe

Parmi les sujets souffrants d'un retard de la croissance, la tranche d'âge 5 à 10 ans, présente une légère dominance féminine (53,84%) contre (46,16%). La tranche d'âge 10 -15 ans (l'âge pubertaire), est plus prononcée chez les garçons, avec un pourcentage de 83,33% contre un pourcentage de 16,67% chez les filles. Pour la tranche d'âge 15- 20 ans, la totalité des cas existants, est masculine représentée par 5 garçons (100%) (Figure 12). L'âge moyen de cette population est de 11,16 ans.

La tranche d'âge 10 -15 ans (l'âge pubertaire) présente (43,3%) une majorité par rapport aux autres tranches d'âge. Ces résultats sont comparables à ceux obtenue par

Atrous et Barkat, 2015 (60) qui ont étudié un échantillon de 24 patients présentant un retard de la croissance pour déterminer les différents paramètres biologiques et moléculaires de cette pathologie. Ces auteurs ont trouvé un taux de 42 % de la population ayant un retard de la croissance à l'âge pubertaire.

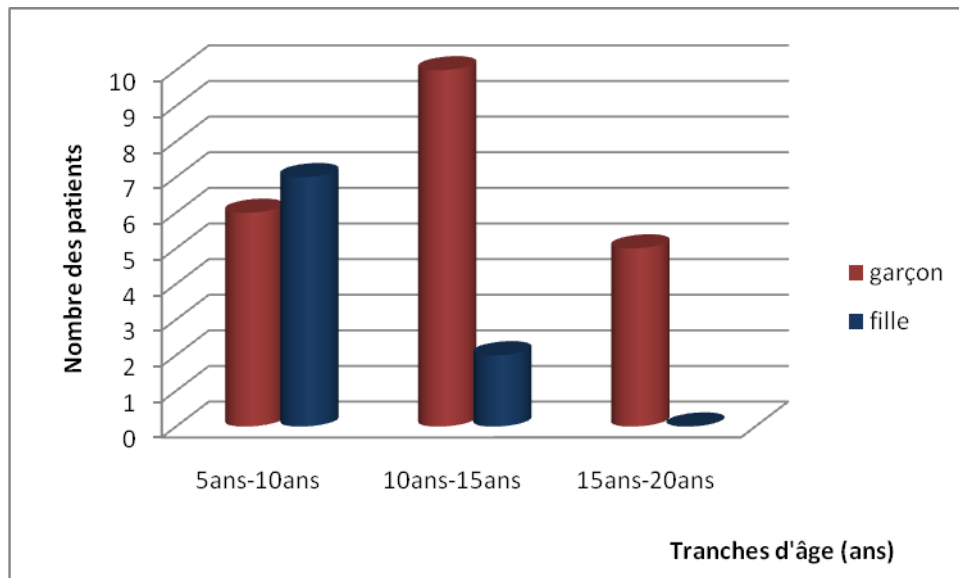


Figure 12: Répartition des malades du retard de la croissance selon l'âge et le sexe.

1.2 Cas d'acromégalie

Dans cet échantillon qui se compose de 25 patients, avec une moyenne d'âge de 43 ans, une dominance féminine, est constatée, avec un taux de 60% contre 40% pour le sexe opposé. La (figure 13) montre la répartition des malades d'acromégalie selon leur sexe.

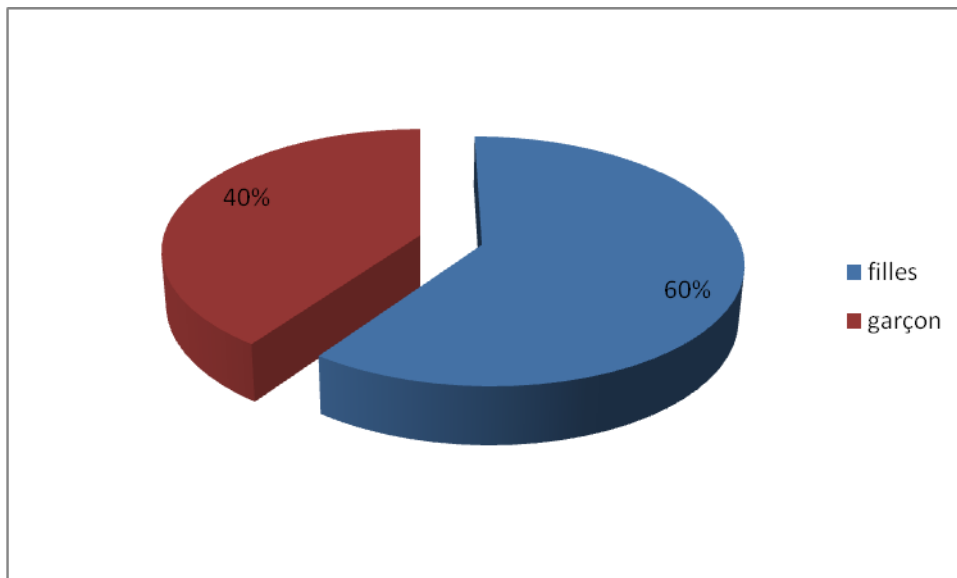


Figure 13: Répartition des malades d'acromégalie selon le sexe.

Cette dominance féminine ne signifie pas que l'acromégalie touche les femmes plus que les hommes ; en effet, l'acromégalie est diagnostiquée chez l'adulte (âge moyen 40 ans) et touche autant les hommes que les femmes (48).

L'acromégalie touche les femmes à partir de l'âge de 16 ans, mais elle est plus fréquente dans les intervalles entre 20 et 70 ans. Pour la tranche d'âge de 16 à 20 ans une seule fille (100% des cas) souffre d'acromégalie. Pour la tranche d'âge de 20 à 40 ans une dominance féminine est constatée, avec un taux de 87,5 % contre 12,5 % pour les garçons. Pour la dernière tranche d'âge de 40 à 70 ans un taux élevé du sexe masculin (56,2 %) est observé, contre 43,75% du sexe féminin (Figure 14).

Ces résultats sont comparables à ceux qui sont décrits dans la bibliographie ; en effet, l'acromégalie se déclare principalement au cours de la 3^{ème} et la 4^{ème} décennie de la vie. Les études récentes ont montré une incidence assez élevée d'adénome hypophysaire chez les personnes âgées (45), probablement en raison de la proportion croissante de ces derniers (61).

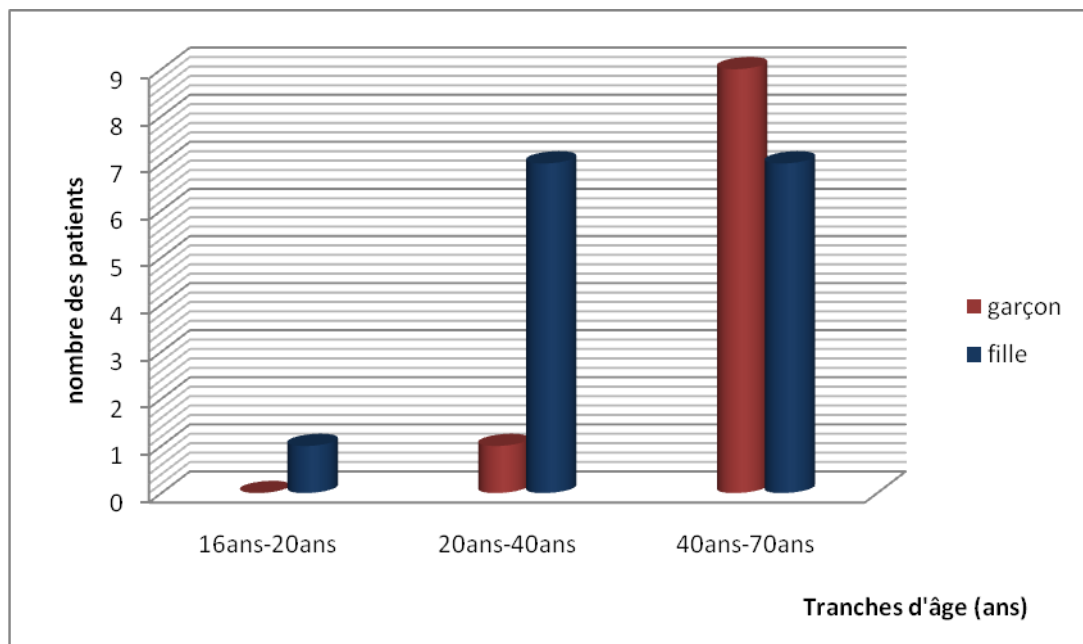


Figure 14 : Répartition des malades d'acromégalie selon le sexe et l'âge.

2. Répartition des pathologies

2.1 Cas de retard de la croissance

Dans la population des sujets présentant un retard de la croissance, ces derniers ne présentent aucune autre pathologie que le retard de croissance, étant composée d'une population jeune.

2.2 Cas d'acromégalie

La (Figure 15) présente les pourcentages des différents pathologies remarqués dans nos échantillons. La plus grande part des patients souffrant d'acromégalie sont aussi atteints de différentes pathologies. Plus de 84% des patients présentent au moins une pathologie associée à l'acromégalie telles que : les adénomes hypophysaires, le diabète et l'obésité, les problèmes thyroïdienne, l'insuffisance en corticotrope, le déficit en gonadotrope.

