

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA  
RECHERCHESCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

Mémoire présenté pour l'obtention  
Du diplôme de Master Académique  
Intitulé

# Hormone IGF1 et syndrome De Laron

Encadré par :

**Dr. Bencheikh.D**

Présenté par :

SEHILI Ilham

TABI Khadidja

SENOUSSAOUI Rania

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. BOUAZIZ Samia      Université Mohamed Boudiaf M'sila      Présidente

Dr. BENCHEIKH Dalila      Université Mohamed Boudiaf M'sila      Rapporteuse

Dr. ARIECH Mounira      Université Mohamed Boudiaf M'sila      Examinatrice

**ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2022 / 2023**

## DEDICACES

*Merci Allah de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au la fin de ce modeste travail.*

*Du profond de mon cœur, Je dédie ce travail aux êtres les plus chers : mes parents,*

*A mon père, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

*A ma mère, pour son affection, sa patience, sa compréhension, sa disponibilité, son écoute permanente et son soutien sans égal dans les moments les plus difficiles de ma vie.*

*Là où je suis arrivée aujourd'hui c'est grâce à vous mes chers parents que dieu vous garde.*

*A mon frère unique Ahmed, ma sœur Assia et ses fils Zakaria, Mohamed.*

*Amina et ses enfants Lyne, Anis, mes sœur Hayat et Imane pour vous exprimer toute mon affection et ma tendresse.*

*A mes enseignants Mme bencheikh, Mr Harrar, Mr kharbech, Mme boudjlal.*

*À mes collègues khadidja, Rania pour tous les moments de stress et de fatigue que j'ai partagé avec vous.*

*À tous ceux qui me sont chers et que je n'ai pas cité mais l'oubli des mots n'est pas celui du cœur.*

SEHILI Ilham

## DEDICACES

*Je tiens c'est avec grande plaisir que je dédie ce modeste travail :*

*À l'être le plus cher de ma vie, ma grande mère.*

*À celui qui m'a fait de moi une femme, mon grand-père.*

*A mon père.*

*A mes sœurs et leurs enfants et mes frères.*

*À mes chers oncles et leurs femmes et tantes et leurs maris.*

*A mes proche amies Ilham, Dounia et Rania.*

*À tous mes amis de promotion de 2 -ème Master biochimie appliquée.*

*Toute personne qui occupe une place dans mon cœur.*

*À tous les membres de ma famille et toute personne qui porte le nom TABI et*

*AIMEUR.*

*À tous mes chers enseignants qui ont enseigné moi.*

*Je dédie ce travail à tous ceux qui ont participé à ma réussite.*

TABI Khadidja

## **DEDICACES**

*Nous dédions cet acte modeste en particulier à : Nos parents, qui ont consacré leur vie pour nous, pour leur soutien, leur patience et leur tendresse. A nos frères et sœurs bien-aimés qui nous ont encouragés tout au long de nos études.*

*À nos tantes et tantes et à tous ceux qui nous sont liés. A tous nos amis proches.*

*A tous nos collègues du Département des Sciences biochimique et microbiologie, notamment dans le domaine des biochimies appliquées.*

**SENOUSSAOUI Rania**

## REMERCIEMENT

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté  
d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour  
sans l'aide et l'encadrement de **Mme Bencheikh**, on la remercie pour la qualité  
de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa  
disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

A notre jury de soutenance pour avoir accepté d'apprécier et de juger ce  
travail :

**Mme Bouaziz** qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury.

**Mme Ariech** qui a accepté avec grande gentillesse et générosité d'examiner

Ce mémoire.

Notre remerciement s'adresse également à tous nos professeurs pour leurs  
générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs  
charges académiques et professionnelles

## Sommaire

ملخص.....	I
Abstract .....	II
Résumé.....	III
Liste des abréviations .....	IV
Liste des figures .....	V
<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>

## Chapitre I

### Insuline like growth factor I (IGF1)

<b>I. Insuline like growth factor I (IGF1).....</b>	<b>2</b>
I.1. Généralité sur les glandes.....	2
I.2. Système endocrinien .....	2
I.2.1 Hypophyse .....	2
I.2.2 Thyroïde.....	3
I.2.3 Parathyroïdes .....	3
I.2.4 Pancréas .....	4
I.2.5 Glandes surrénales : .....	4
I.2.6 Les ovaires et les testicules : .....	4
I.3. Hormone de croissance GH.....	4
I.3.1. Synthèse de l'hormone GH .....	4
I.3.2. Fonctions de l'hormone de croissance .....	5
I.4. Insuline like growth factor 1 L'IGF1 .....	6
I.4.1. Structure D'IGF1 .....	6
I.4.2. Production D'IGF1 dans le foie.....	7
I.4.3. Formes de libérations dans la circulation sanguine .....	7
I.4.4. Régulation de la sécrétion .....	8
I.4.5. Circulation des hormones IGF1 .....	9
I.4.6. Rôles et fonctions D'IGF1 .....	9
I.5 Régulation de la croissance, de la division cellulaire et du développement embryonnaire .....	9