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes développées aux dépens de l'hypophyse. La proportion des patients avec cette pathologie, est de 32 %, la plus associée à l'acromégalie. Dans 12 % des cas l'adénome hypophysaire est retrouvé avec une insuffisance en corticotrope. Dans 8 % des cas il se trouve associé également au

diabète, à l'obésité et des problèmes thyroïdiens ; ou uniquement à l'obésité. Dans 4 % des cas l'adénome hypophysaire est retrouvé chez des patients ayant un déficit en gonadotrope et un diabète ; ou ayant uniquement un déficit en gonadotrope ; ou ayant des problèmes de thyroïde. Ces tumeurs provoquent des syndromes hormonaux tels que l'hypersécrétion de GH et de TSH. Les adénomes peuvent être répartis en deux catégories en fonction de leur taille, les micro-adénomes mesurent moins de 1 cm. Les macro-adénomes sont plus grands. Ces derniers peuvent être invasifs et peuvent fabriquer des quantités beaucoup plus importantes d'hormones (62).

Les patients d'acromégalie sont atteints à 4 % de diabète. Ceci peut être justifié par la prise alimentaire et l'excès de GH qui contrôlent le taux d'IGF-1, un analogue à l'insuline. Des anomalies métaboliques liées à l'antagonisme de l'insuline peuvent être causé aussi par accumulation de la graisse qui peut être à l'origine d'un diabète sucré (63), ou aggraver un diabète sucré préexistant. L'obésité est le facteur de risque majeur du diabète (64).

Dans l'échantillon étudié, 4 % des patients présentent des problèmes de thyroïde avec une insuffisance en corticotrope, en plus de l'acromégalie. L'insuffisance en corticotrope est une maladie connue chez les patients d'acromégalie. D'après ces résultats et ceux décrits dans la littérature, l'acromégalie peut être associée avec l'insuffisance en corticotrope (65) causé par l'adénome hypophysaire (66, 67).

L'acromégalie seule provoque des problèmes thyroïdiens. En effet, l'augmentation de l'IGF-1 joue un rôle prépondérant dans la physiopathologie des manifestations thyroïdiennes (68). Ou plus rarement associé à un adénome hypophysaire qui provoque une hyperthyroïdie secondaire à une hypersécrétion de TSH par un adénome thyrotrope (67).

Le déficit en gonadotrope est l'une des perturbations provoqués par l'acromégalie. A la présence d'adénome hypophysaire, une défaillance des autres axes hypophysaires par compression des autres zones productrices d'hormones est possible, l'insuffisance gonadotrope étant la plus fréquente (67, 69).

L'acromégalie provoque d'autres problèmes, sous l'effet des concentrations hormonales (GH) élevées qui favorisent la croissance de nombreux tissus. Sur le plan

clinique, il peut en résulter des symptômes musculo-squelettiques, neurologiques pulmonaires et dentaires (70, 71).

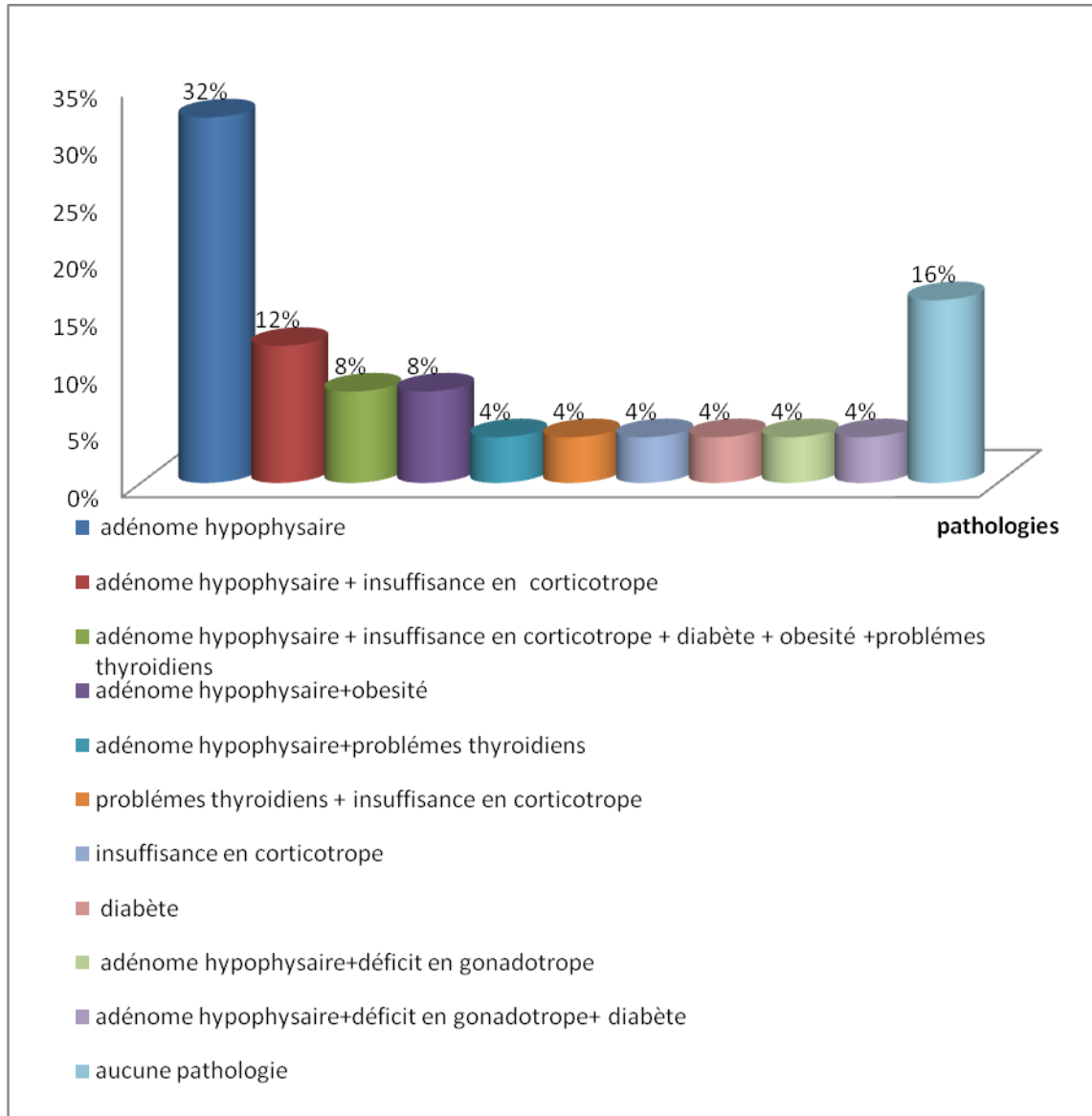


Figure 15 : Répartition des patients d'acromégalie selon les pathologies.

2.2.1 Répartition des patients d'acromégalie selon le sexe

La répartition des patients d'acromégalie selon le sexe et les différentes pathologies, est représenté dans la (figure 16). Parmi la population étudiée, les hommes développent moins de pathologie que les femmes. Dans 20 % des cas ils n'ont aucune autre pathologie que l'acromégalie. Dans 40 % des cas, ils ont un adénome hypophysaire. Dans 10% des cas, ils ont en plus de l'adénome une insuffisance en

corticotrope. Dans 10% des cas, ils présentent un adénome hypophysaire et une obésité. Dans 10% des cas, ils ont un adénome hypophysaire et un déficit en gonadotrope. Et dans 10 % des cas, ils souffrent de problème thyroïdien concomitant à une insuffisance en corticotrope.

Parmi les femmes, on constate la présence de plusieurs pathologies en plus de l'acromégalie. Dans 26 % des cas, elles ont un adénome hypophysaire. Dans 13 % des cas, elles ont en plus de l'adénome hypophysaire, soit : une insuffisance en corticotrope ; ou une insuffisance en corticotrope, un diabète, une obésité et des problèmes thyroïdiens. Dans 7 % des cas, elles ont soit : un adénome hypophysaire et une obésité ; un adénome hypophysaire et des problèmes thyroïdiens ; un adénome hypophysaire, une insuffisance en gonadotrope et un diabète ; ou une insuffisance en corticotrope. Dans 7 % des cas, elles ont un diabète. Dans 13 % des cas, les femmes ne souffrent que de l'acromégalie.

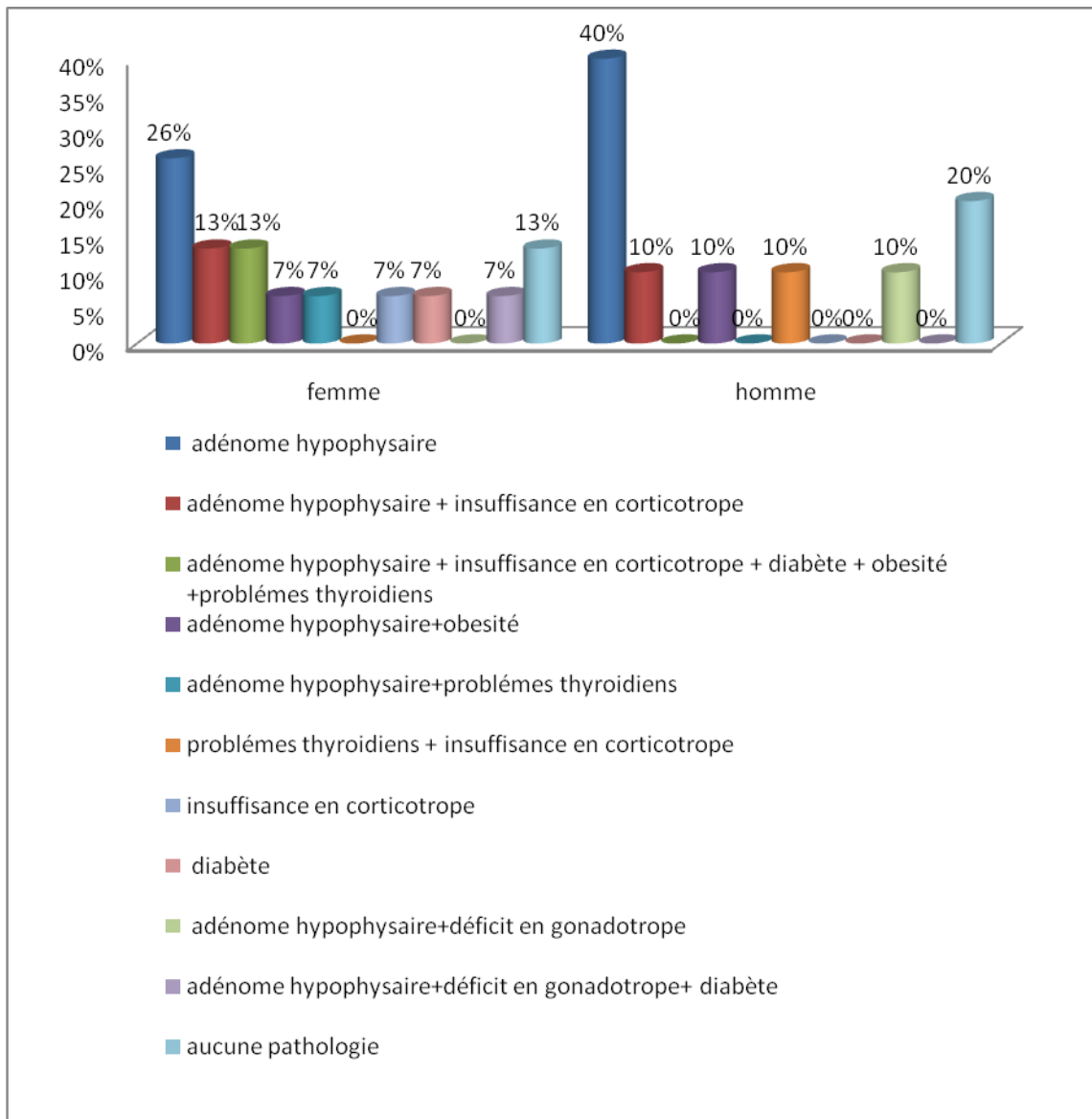


Figure 16 : Répartition des patients d’acromégalie selon le sexe et les pathologies.

3. Variations des taux de la GH selon l’âge et le sexe

3.1 Cas de retard de la croissance

Parmi les sujets présentant un retard de croissance, une grande majorité ont un taux de GH normal (90 % des cas) ; et seulement dans 10 % des cas, ont un taux de GH anormal, voir la (figure 17). Il est clair qu’il n’y a pas une relation entre le taux de la GH et le retard de la croissance.

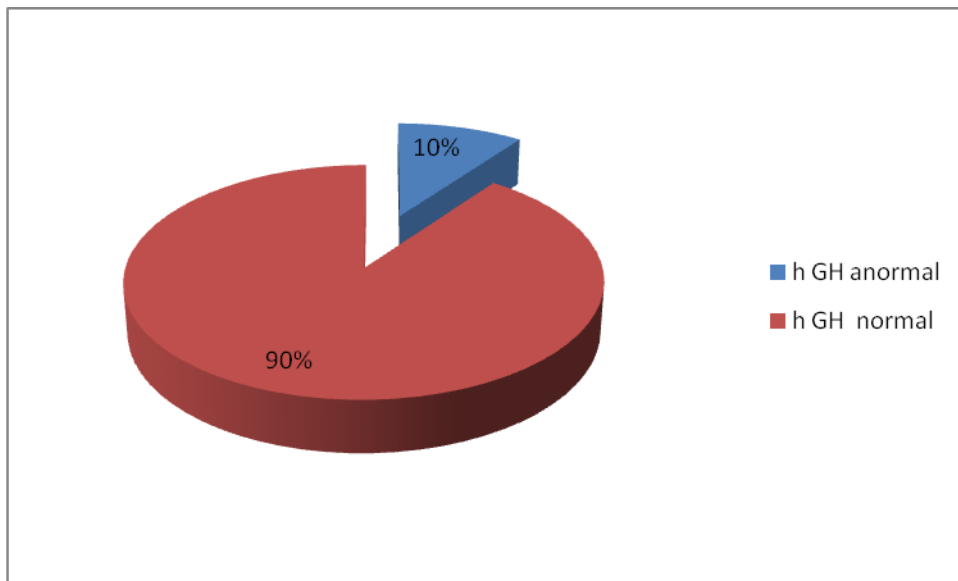


Figure 17: Répartition des patients de retard de la croissance selon le taux de la GH.

L'histogramme porté dans la (figure 18), montre les taux physiologiques de la GH des patients selon l'âge et le sexe. Le déficit en GH se présente beaucoup plus chez les garçons que chez les filles (4 cas de garçons / 1 cas de filles). La majorité des cas présente un taux de GH normal (≥ 10 ng/ml).

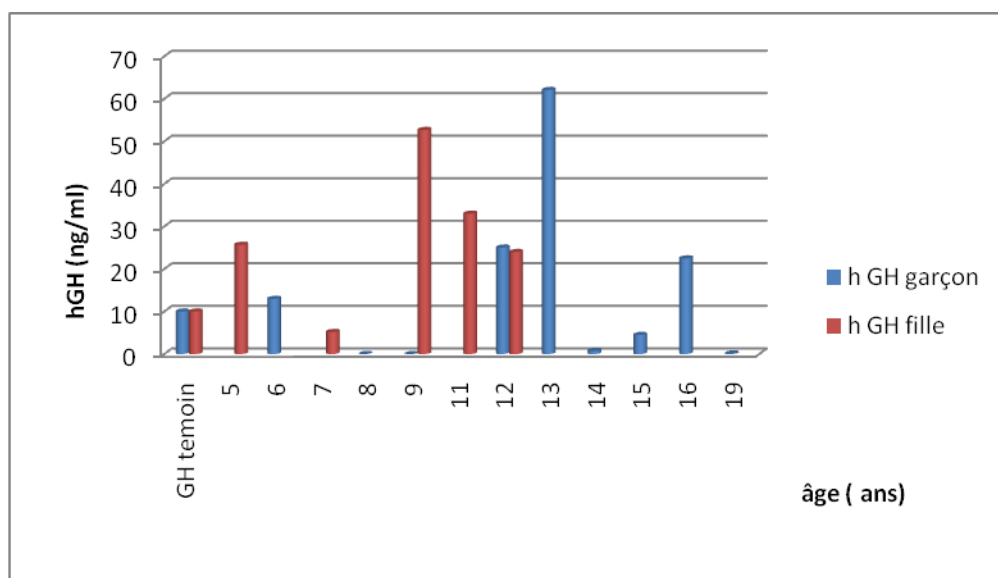


Figure 18: Taux physiologiques de la GH selon l'âge et le sexe.

Ces résultats sont comparables à ce qui est rapporté dans la bibliographie. La production de la GH est fortement dépendante de l'âge, du sexe et de l'état métabolique (3).

Ceci est une situation fréquente chez les garçons, responsable d'un retard de l'accélération de la vitesse de la croissance (72).

Ce retard de la croissance est lié aussi à la carence d'apport socio-économique et la malnutrition des patients.

Il existe une très forte relation de la GH avec le métabolisme énergétique, notamment les taux circulants des substrats énergétiques comme : le glucose et les acides gras, et même avec la simple prise alimentaire. La ghréline, un stimulateur puissant de la sécrétion de la GH, est certes produit par l'hypothalamus, mais surtout par l'estomac (73). Elle est responsable du pic pré- et postprandial de la GH (28).

3.2 Cas d'acromégalie

Pour la population présentant l'acromégalie, 56 % des cas ont un taux de GH élevé et 44 % des cas ont un taux de GH normal (Figure 19).