I.5.1 Régulation de la croissance cellulaire :.....	9
I.5.2 Régulation de la division cellulaire : .....	10
I.5.3 Régulation du développement embryonnaire :.....	10
I.5.4 La régulation de la croissance et du développement de l'organisme :.....	11
I.5.5 Régulation de métabolisme : .....	11
I.5.6. Régulation de la fonction cérébrale : .....	12

## **Chapitre II**

### **Syndrome de Laron**

<b>II. Généralités .....</b>	<b>13</b>
II.1. Définition .....	13
II.2. Pathogénie et son origine génétique .....	13
II.3. Caractéristiques cliniques des patients avec LS.....	14
II.4. L'IGF1 et les maladies .....	17
II.5. Traitement.....	18
II.6. Effet indésirable.....	19
II.7. Les facteurs qui provoquent la maladie .....	19
II.8. Signes et symptômes d'une privation primaire D'IGF-I (LS) pendant la puberté et l'âge adulte .....	20

## **Chapitre III**

### **La relation entre L'IGF1 et la maladie de Laron**

<b>III. Mutations du gène GHR dans le syndrome de Laron.....</b>	<b>21</b>
III.1. Taux D'IGF-1 chez les personnes en bonne santé .....	22
III.2. Les facteurs qui influencent le taux : .....	22
III.3. Réponse au traitement par L'IGF-I.....	22
III.3.1. Effets pharmacologiques de L'IGF-I : .....	23
III.3.2. Effet du traitement de remplacement de L'IGF-I sur la croissance linéaire .....	23
III.3.3. Effet de L'IGF-I sur le périmètre crânien .....	24
III.3.4. Effet de L'IGF-I sur la mental.....	24
III.3.5. Effet de L'IGF sur les muscles.....	24

III.3.6. Effet de L'IGF-I sur le tissu adipeux et le métabolisme des graisses .....	24
III.3.7. Effets de L'IGF-I sur le métabolisme des glucides .....	25
III.3.8. Effet de L'IGF-I sur la fonction rénale .....	25

## **Chapitre IV**

### **Discussion**

<b>Discussion .....</b>	<b>26</b>
-------------------------	-----------

<b>Conclusion .....</b>	<b>28</b>
-------------------------	-----------

### **Reference Bibliographique**

## ملخص

تهدف هذه الدراسة الى إجراء بحث نظري حول سوماتوتروبين أو هرمون النمو (GH) وهو هرمون يتم تصنيعه وتخزينه وإفرازه بشكل طبيعي بواسطة الغدة النخامية. يتمثل الإجراء الرئيسي لـ GH في تحفيز نمو الهيكل العظمي وجميع خلايا الجسم. بعد فترة النمو، يحتفظ GH بدور استقلابي رئيسي. يؤدي خلل في إفراز هذا الهرمون مباشرة إلى تأخر النمو أو التضخم.

يعمل GH على الكبد ويحفز إنتاج IGF1 (الأنسولين مثل عامل النمو). ترتبط العديد من الأمراض بهذا الهرمون: التضخم الأكروي في حالة الإفراز الزائد، والتقرم في حالة النقص.

يتكون عملنا من دراسة عن تأخر النمو بسبب متلازمة لارون. سنجري أيضًا أمراضًا مرتبطة بالخلل الوظيفي الهرموني، مثل النقص الهرموني أو الزائد، والتي يمكن أن يكون لها عواقب وخيمة على صحة ورفاهية الأفراد.

**الكلمات المفتاحية:** IGF1، متلازمة لارون، هرمون النمو، الغدد.

## **Abstract**

The aim of this study is to carry out theoretical research into Somatotropin or Growth Hormone (GH), a hormone naturally synthesized, stored and secreted by the pituitary gland. GH's main action is to stimulate growth of the skeleton and all the body's cells. Beyond the growth period, GH retains a major metabolic role. An abnormality in the secretion of this hormone leads directly to growth retardation or acromegaly.

GH acts on the liver and stimulates production of IGF1 (insulin like growth factor).

Several pathologies are linked to this hormone: acromegaly in the case of excess secretion, and dwarfism in the case of deficiency.

Our work consists of a study of growth retardation due to Laron syndrome. We will also conduct pathologies associated with hormonal dysfunction, such as hormonal deficiency or excess, which can have significant consequences for the health and well-being of individuals.