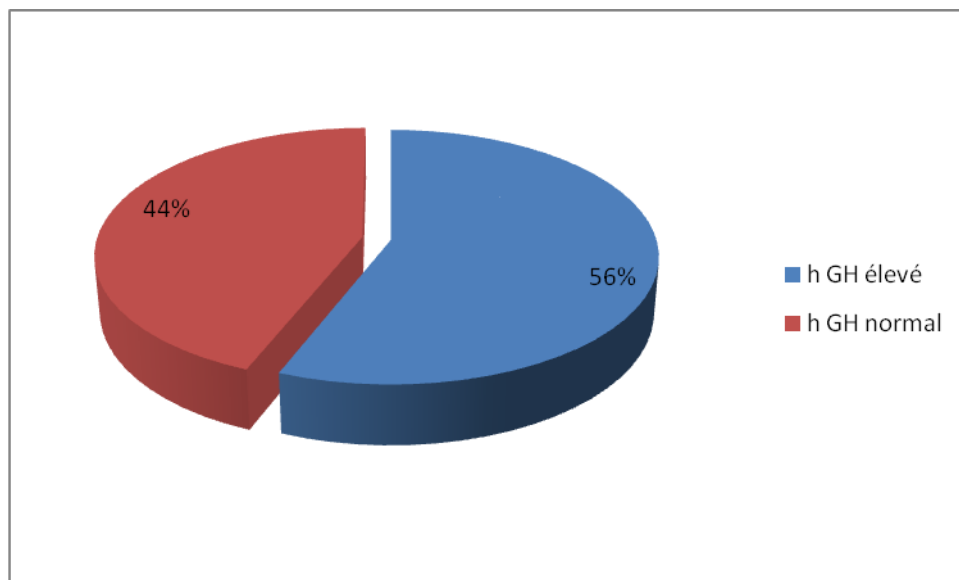


Figure 19: Répartition des patients d'acromégalie selon le taux de la GH.

L'histogramme porté sur la (Figure 20) présente le taux physiologique de la GH selon l'âge et le sexe des patients. Le taux de GH élevé, se trouve beaucoup plus chez les patients de sexe féminin (7 cas de femmes/ 4 cas d'hommes).

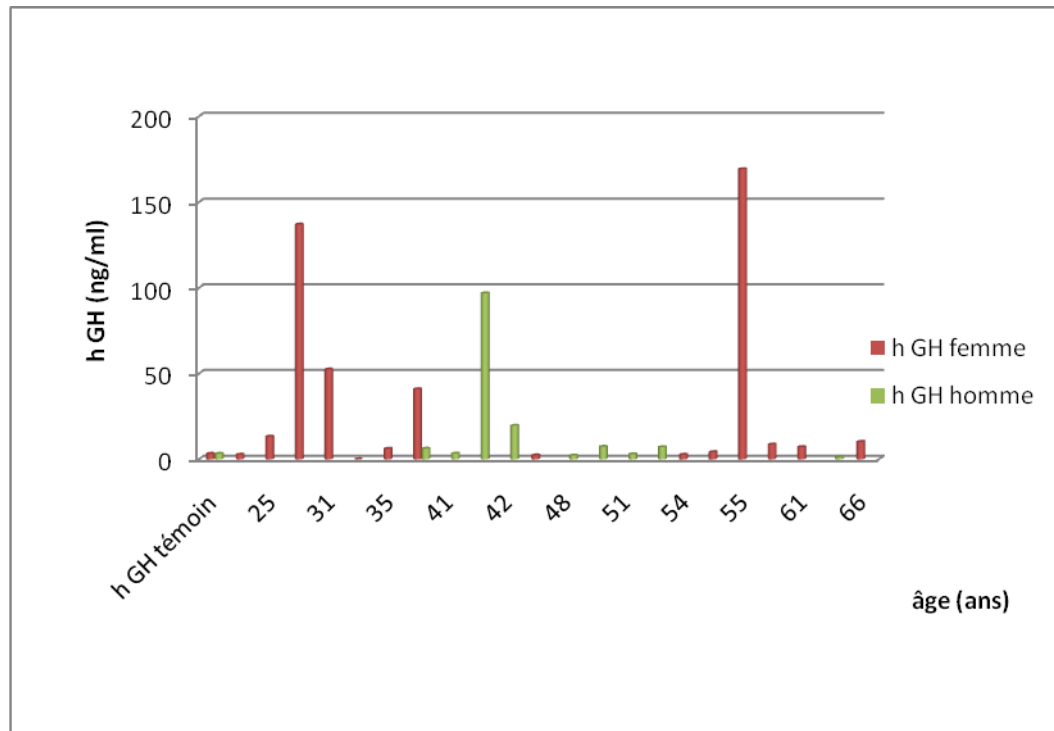


Figure 20: Taux de GH selon le sexe et l'âge chez les patients atteints d'acromégalie.

Dans les échantillons étudiés, un adénome hypophysaire augmente la sécrétion de la GH. Ceci est confirmé dans la bibliographie. L'acromégalie est un trouble neuroendocrinien insidieux résultant généralement d'une hypersécrétion de la GH par un adénome hypophysaire. Elle se voit principalement au cours de la 3^{ème} - 4^{ème} décennie de la vie, mais les études récentes ont montré une incidence assez élevée d'adénomes hypophysaires chez les personnes âgées (43).

La surproduction de cette hormone de croissance est la conséquence d'une tumeur bénigne de l'hypophyse formée par la multiplication des cellules sécrétrices de GH, dans la plupart des cas (62).

4. Variations des taux d'IGF-1 selon l'âge et le sexe

4.1 Cas de retard de croissance

Le taux d'IGF-1 mesuré chez les 26 patients présentant un retard de la croissance, est représenté dans la (figure 21). Le pourcentage de 76,92 % correspond aux patients ayant un taux d'IGF-1 normal et le reste (23,08 %) représente les patients ayant un taux d'IGF-1 faible. Cela indique que le taux d'IGF-1 n'a pas de lien entre l'IGF-1 et la pathologie étudiée.

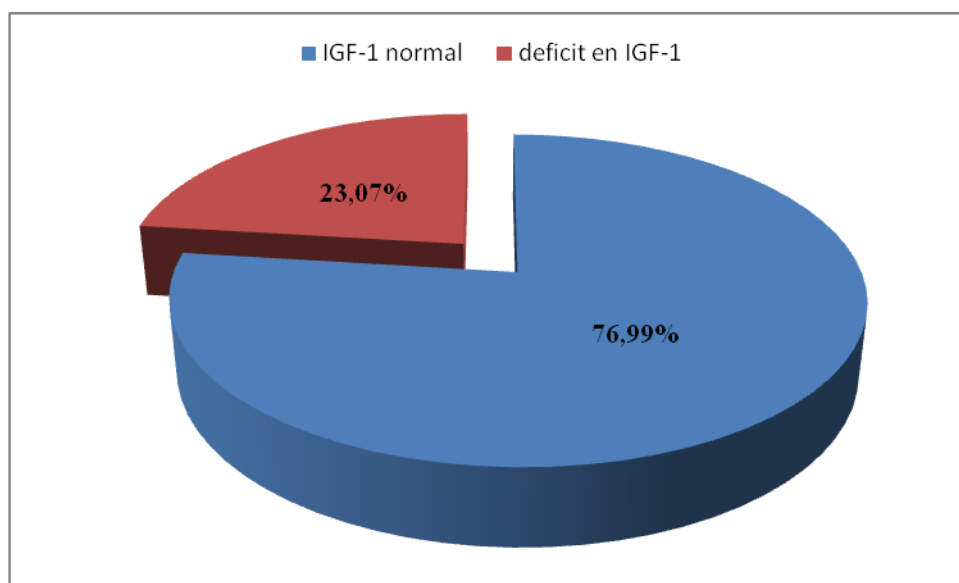


Figure 21 Répartition des patients de retard de croissance selon le taux d'IGF-1

Le tableau 1 représente l'ensemble des patients ayant un taux anormal d'IGF-1, des deux sexes, d'un âge compris entre 9-16 ans. Parmi les cas recensés de déficit dans ce paramètre: un cas de sexe féminin à l'âge de 9 ans, et cinq cas de sexe masculin d'un âge compris entre 12 et 16 ans.

Tableau 1 : Variations déficitaires du taux d'IGF-1 selon l'âge et le sexe.

Age des sujets	Valeurs d'IGF-1		
	Valeurs normales (ng/ml)	Chez les femmes	Chez les hommes
9	57-472	25	-
12	111-996	-	88,1
13		-	61,35
14		-	45,81
15		-	55,1
16	127-903	-	97,7

Ces résultats se justifient par la réduction des taux hépatiques d'ARNm secondaire à la déplétion en acides aminés qui est due à des perturbations dans les états nutritionnels, la situation métabolique et les pathologies présentes (malnutrition, hypothyroïdie insuffisance rénale...). Cette diminution d'IGF-1 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 car les consommations calorique et protéique jouent un rôle majeur dans le maintien d'IGF-1 (74, 75).

Les valeurs d'IGF-1 très dépendant de l'âge et les états nutritionnels. Elles sont plus basses chez les nouveau-nés hypotrophiques. À la période post-natale les valeurs s'abaissent au cours des premiers jours de la vie, puis s'élèvent entre une semaine et un mois (76). Le taux d'IGF-1 diminue chez l'enfant ayant une petite taille constitutionnelle ou familiale (55).

4.2 Cas d'acromégalie

La répartition des 24 patients ayant une acromégalie selon le taux d'IGF-1 montre que 75% des patients ont un taux d'IGF-1 en excès, donc anormal, et 15% ont un taux d'IGF-1 normal (Figure 22). Cela indique une relation positive entre ce paramètre et la pathologie.