**Key words:** IGF1, Laron syndrome, Growth hormone, glands.

## **Résumé**

Le but de cette étude est de mener des recherches théoriques sur la somatotrophine ou l'hormone de croissance (GH pour Growth Hormone), 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.

La GH agit sur le foie et stimule la production D'IGF1 (insuline like growth factor)

Plusieurs pathologies sont liées à cette hormone : l'acromégalie dans le cas d'excès de sécrétion et le nanisme dans le cas de déficit de cette hormone.

Notre travail a consisté en une étude qui a concerné les retards de croissance dus à un syndrome de Laron. Nous aborderons également des pathologies associées à un dysfonctionnement hormonal, telles que les déficits ou les excès hormonaux, qui peuvent avoir des conséquences importantes sur la santé et le bien-être des individus.

**Les Mots clés :** IGF1, syndrome de Laron, Hormone de croissance, les glandes.

### Liste des abréviations

- ADH** : hormone antidiurétique
- DHC** : déficit en hormone de croissance
- FSH**: hormone folliculo-stimulante
- GH**: Growth hormone
- GHRH**: growth hormone releasing hormone
- GHBP**: growth hormone binding protein
- GHR**: growth hormone receptor
- IGF1**: insuline like growth factor 1
- IGF-BP3**: insuline like growth factor binding protein 3
- IGFBP**: insuline like growth factor binding protein
- LH** : hormone lutéinisante
- LS** : Laron syndrome
- LP (a)** : lipoprotéine (a)
- MCV** : maladies cardiovasculaires
- MPOC** : maladie pulmonaire obstructive chronique
- PTH** : hormone parathyroïdienne
- PRL**: prolactine
- PRL**: prolactine
- RIGF1**: recombinant insulin-like growth factor 1
- SRIH**: somatotropine release inhibiting hormone
- TSH**: hormone thyroïdienne
- T4** : thyroxine
- T3** : triiodothyronine

**Liste des figures**

Figure 1 : structure D'IGF1 ..... 6

Figure 2 : Schéma de régulation de sécrétion D'IGF1 ..... 8

Figure 3 : Rôles D'IGF1 dans le corps ..... 9

Figure 4 : Vue latérale typique d'un garçon d'un an atteint du syndrome de Laron..... 15

Figure 5 : Types et emplacements des 10 mutations connues du GHR..... 21

# **Introduction**

# ***Introduction***

---

## **Introduction**

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 (**Tannenbaum, Ling ;1984**) La somatocrinine ou GHRH exerce une action stimulatrice 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) (**Baumann.1991**). Cette protéine est identique à la partie extracellulaire du récepteur membranaire de la GH (**Humble.1990**).

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-1, ainsi nommé en raison de sa parenté structurale avec l'insuline. L'IGF-1 constitue dès lors un facteur de croissance important durant la vie post-natale. (**Humble.1990**).

De fait, l'administration D'IGF-1 stimule la croissance d'enfants déficients en GH ou résistants à la GH (syndrome de Laron).

L'objectif de notre travail consisté en une étude qui a concerné les retards de croissance dus à un syndrome de Laron. Nous aborderons également des pathologies associées à un dysfonctionnement hormonal, telles que les déficits ou les excès hormonaux, qui peuvent avoir des conséquences importantes sur la santé et le bien-être des individus.

**Chapitre I:**  
**Insuline like growth factor**  
**I(IGF1)**

## I. Insuline like growth factor 1 (IGF1)

### I.1. Généralité sur les glandes

Les glandes endocrines jouent un rôle vital dans la régulation des fonctions de notre corps en produisant et en sécrétant des hormones essentielles. Ces glandes sont des organes spécialisés qui ne possèdent pas de canal d'excrétion, contrairement aux glandes exocrines. Au lieu de cela, elles libèrent leurs hormones directement dans la circulation sanguine, où elles sont transportées vers les tissus cibles spécifiques (**Johnstone, et al., 2014**).

Selon Emanuele, 1997 et Johnstone, 2014, Les glandes endocrines se trouvent dans tout le corps, et chaque glande a une fonction spécifique. Par exemple, l'hypophyse, située à la base du cerveau, contrôle la sécrétion d'autres glandes endocrines et régule la croissance, le métabolisme et la reproduction. La thyroïde, située dans le cou, produit des hormones thyroïdiennes qui régulent le métabolisme, tandis que les glandes surrénales, situées au-dessus des reins, libèrent des hormones telles que le cortisol, qui régulent la réponse au stress.

D'autres glandes endocrines comprennent les ovaires chez les femmes, qui produisent des hormones sexuelles féminines telles que l'œstrogène et la progestérone, ainsi que les testicules chez les hommes, qui produisent des hormones sexuelles masculines telles que la testostérone. De plus, le pancréas, situé dans l'abdomen, sécrète des hormones telles que l'insuline et le glucagon, qui régulent la glycémie (**Veldman et Meinders, 1996 ; Wilson, 1998**).

Il est essentiel de comprendre le fonctionnement des glandes endocrines, car toute perturbation de leur équilibre peut entraîner des troubles endocriniens tels que l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, le diabète et bien d'autres.

### I.2. Système endocrinien

Le système endocrinien est un système de communication complexe qui régule la plupart des fonctions physiologiques du corps. Il est composé de glandes endocrines qui produisent des hormones, des substances chimiques qui sont libérées dans le sang et agissent sur les cellules cibles à distance du site de production (**William ,Young. 2022** ).

#### I.2.1 Hypophyse

L'hypophyse, également connue sous le nom de glande pituitaire, est située à la base du cerveau est considérée comme la "chef d'orchestre" du système endocrinien. Elle produit plusieurs

hormones qui régulent la croissance, le développement sexuel, la reproduction et le métabolisme. (**Benali, 2018 ; Anahana, 2023**) Tels que :

- Hormone de croissance (GH) : stimule la croissance et le développement des os et des muscles.
- Hormone folliculo-stimulante (FSH) : régule la fonction ovarienne chez les femmes et la fonction testiculaire chez les hommes (**Anahana, 2023**).
- Hormone lutéinisante (LH) : stimule la production d'œstrogènes chez les femmes et de testostérone chez les hommes.
- Hormone thyroïdostimulante (TSH) : stimule la glande thyroïde pour produire des hormones thyroïdiennes.
- Hormone antidiurétique (ADH) : régule l'équilibre hydrique en réduisant la perte d'eau par les reins.

### **I.2.2 Thyroïde**

La thyroïde est une glande en forme de papillon située à la base du cou. Elle produit deux hormones thyroïdiennes qui sont impliquées dans la régulation du métabolisme, de la croissance et du développement (**Glenn., 2022**).

- Thyroxine (T4) : régule le métabolisme de base et stimule la croissance et le développement.
- Triiodothyronine (T3) : est la forme active de l'hormone thyroïdienne et joue un rôle important dans la régulation du métabolisme.

### **I.2.3 Parathyroïdes**

Les glandes parathyroïdes sont de petites glandes situées à l'arrière de la thyroïde. Elles produisent une hormone qui régule le taux de calcium dans le sang (**Mezhoud ., 2021**)

- Hormones parathyroïdiennes (PTH) : stimule la libération de calcium dans le sang en régulant la réabsorption de calcium dans les reins et en activant les ostéoclastes pour libérer du calcium à partir des os.

### **I.2.4 Pancréas**

Le pancréas est une glande qui se trouve derrière l'estomac. Il produit plusieurs hormones impliquées dans la régulation de la glycémie (**Waugh., 2014**).

- Insuline : abaisse le taux de glucose dans le sang en stimulant l'absorption de glucose dans les cellules.
- Glucagon : augmente le taux de glucose dans le sang en stimulant la libération de glucose à partir du foie.

### **I.2.5 Glandes surrénales :**

Les glandes surrénales : ces deux glandes situées au-dessus des reins produisent une gamme d'hormones qui régulent le métabolisme, la réponse au stress, la pression artérielle, la rétention d'eau et l'inflammation (**Vlaeminck-Guillem.2002**).

### **I.2.6 Les ovaires et les testicules :**

Ces glandes sexuelles produisent des hormones qui régulent la croissance, la reproduction et le développement sexuel (**Raynaud., 2008**).

## **I.3. Hormone de croissance GH**

L'hormone de croissance GH (Growth Hormone) est une hormone peptidique produite par l'hypophyse antérieure située dans le cerveau. Elle joue un rôle important dans la croissance des enfants et des adolescents, ainsi que dans le maintien des tissus et des organes chez les adultes (**Racadot., 1990**).

### **I.3.1. Synthèse de l'hormone GH**

La synthèse de la GH est contrôlée par des signaux provenant de l'hypothalamus, une région du cerveau qui agit comme un centre de régulation hormonale. L'hypothalamus produit et libère l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH), qui stimule la production et la libération de la GH par l'hypophyse. À l'inverse, l'hypothalamus produit également l'hormone inhibitrice de l'hormone de croissance (GHIH ou somatostatine), qui diminue la production et la libération de la GH (**Ahlquist,1999**).