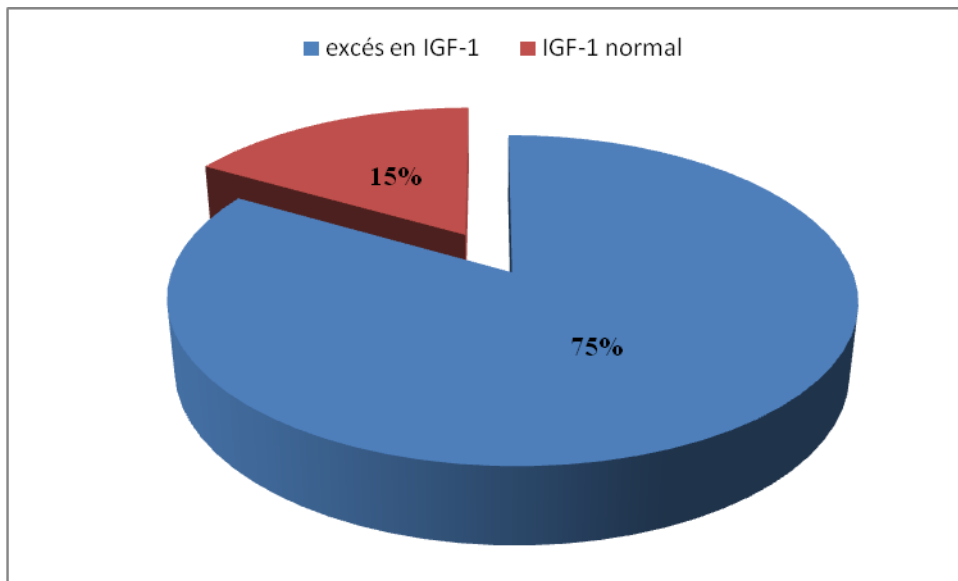


Figure 22 Répartition des patients d'acromégalie selon le taux d'IGF-1

Le tableau 2 représente les taux d'IGF-1, qui se trouvent en excès pour les deux sexes, d'un âge compris entre 29 et 66 ans.

Le taux d'IGF-1 se trouve élevé chez les femmes des deux tranches d'âge : 29-40 ans et de plus de 61 ans. A l'inverse, l'augmentation de cette hormone est prépondérante chez les hommes d'un âge compris entre 41 -56 ans.

Tableau 2 : Variations des taux d'IGF-1 selon l'âge et le sexe des patients atteints d'acromégalie.

Age des sujets	Valeurs d'IGF-1		
	Valeur normale (ng/ml)	homme	Femme
29	109-358	-	614
31		-	950,7
35		-	563
40		607	-
41	81-267	542	-
42		1046	-
43		369	614
48		435	-
49		837	-
53		515,7	-
54		-	347,5
55		-	650
56	-	355	
61	55-212	-	763
66		-	370

Ces résultats sont comparables à ceux obtenues par Hasni *et al.*, 2017 (77) dans une étude d'acromégalie débutante chez une patiente de 28 ans. Ils ont trouvé un taux élevé l'IGF-1. Les mêmes résultats sont décrits par Slim *et al.*, 2016 (78), qui ont étudié le défi d'une acromégalie avec IRM hypophysaire normale d'une patiente âgée de 60 ans.

L'élévation d'IGF-1 peut être due à : une sécrétion élevée de GH, ou l'hyperglycémie, et ou l'hyperthyroïdie ou à l'obésité.

5. Répartition selon IMC

5.1 Cas de retard de la croissance

La répartition des patients selon le sexe et la variation d'IMC permet de constater que :

- Toutes les filles ont une insuffisance pondérale (IMC<18,5), corrélée au retard de la croissance.

- Pour les garçons : 17 patients ont une insuffisance pondérale ($IMC < 18.5$), concomitante au retard de la croissance ; un seul cas avec une corpulence normale ($18,5 < IMC < 24,99$) ; et 3 patients présentent un surpoids ($IMC > 25$) en même temps que le déficit de la croissance et n'ont pas grandi en taille.

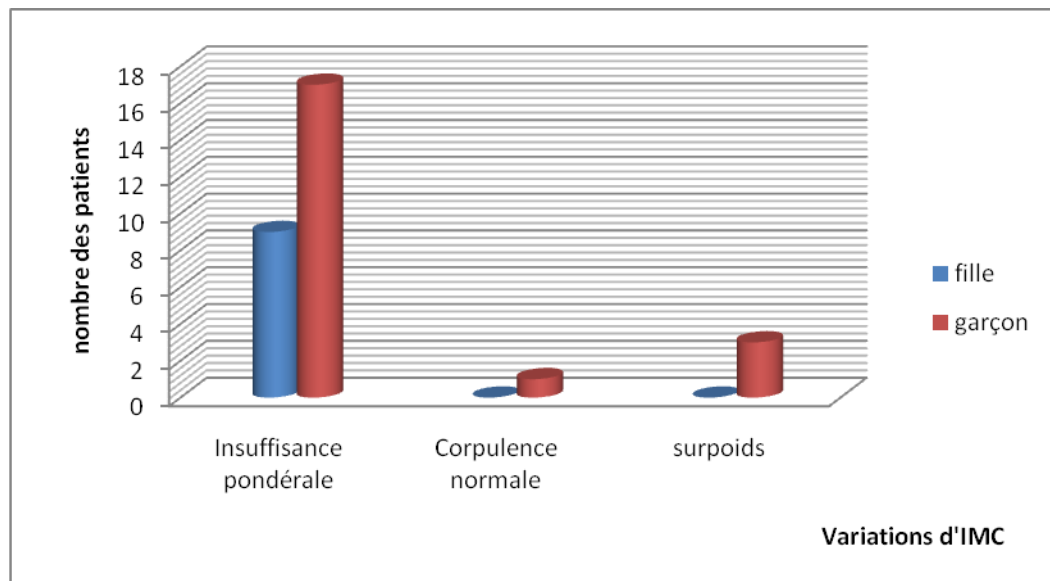


Figure 23 : Répartition des patients de retard de la croissance selon l'IMC

Une petite taille est définie comme idiopathique lorsqu'elle correspond à un score inférieur à -2 DS (déviations standard), sans la présence d'une maladie ou d'un trouble concomitant susceptible de provoquer un ralentissement de la croissance. La petite taille idiopathique constitue une indication acceptable de traitement par une hormone de croissance dans certains pays : France et les Etats Unis (79).

5.2 Cas d'acromégalie

Les 25 patients de la population étudiée sont repartit selon l'IMC et le sexe, ils sont représentée dans la (figure 24). Parmi cette population présentant une acromégalie : 36 % des sujets malades ont un poids normal avec ($IMC 18,5 < IMC < 24,99$) ; 40 % des patients ont un surpoids avec ($IMC \geq 25$) ; et 24 % ont une obésité. On note une dominance féminine généralisée pour tous les cas d'acromégalie.

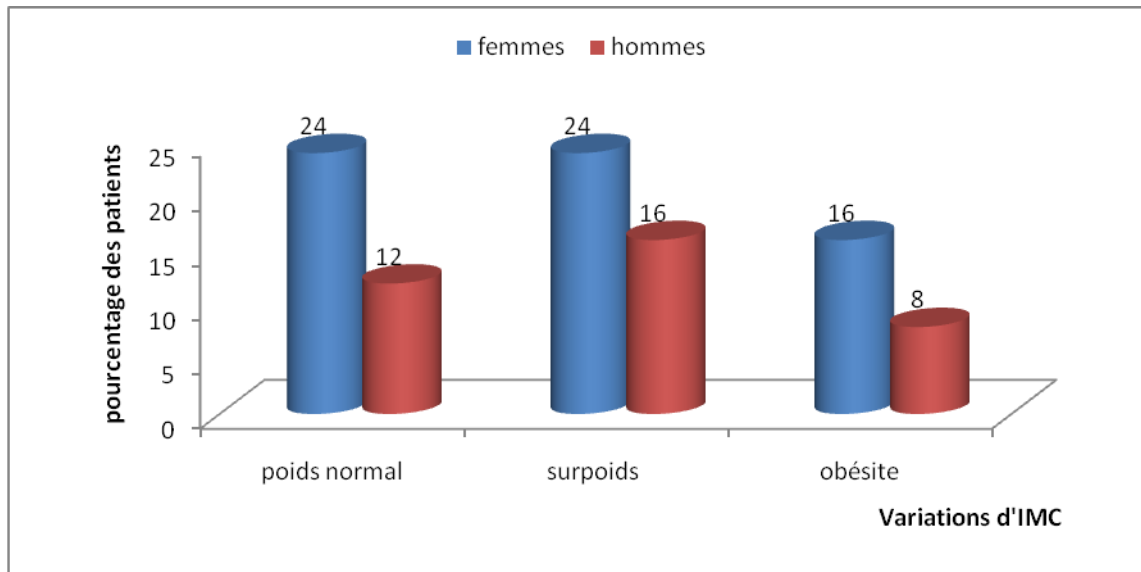


Figure 24: Répartition des patients d'acromégalie selon l'IMC et le sexe

Ces résultats sont conformes à ceux de Ouerdeni *et al.*, 2015 (80) dans une étude menée sur 16 patients d'acromégalie, hospitalisés dans le service d'endocrinologie Farhat-Hached à Sousse. Et les travaux de Mea *et al.*, 2009 (81), dans une étude réalisée sur 49 patients souffrant d'acromégalie. Ils ont trouvé 49 % des patients sont en surpoids ($IMC \geq 25$).

La prédominance féminine est justifiée par l'effet des hormones sexuelles comme l'estrogène sur la fabrication des graisses et rétention d'eau et stimule la prise de poids. Cette hormone stimule aussi la sécrétion de la GH (82).

Pour l'amélioration de la prise en charge des patients d'acromégalie, on utilise l'IMC comme un critère pour la détermination de l'obésité qui est en lien avec des autres pathologies comme le diabète (64) et des problèmes thyroïdiens.