Une fois stimulée par le GHRH, l'hypophyse synthétise et sécrète la GH dans la circulation sanguine. La production de GH se fait principalement pendant le sommeil profond, avec des pics d'hormone de croissance observés pendant cette période. L'exercice physique intense peut également stimuler la libération de GH (**Ahlquist, 1999**).

La GH est une protéine composée de 191 acides aminés, et sa synthèse se déroule dans les cellules somatotropes de l'hypophyse. Les acides aminés nécessaires à la synthèse de la GH sont fournis par les aliments que nous consommons. Une fois les acides aminés disponibles, les cellules somatotropes de l'hypophyse utilisent les ribosomes et les enzymes appropriées pour assembler les acides aminés et former la molécule de GH.

Après sa synthèse, la GH est stockée dans des vésicules au sein des cellules somatotropes de l'hypophyse. Lorsqu'elle est stimulée par le GHRH, la GH est libérée dans la circulation sanguine par exocytose, où elle peut exercer ses effets sur les tissus cibles dans tout le corps (**Courouge, 2004**).

### **I.3.2. Fonctions de l'hormone de croissance**

Il sert à la stimulation de la croissance des os et des muscles, la libération des acides gras des réserves graisseuses, la maintient le taux de glucose dans le sang et la stimulation de la production D'IGF-1 (insulin-like growth factor 1) par le foie (**Quetglas., 2015**).

Les niveaux de GH sont régulés par un système de rétroaction négative, c'est-à-dire que sa production est inhibée par les taux élevés d'IGF-1 et de glucose dans le sang (**Radomski, 1990**).

La carence en GH est rare chez les adultes mais peut se développer chez les enfants si leur hypophyse ne produit pas suffisamment d'hormone de croissance. Cette condition est connue sous le nom de déficit en hormone de croissance (DHC) et peut entraîner un retard de croissance. Ainsi qu'une augmentation excessive de la production de GH, quant à elle, peut causer une condition appelée acromégalie chez les adultes et gigantisme chez les enfants. Ils présentent des caractéristiques physiques telles qu'un visage plus large, un front proéminent et un nez plus large et ont également un risque accru de développer des maladies cardiovasculaires, une apnée du sommeil et des problèmes articulaires (**Richard., 1997**).

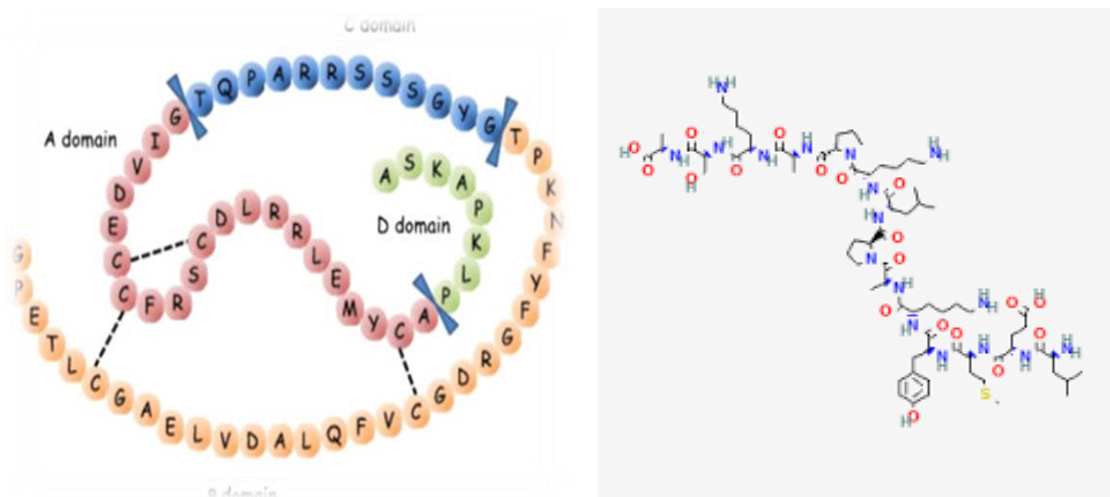
## I.4. Insuline like growth factor 1 (L'IGF1)

L'IGF1 ou facteur de croissance (Insuline-Like Growth Facto 1), est une hormone polypeptidique importante pour la croissance, la régénération cellulaire et la régulation du métabolisme, produite par le foie et d'autre tissus en réponse à la stimulation de l'hormone de croissance (GH). L'IGF1 agit en se liant à des récepteurs spécifiques présent sur les cellules cibles, ce qui déclenche une cascade de signalisation qui favorise la croissance et la différenciation cellulaire (**Rhen., 2005**).

### I.4.1. Structure D'IGF1

L'IGF1 (insuline –like Growth Factor 1, facteur de croissance insulinique de type 1) est un peptide monocaténaire appartenant au groupe des somatomédines (**Tefali., 2018**).

L'IGF1 est un peptide linéaire de 70 acides aminés et d'un poids moléculaire de 7,6 kDa, constitué de 4 domaines (B, C, A, D) dont les domaines B et A sont similaires à ceux de l'insuline (**Clemmons DR**). C'est une hormone globulaire, composé de deux domaines structuraux, le domaine N-terminal (1-29 acide aminés) contient une région de liaison à l'insuline et le domaine C-terminal (30 à 70 acide aminés), reliés par une région peptidique appelé pont. Le domaine N-terminal (1-29 acide aminés) contient une région de liaison à l'insuline et le domaine C-terminal (30 à 70 acide aminés), reliés par une région peptidique appelé pont (**Sallal., 2008**).



**Figure 1** : structure D'IGF1 (**Khaldoun, 2012**).

L'IGF-1 possède 50 % d'homologie de structure avec les régions  $\alpha$  et  $\beta$  de la proinsuline, d'où sa dénomination insuline-like growth factor. Il présente 2/3 d'acides aminés en commun avec l'IGF-2. Ainsi, de par leur structure proche, les IGFs font intervenir trois récepteurs potentiels : majoritairement le récepteur de type 1 aux IGFs (IGF-1R) et le récepteur de type 2 (IGF-2R), et dans une moindre mesure le récepteur de l'insuline (IR) (Strina., 2004).

#### **I.4.2. Production d'IGF1 dans le foie**

L'IGF1 est produit dans le foie sous forme de précurseur appelé pro-IGF1. Cette molécule précurseur est sécrétée par l'hépatocytes, les cellules qui composent le tissu hépatique et est ensuite transformé en IGF1 active dans la circulation sanguine (Thierry., 2013).

Le processus de transformation du pro-IGF1 en IGF1 actif implique plusieurs étapes. Tout d'abord, le pro-IGF1 est activé par une enzyme appelée furine, libérant une molécule appelée IGF1Ea. Cette molécule peut être sécrétée dans la circulation sanguine et jouer un rôle important dans la régulation de la croissance et du développement cellulaire (Vergnolle., 2003).

Ensuite une autre enzyme appelée IGF1R apporte des modifications supplémentaires à l'IGF1Ea, qui est ensuite transformé en IGF1 mature actif. Ce processus est modulé par plusieurs hormones et facteurs de croissance, tels que l'hormone de croissance et l'insuline (Vlaeminck-Guillem. 2002).

IGF1 est produit par le foie par les hépatocytes sous forme de pro-IGF1. Ce précurseur est transformé en IGF1 actif dans la circulation sanguine par une série d'étapes qui implique à l'activation d'enzyme et la régulation de plusieurs facteurs de croissance (Vogt., 2007).

#### **I.4.3. Formes de libérations dans la circulation sanguine**

Les hormones IGF1 sont sécrétées par le foie et d'autres tissus sous la stimulation de l'hormone de croissance (GH). Elles sont libérées dans la circulation sanguine sous deux formes principales (Wurtz, 2002) :

- Lié à une protéine : L'IGF1 est produit lié à une protéine appelée IGFBP (insuline –like growth factor binding protein). Cette forme est la plus courante et

représente environ 98% de L'IGF1 circulant dans le sang. Les IGFBP ont une forte affinité pour L'IGF1 régulent sa disponibilité dans les tissus cibles.

- Forme libre ou non liée : L'IGF1 peut également être libéré sous forme libre ou non liée, cette forme représente environ 1-2% de L'IGF1 circulant dans le sang et il est plus actif que la forme liée.

#### I.4.4. Régulation de la sécrétion

De manière globale, la GH (Growth Hormone) est sécrétée de manière pulsatile par l'adénohypophyse et sa sécrétion est finement régulée par deux neurohormones hypothalamiques antagonistes sécrétées en phase inverse au niveau du système porte hypophysaire : le GHRH (somatolibérine, Growth Hormone Releasing Hormone), activateur et le SRIF (somatostatine, Somatotropine Release Inhibiting Hormone), inhibiteur (Wagner, 2000).

L'hormone de croissance active son récepteur GHR (growth hormone receptor) et stimule la sécrétion D'IGF-1 hépatique, qui devient alors la source majoritaire de l'IGF1 circulant au cours de la période in utero et postnatale précoce, L'IGF-1 est fortement régulé par la nutrition, dépendant entre autres de l'apport protéique surtout chez l'homme (Wechsler, 1997).