Conclusion

L'hormone de croissance joue un rôle important dans l'évaluation de l'état nutritionnel des individus, un simple trouble dans la sécrétion de cette hormone peut provoquer des conséquences graves sur la santé humaine.

Au terme de cette étude, nos résultats nous ont permis de mettre en évidence les pertinences des bilans hormonaux et l'état nutritionnel qui peuvent améliorer les soins et éviter des explorations obsolètes.

Les patients avec un retard de croissance, une dominance masculine de 70%, avec une majorité à la tranche d'âge 10-15 ans (âge pubertaire) de 43,3%, est constatée. Dans 10% des cas, ils présentent un taux de GH faible. Une majorité des sujets ont un taux de l'IGF-1 normal (76,92% des patients) contre 23,7% avec un taux faible. Cela indique que les taux de GH et d'IGF-1 ne sont pas en lien avec la pathologie étudiée.

Une petite taille (-2 DS) est un indice d'acceptation de traitement par une hormone de croissance pour les patients en déficit de cette hormone.

Dans le cas d'acromégalie, une dominance féminine de 60% est observée. Cette pathologie est plus fréquente dans la tranche d'âge (20-40 ans), avec un taux de 87,5%.

Les patients atteints d'acromégalie, présentent à 56% un taux de GH élevé à cause d'adénome hypophysaire. Dans 75% des cas, ils ont un taux élevé d'IGF-1. Cela indique qu'il y a une relation entre ces paramètres et la pathologie.

L'acromégalie déclenche des modifications physiques et associée à des pathologies graves, dans 87 % des cas chez les femmes et 80 % des cas chez les hommes. Parmi ces pathologies on retrouve: le diabète, l'obésité, les problèmes thyroïdiens, le déficit en gonadotrope, l'insuffisance en corticotrope. Ces dernières sont, le plus souvent, liées à la présence d'adénome hypophysaire.

Une dominance féminine généralisée pour tous les cas d'acromégalie et selon leur IMC, qui est un critère pour l'amélioration de la prise en charge des patients.

En fin ce document qui se veut synthétique ne peut rendre compte de toutes les situations analytiques et cliniques possibles, et de façon suffisamment nuancée et précise. Et en plus, cette étude est limitée à un échantillon de 55 malades qui reste insuffisant. Dans cet esprit, nous souhaitons recueillir toutes suggestions et critiques

permettant l'améliorer et nous proposons que ce travail soit continué d'une façon très approfondie dans les recherches magistrales ou doctorales.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- 1. Bayle. M., Chevenne. D., Dousset. B., Lahlou. N., Le Bouc. Y., Massart. C., Noel.** Recommandations pour l'harmonisation des techniques de dosage sérique d'hormone de croissance. 155-163., s.l. : Ann Biol Clin, 2004, Vol. 62/2.
- 2. Le Cam. A., Legraverend. C.** Mode d'action de l'hormone de croissance. 1352, Montpellier : médecine/sciences , 1993, Vol. 9. 61.
- 3. Malagon. M., Vazquez-Martinez. R., Martinez-Fuentes. A., Gracia-Navarro. F., Castaño. J.** GHRH in : Handbook of Biologically Active Peptides (Second Edition), Academic Press AbbaKastin. 2013, pp. 784–791.
- 4. Huet. F., Carel. JC., Nivelon. JL., Chaussain. JL.** Long term results of GH therapy in GHDchildren treated before one year of age :140:1999, European Journal of Endocrinology , pp. 29-34.
- 5. Fatio. S., Dirlewanger. M., Meier. C.A., Schwitzgebel. V .** Traitement par hormone de croissance : phase de transition de l'enfance à l'âge adulte. 426-31, s.l. : Rev Med Suisse , 2005, Vol. 1.
- 6.. Radoš. L., Jenni. S., Christ. E.** Acromégalie:diagnostic et traitement en 2016. 605, SUISSE : SWISS MEDICAL FORUM – FORUM MÉDICAL , 2016.
- 7. Jaquet. P.** L'acromégalie:réflexion à propot du suivi de 104 patients, 2018.
- 8. Holdaway. IM., Rajasoorya. C.** Epidemiology of acromegaly. :29–41, s.l. : Pituitary., 1999, Vol. ;2(1).
- 9. Bayle. M., Chevenne. D., Dousset. B., Lahlou. N., Le Bouc. Y., Massart. C., Noel. M., Porquet. D., Salles. JP., Sault. C., Souberbielle. JC.** Recommandations pour l'harmonisation des techniques de dosage sérique d'hormone de croissance. 2004. 62/2 : 155-163..
- 10. Maura. N., Attie. K ., Reite. E., Saenger. P., Baptista. J.** High Dose Recombinant Human Growth Hormone (GH) Treatment of GH-Deficient Patients in Puberty Increases Near-Final Height: A Randomized, Multicenter Trial. 10, s.l. : The Journal of ClinicalEndocrinology&Metabolism., 2000., Vol. 85, pp. 1-2.
- 11. Lahlou. N., Roger. M.** Mesures de l'hormone de croissance, des IGFs et de leurs protéines porteuses., Paris : s.n., 1996, pp. 35-61.
- 12. Okada. S., Kopchick. JJ.** Biological effects of growth hormone and its antagonists. 2001. pp. 126-132.
- 13. Charrier. J., and Martal. J.** 'Growth hormones. 1. Polymorphism (minireview).', Reproduction, nutrition, development,. 1988. pp. 857–87.

Références bibliographiques

14. **Andry. JJ., Kopchick. JM.** Growth Hormone (GH), GH receptor and Signals transduction. 2000, *Molecular Genetics and Metabolism*, Vol. 71, pp. 293-314.
15. **Kelly. PA., Djiane. J., Postel-Vinay. MC., Edery. M.** The prolactin/growth hormone receptor family. 1991, *The Endocrine Society*, Vol. 12, pp. 235-251.
16. **Godowski. P J., Leung. DW., Meacham. LR., Galgani. JP., Hellmiss. R., Keret. R, Rotwein. PS., Parks. JS., Laron. Z., Wood. WI.** Characterization of the humangrowth hormone receptorgene and demonstration of a partial genedeletion in two patients withLaron-type dwarfism (exon structure/DNA sequence/genedefects). 1989, *Medical Sciences.*, Vol. 86, pp. 83083-8087.
17. **Mathews. L. S.** Molecularbiology of growth hormone receptors. 1991, *Trends EndocrinolMetab*, Vol. 2(5), pp. 176–180.
18. **Le Cam. A.** Mode d'action. 1 353 , Montpellier, France : médecine/sciences, 1993.
19. **Momomura. S., Hashimoto. Y., Shimazaki. Y., Irie. M.** Detection of exogenous growth hormone (GH) administration by monitoring ratio of 20 kDaa- and 22 kDaa-GH in serum and urine. s.l. : *Endocrine J* , 2000. pp. 97-101. Vol. 47.
20. **Velloso. C. P.** Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I. 2008, *British Journal of Pharmacology*, pp. 557–568.
21. **Sassolas. G .**Hormone somatotrope. s.l. : *Encycl Med Chir, Endocrinologie - Nutrition*, 1993, pp. 10-17.
22. **Strasburger. CJ.** Laboratory assessment of GH. *Growth Horm IGF*. 1998, Vol. 8, pp. 41-6.
23. **vivancos. C.** mecanisme et conséquences metaboliques d'action de l'internalisation de l'hormone de croissance. thèse de doctorat. 2004, lyon : univesité clude bernare.
24. **McGinty. D., Szymusiak. R.** Neural Control of Sleep in Mammals, in *Principles and Practice of SleepMedicine (Fifth Edition)*,Saunders, Meir H. Kryger, MD, FRCPC, Thomas Roth, PhD, William C. 2011, pp. 76-91.
25. **Lahlou. N., Roger. M.** Les analogues des peptides hypothalamiques. [auteur du livre] Chaussain J.L. et Roger M. *Hypothalamus et hypophyse, actualités en endocrinologie pédiatrique*. Paris : s.n., 1992, pp. 35-61.
26. **Zizzari. P.** Implication de ghrelina/obestatine deux peptides issus du même précurseur dans le contrôle de la sécrétion d'hormone de croissance et du comportement alimentaire. *Neuroendocrinologie*, Thèse de doctorat en médecine. Université Paris Sud - Paris XI,. paris : s.n., 2007. p. 19-45

Références bibliographiques

- 27. Labarthe. A., Tolle. V.** La ghréline : une hormone gastrique impliquée dans la régulation de la croissance et de l'appétit. 4, Paris : s.n., 16 novembre 2016, Biologie Aujourd'hui, Vol. 210, pp. 237 - 257.
- 28. Kojima. M., Hosoda. H., Date. Y., Nakazato. M., Matsuo. H., Kangawa. K.**Ghrelin is a growth hormone releasing acylated peptide from the stomach. 1999, Nature, Vol. 402, pp. 656- 660.
- 29. Halaas. JL., Gajiwaka. KS., Maffei. M., Cohen. SL., Chait. BT., Rabinowitz. D, Lallone RL., burley SK., Friedamn JM.**Weight-reducing effects of plasma protein encoded by obese gene. 5223, 1995, Vol. 269, pp. 543-6.
- 30. Baratta. M., Saleri. R I., Mainardi. L., Valle. D., Giustina. A., Tamanini. C.**Leptin Regulates GH Gene Expression and Secretion and Nitric Oxide Production in Pig Pituitary Cells. 2, USA : The Endocrine Society, 2002, Vol. 143, pp. pp. 551-7.
- 31. Schalk. S., Rodgers, Swanepoel. B.**Growth hormone abuse in the horse: preliminary assessment of a mass spectrometric procedure for IGF-I identification and quantification.. 2004, Rapidcomm in mass sp, Vol. 15, pp. 1191-1197.
- 32. Lap-Yin Pang Alan., Wai-Yee Chan.** Molecular Basis of Diseases of the Endocrine System in Essential Concepts in Molecular Pathology,. [éd.] William Coleman Gregory Tsongalis.2009. s.l. : Academic Press. pp. 289-307.
- 33. Hartman. ML., veldhuis. JD., Thorner. MO.** Normal control of growth hormone. s.l. : hormRes, 1993. pp. 37-47. Vol. 40 .
- 34. Smallwood. S.** la leptine role physiologique dans la fonction somatotrope.transduction du signale et mécanisme d'internalisation. 2007. 97.
- 35. Masuda. A., Shibasaki. T., Nakahara. M., Imaki. T., Kiyosawa. Y, Jibiki. K., Demura. H., Shizume. K., Ling. N.** the rffect of dluose on growth hormone(GH)-releasing hormone-mediated GH secrétion in man. s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 1985. p. 523_6. Vol. 60.
- 36. Harvey. S., Scanes. CG., Daughaday. W.**Growth Hormone. 1994, CRC Press.
- 37. Dieguez. C., Csanueva. FF.** influence of metabolic substrats and obesity on growth hormone secretion. trends in endocrinology and metabolisms. 1995, Vol. 6, pp. 55-9.
- 38. Imaki. T., Shibasaki. T., Masuda. A., Hotta. M., Yamauch. N., Demura. H. ,Shizum. K., Wakabayashi. I., and N,L.** The effect of glucose and free fatty acids on growth hormone (GH)-releasing factor-mediated GH secretion in rat. s.l. : endocrinology, 1986, Vol. 118, p. 2390.
- 39. Casanueva. F.F ,Villanueva. L, Dieguez. C, Diaz. Y ,Cabranes. J.A ,Szoke. B ,Scanlon. M F, Schally. A.V. and Fernandez-Crus,**A free fatty acids block growth

Références bibliographiques

hormone (GH) releasing-stimulated GH secretion in man directly at the pituitary.. s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 1987, Vol. 65, pp. 634-42.

40. Vallette-Kasic. S., Netchine. I., Reynaud. R., Amselem. S., Enjalbert. A., Brue. T. Causes génétiques de déficit en hormone de croissance. (2002).

41. Halet. SM., Toogood. A., Rahim. A., Brennan. B. M. D. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. **S.** 1998, Endocrine Society.

42. Calabria. MD., Andrew. C. Deficit en hormone de croissance chez les enfants. Le MANUEL MSD . [En ligne] Merck and Co., Inc., Kenilworth, NJ, 2018. https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/pathologies-endocriniennes-p%C3%A9diatriques/deficit-en-hormone-de-croissance-chez-les-enfants#v12785305_fr.

43. Colao. A., Amato. G., Pedroncelli. A-M., Baldelli. R., Grottoli. S., Gasco. V., Petretta. M., Carella. C., Pagani. G., Tambura. G., Lombardi. G. Gender and age-related differences in the endocrine parameters of acromegaly. . s.l. : J Endocrinol Invest, 2002..

44. Duron. F., Bruckert. E. L'acromégalie, un trop-plein d'hormone de croissance. CHU Jussieu Pierre et Marie Curie : Société française d'endocrinologie, 1999.

45. Sarles. J . Retard de croissance staturo-pondéral. Faculté de Médecine de Marseille. 2005.

46. Bahchachia. N., Dahel-Mekhanchab. CC., Rolland-Cacherac. M.F., Badish. N., Roelantsd. M., Hauspiee. R, Nezzalf. L. Courbes de poids et de taille d'enfants et adolescents algériens âgés de 6 à 18 ans. 2016. s.l. : science direct, 12.015.

47. Yassine I. le deficit en hormone de croissance chez l'enfant. Université sidi Mohammed ben Abdellah. Thèse de doctorat en médecine 2012.

48. Salentave. S., Chanson. P. Acromégalie. 2008.

49. Chanson P. Acromégalie. s.l. : ScienceDirect, 2008, Vol. 38.

50. Chanson. P., Brue. T. L'acromégalie. www.orphanet.fr. [En ligne] Octobre 2007. www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Acromegalie-FRfrPub408v01.pdf .

51. Greulich. WW., Pyle. SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2nd edn. s.l. : Stanford University Press, Stanford, California., 1959.

52. Carel. JC., Tresca. JP., Letrait. M. Growth hormone testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood : a population. s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 1997.

Références bibliographiques

- 53. Bouhours. NN., Gatelais. F., Coutant. R.** L'enfant petit avec déficit en hormone de croissance.. 2006, Vol. 9, pp. 225-6.
- 54. Thissen. JP., Ketelslegers. JM., Underwood. LE.** Nutritional regulation of the insulin like growth factors.. s.l. : Endocr Rev, 1994, Vol. 15, pp. 80-101.
- 55. Sempé. M., Pedron. G.** Auxologie methode et séquences.. Paris : s.n., 1997.
- 56. Jones. JI., Clemmons. DR.** Insuline-like growth factors and their binding proteins.. s.l. : Endocr Rev, 1995, Vol. 16, pp. 3-34.
- 57. Baxter. R.** Characterisation of the acid-labile subunit of growth hormone dependant insulin like factor binding protein complex.. s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 1988, Vol. 67, pp. 265-272.
- 58. Pinto. G., Netchine. I., Sobrier. ML., Brunelle. F., Souberbielle. JC., Brauner. R.** Pituitary stalk interruption syndrome. 1997, Vol. 82, pp. 3450-4.
- 59. Huet. F., Carel. JC., Nivelon. JL., Chaussain. JL.** Long term results of GH therapy in GHDchildren treated before one year of age :140:. 1999, European Journal of Endocrinology , pp. 29-34.
- 60. Atrous. K., Barkat. A.** Approche génétique et biologique du retard de croissance. Univeristé Mentouri . Mémoire de master en science biologique. 2015.
- 61. Anoun. N., El Ouahabi H .** L'acromégalie du sujet âgé: quelles particularités? 27, s.l. : Pan Afr Med J. , 2017.
- 62. Albarel-Loy, Frédérique.** L'acromégalie en question. Marseille : Service d'endocrinologie du Pr Brue, 2011.
- 63. Ohlson. LO., Larsson. B., Svardsudd. K., Welin. L., Erikson. H., Wilhelmsen. L., Bjorntor. P., Tibblin. G.** The influence of body fat distribution on the influence of diabetes mellitus:13,5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. 1985, Diabetes, pp. 1055-1058.
- 64. Jaffiol. C.** Le diabète sucré en Afrique : un enjeu de santé publique.. 2011, Bull AcadNatleMéd, Vol. vol. 195, pp. 1239-1254.
- 65. Ammar. M., Rekik. N., Trabelsi. L., Mnif Feki. M., Abid. M.** Les complications de l'acromégalie. 2016, Annales d'Endocrinologie, Vol. 77, pp. Pages 364-365.
- 66. Anoun. N., El Ouahabi. H.** Acromegaly features in the aging population, 2016, p 2.
- 67. Young. j.** poly2016-item 242 – ue 8 adénome hypophysaire. endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. s.l. : elsevier, 2016.

Références bibliographiques

- 68. Belmahi. N., Anoun. N., El Ouahabi. H., Ajd. F.** Les différentes pathologies thyroïdiennes au cours de l'acromégalie : à propos de 34 cas.. 2016, Annales d'Endocrinologie, Vol. 77, pp. Pages 342-343.
- 69. Katznelson. L., Kleinberg. D., Vance. ML., Stravou. S., Pulaski. K J., Schoenfeld. D.A., Hayden. D.L., Wright. M.E., Woodburn. C.J., Klibanski. A .** *Hypogonadism in patients with acromegaly: data from the multi-centre acromegaly registry pilot study.* 183, s.l. : Clin Endocrinol (Oxf), 2001., Vol. 54.
- 70. Anaddam. S., Boufaress. F., Oulahiane. A., Ouleghzal. H., Elmoussaoui. S., Elyaagoubi. N., Belmejdoub. G.** Diabète et acromégalie.. 2011.
- 71. Radoš. L., Jenni. S., Christ. E.** Acromégalie: 605–612, suisse : EMH Media, 2016, Vol. 16(30–31).
- 72. Brauner. R., Adan. L., Souberbielle. J.C .** Déficit idiopathique en hormone de croissance:marqueurs de diagnostic. s.l. : médecine/sciences, 1994. 696-700.
- 73. Lahlou. N., Roger. M.** Hormone somatotrope.. Paris, France : hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 2006.
- 74. Ketelslegers. J.M., Thissen. J.P., Maiter. D., Louis. E., Underwood. LE .** Nutrition et axe somatotrope :des mécanismes moléculaires à la clinique. s.l. : médecine/sciences, 1 995. 1225-33.
- 75. Jeevanandam. M.** IGF-I, marqueur nutritionnel. 1996, Nutrition Clinique et Métabolisme, Vol. 10, pp. 265-274.
- 76. Thissen. JP., ketelslegers. JM., Underwood. LE.** nutritionel regulation of the insuline like growth factors.. 1994, endocr Rev, Vol. 15, pp. 80-101.
- 77. Hasni. Y., Betaibi. A., Ourdeni. S., Badr. W., Abdelkarim. A., Maha. K., Chadli M., Maaroufi. A., Ach. K.** Acromégalie débutante.. 2017, Annales d'Endocrinologie, Vol. 78, p. 322.
- 78. Slim. T., Jemel. M., Dendena. E., Sayadi. H., Saad. G., Khochtali. I.** Le défi d'une acromégalie avec IRM hypophysaire normale. [éd.] Michel Pugeat. 2016, Annales d'Endocrinologie, Vol. 77, p. 361.
- 79. CAUT,** Lignes directrices à l'intention des médecins déficit en hormone de croissance et autres indications d'untraitement par une hormone de croissance – chez l'enfant et l'adolescent. s.l. : ama- agence mondiale antidopage , janvier 2015.
- 80. Ouerdeni. S., Barka. I., Hasni. Y., Slim. I., Maaroufi. A., Kacem. M., Chaieb. M., Ach. K., Chaieb. L.** Profil métabolique des patients acromégales.. 2015, Annales d'Endocrinologie, Vol. 76, pp. 406-407.