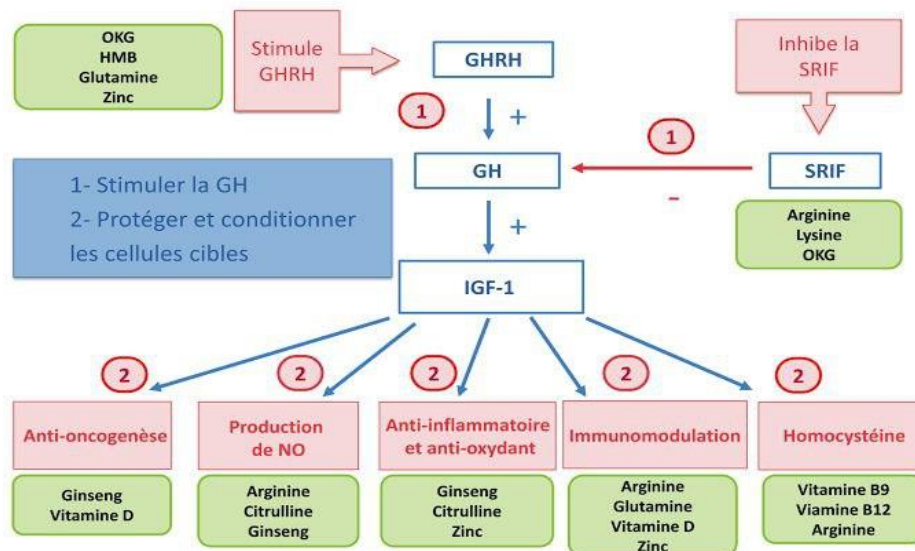


Figure 2 : Schéma de régulation de sécrétion de L'IGF1(wagner,2000).

#### **I.4.5. Circulation des hormones IGF1**

La circulation des hormones IGF1 est divisée en deux types (**Yasir., 2001**) :

- Endocrine : les hormones IGF1 sont libérées dans la circulation sanguine à partir du foie et d'autres tissus hormonaux, puis transportées vers les tissus cibles à distance. Cette voie de circulation endocrine a été largement étudiée.
- Paracrine ou dites autocrine : les hormones IGF1 peuvent également être sécrétées localement par les cellules cibles et agir sur elle mêmes (autocrine) ou sur les cellules voisines (paracrines). Cette voie de circulation est moins bien comprise, mais elle est considérée comme importante pour la régulation locale de la croissance et du développement tissulaire.

#### **I.4.6. Rôles et fonctions D'IGF1**

L'IGF1 joue un rôle crucial dans la régulation de croissance, développement du corps. Et il a aussi des effets sur d'autres aspects de la physiologie corporelle. (**Yvonne, 2009**).

### **I.5 Régulation de la croissance, de la division cellulaire et du développement embryonnaire**

L'IGF1 régule la croissance et la division cellulaire en activant la voie de signalisation de l'insuline et la voie de signalisation du récepteur à l'IGF1(IGF1R). Il joue un rôle important dans la régulation du développement embryonnaire et la croissance postnatale, ainsi que dans la réparation et la régénération tissulaire. (**Rajpathak et al ;2009**).

#### **I.5.1 Régulation de la croissance cellulaire :**

L'IGF1 se lie au récepteur IGF1R, ce qui active la voie de signalisation de l'IGF1R. Cette activation entraîne la phosphorylation des récepteurs tyrosine Kinase et l'activation des protéines de signalisation downstream, telles que les protéine Kinases Akt et Mtor. Ces protéines stimulent la croissance et la division cellulaire en augmentant la synthèse des protéines et en stimulant la réplication de l'ADN. (**Maures et al ;1999**).

### I.5.2 Régulation de la division cellulaire :

L'IGF1 régule également la division cellulaire en activant les protéines régulatrices du cycle cellulaire telles que les cyclines et les kinases cycline-dépendantes. L'IGF1 stimule la synthèse de la cycline D1 et active la kinase cycline-dépendante CDK4, qui favorise la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S (Adamo ;2002).