Références bibliographiques

81. MEA. A., Benabadji. N., Benzian. Z, Lakehal. L., Ait Aissa. K., Khalloua. AC., Mohammedi. F., Benotman. A. Facteurs de risque athérogène et acromégalie.. oran : s.n., 2009, Endocrinologie et Diabétologie, Vol. 39, p. 88.

82. Presles. P. Prise de poids : les hormones sont-elles en cause. e-santé. [En ligne] 2006.<http://www.e-sante.fr/prise-poids-hormones-sont-elles-encause/actualite/840?page=0%2C1>.

Annexe

Patient :

Age :

Sexe :

Lieu :

Paramètres clinique :

taille	poids	IMC
.....

Morphologie :

Paramètres para clinique :

	Valeurs
GH	
IGF-1*	
Hb	
Glycémie	
Albumine -	
TG/HDL/LDL*/ cholestérol*_t	
FT4 /TSH	
TA .Artérielle	
Phosphore /calcium	
Cortisol sanguin-	
ACTH*	
FSH	
LH	
Progestérone	
Testostérone	

NB :

Résumés

Résumé

La somatotrophine ou l'hormone de croissance (GH pour *Growth Hormone*) est une hormone naturellement synthétisée, stockée et sécrétée par l'hypophyse. L'action principale de la GH est la stimulation de la croissance du squelette et de l'ensemble des cellules de l'organisme. Au delà de la période de croissance, la GH conserve un rôle métabolique majeur. Une anomalie dans la sécrétion de cette hormone provoque de façon directe un retard de croissance ou une acromégalie. Dans ce travail, ces deux pathologies sont étudiées. Une première population, de 30 patients, présente un retard de croissance avec une dominance masculine de 70%, avec une majorité à la tranche d'âge 10-15 ans (âge pubertaire) de 43,3%, est constatée, les patients présentent un déficit de GH dans 10% des cas et celui de l'IGF-1 dans 23,7% des cas. Cela indique que ces deux paramètres ne sont pas en lien avec la pathologie étudiée. Une deuxième population, de 25 patients, présente une acromégalie avec une dominance féminine (60% des cas). Cette pathologie est la plus fréquente dans la tranche d'âge (20-40 ans), avec un taux de 87,5%. Les patients atteints d'acromégalie, présentent à 56% un taux élevé de GH et dans 75% des cas, un taux élevé d'IGF-1. Ces deux paramètres sont liés à cette maladie. L'acromégalie est aussi associée à des pathologies graves, telles que le diabète, l'obésité, les problèmes thyroïdiens, le déficit en gonadotrope, l'insuffisance en corticotrope. Ces maladies sont, le plus souvent, liées à la présence d'adénome hypophysaire.

ملخص

هرمون النمو هو هرمون يتم توليفه طبيعياً وتخزينه وإخراجه بواسطة الغدة النخامية عمله الرئيسي هو تحفيز نمو الهيكل العظمي وجميع خلايا الجسم. بعد فترة النمو، يحتفظ هرمون النمو بدوره الرئيسي في الأيض، ووجود خلل في إفراز هذا الهرمون قد يسبب التقزم أو ضخامة النهايات. في هذا العمل تمت دراسة هذين المرضين. المجموعة الأولى تتكون من 30 مريض يعانون من التأخر النمو مع هيمنة في عدد الذكور بنسبة 70% خاصة في الفئة العمرية 10-15 سنة (سن البلوغ) بالنسبة 43.3%. مستوى كل من هرمون النمو و IGF-1 ليست مرتبطة بشكل أساسي مع هذا المرض لان 10% من المرضى فقط يعانون من نقص في هرمون النمو و 23.7% من المرضى يعانون من نقص في IGF-1. المجموعة الثانية تتكون من 25 مريض يعانون من ضخامة النهايات مع هيمنة للإناث بنسبة 60% ، و هذا المرض أكثر شيوعاً في الفئة العمرية (20-40 سنة) بمعدل 87.5% ، ولدينا 56% من المرضى لديهم مستوى عالي من هرمون النمو و 75% لديهم نسبة عالية من IGF-1 وهذا ما يدل على أن كل من هرمون النمو و IGF-1 مرتبطان بشكل ايجابي مع هذا المرض ، ويرتبط ضخامة النهايات أيضاً بالأمراض الخطيرة ، مثل مرض السكري والسمنة و مشاكل الغدة الدرقية و نقص تناقص الغدد التناسلية و قصور في الكورتيكوتروبين، و غالباً ما ترتبط بوجود الورم الحميد النخامي.

Abstract

GH a hormone naturally synthesized, stored and secreted by the pituitary gland. The main action of GH is the stimulation of the growth of the skeleton and all the cells of the body. Beyond the growth period, GH retains a major metabolic role. An abnormality in the secretion of this hormone directly causes growth retardation or acromegaly. In this work, those two pathologies are studied. A first population of 30 patients presents growth retardation with a male dominance of 70%, with a majority in the age group 10-15 years (pubertal age) of 43.3%, is noted. GH and IGF-1 levels are not related the pathology studied. In fact, patients have a deficit of GH in 10% of cases and that of IGF-1 in 23.7% of cases. This indicates that these two parameters are not correlated with the pathology studied. A second population of 25 patients presents acromegaly with female dominance (60% of cases). This pathology is most common in the age group (20-40 years), with a rate of 87.5%. The Patients with acromegaly present at 56% a high level of GH and in 75% of cases, a high level of IGF-1. These two parameters are related to this disease. Acromegaly is also associated with dangerous pathologies, such as diabetes, obesity, thyroid problems, gonadotropic deficiency, corticotropic insufficiency. These diseases are most often related to the presence of pituitary adenoma

**Présenté par : ImeneLaboudi
Rania Kitouni**

Date de soutenance : 03/07/2018

**Thème : Les troubles de l'hormone de croissance (*Growth Hormone- GH*):
Étude sur des cas de retard de croissance et d'acromégalie**

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en biochimie de la nutrition.

La somatotrophine ou l'hormone de croissance (GH pour *Growth Hormone*) est une hormone naturellement synthétisée, stockée et sécrétée par l'hypophyse. L'action principale de la GH est la stimulation de la croissance du squelette et de l'ensemble des cellules de l'organisme. Au delà de la période de croissance, la GH conserve un rôle métabolique majeur. Une anomalie dans la sécrétion de cette hormone provoque de façon directe un retard de croissance ou une acromégalie. Dans ce travail, deux pathologies sont étudiées : le retard de croissance et l'acromégalie. Une première population, de 30 patients, présente un retard de croissance avec une dominance masculine de 70%, avec une majorité à la tranche d'âge 10-15 ans (âge pubertaire) de 43,3%, est constatée, les patients présentent un déficit de GH dans 10% des cas et celui de l'IGF-1 dans 23,7% des cas. Cela indique que ces deux paramètres ne sont pas liés à la pathologie étudiée. Une deuxième population, de 25 patients, présente une acromégalie avec une dominance féminine (60% des cas). Cette pathologie est la plus fréquente dans la tranche d'âge (20-40 ans), avec un taux de 87,5%. Les patients atteints d'acromégalie, présentent à 56% un taux élevé de GH et dans 75% des cas, un taux élevé d'IGF-1. Ces deux paramètres sont liés à cette maladie. L'acromégalie est aussi associée à des pathologies graves, telles que le diabète, l'obésité, les problèmes thyroïdiens, le déficit en gonadotrope, l'insuffisance en corticotrope. Ces maladies sont, le plus souvent, liées à la présence d'adénome hypophysaire.

Mots clés : GH, IGF-1, acromégalie, retard de croissance

Jury d'évaluation :

Président:	Dr. N. Abed	MC. Université frères Mentouri- Constantine1
Rapporteur :	Dr. H. Boukhalfa	MC. Université frères Mentouri- Constantine1
Examineur :	Dr. A. Daffri	MC. Université frères Mentouri- Constantine1

Année universitaire : 2017/2018