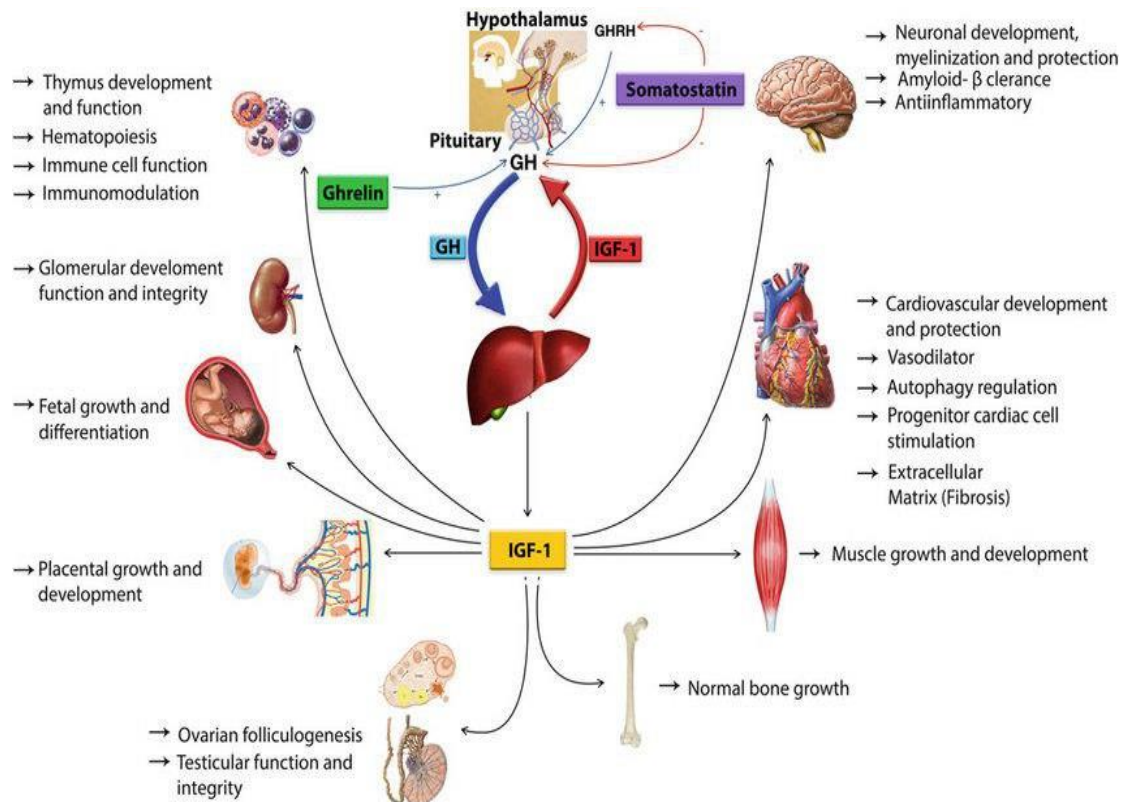


Figure 3 : Rôles D'IGF1dans le corps (<https://www.researchgate.net>).

### I.5.3 Régulation du développement embryonnaire :

L'IGF1 joue un rôle important dans le développement embryonnaire en régulant la prolifération, différenciation et de la croissance de la cellule embryonnaire. Des études ont montré que l'IGF1 est produit à des niveaux élevés pendant les premiers stades du développement embryonnaire et qu'il joue un rôle dans la formation et la croissance des organes embryonnaires (Ackermann., 1999).

La régulation de la prolifération cellulaire est l'une des fonctions principales de l'IGF1 pendant le développement embryonnaire. La prolifération D'IGF1 cellulaire dans

plusieurs types de cellules embryonnaire, y compris les cellules de la rétine, les neurones, les cellules souches embryonnaires et les cellules musculaire en activant la voie de signalisation de l'IGF1R qui a son tour active la voie de signalisation PI3K /Akt/Mtor, cette activation de la voie stimule la production de la protéines et active la division cellulaire (**Ahlquist, 1999**).

Ainsi il joue un rôle important dans la différenciation cellulaire pendant le développement embryonnaire. Il est impliqué aussi dans la différenciation de plusieurs types de cellules, y compris les cellules musculaires, les cellules adipeuses. L'IGF1 stimule la différenciation cellulaire en activant la voie de la signalisation de l'IGF1R et en régulant l'expression de plusieurs gènes impliqué dans la différenciation cellulaire (**Assouab, 2020**).

Enfin, l'IGF1 joue un rôle important dans la croissance et la maturation des organes pendant le développement embryonnaire. il est nécessaire pour la croissance et la maturation de plusieurs organes, y compris le cerveau, le foie, les reins, et les poumons. Il régule la croissance et la maturation des organes en stimulant la prolifération et la différenciation cellulaire et en régulant l'expression de gènes impliqué dans le développement des organes (**Azukizawa, 1998**).

#### **I.5.4 La régulation de la croissance et du développement de l'organisme :**

L'IGF1 régule la croissance et la différenciation de nombreuses cellules et tissus différents de l'organisme, y compris les os, les muscles, le tissu adipeux, le pancréas, le foie et le cerveau (**Baldomi, 2011**).

Les niveaux d'IGF1 sont associés à la croissance osseuse et musculaire, à la régulation du métabolisme des sucres, à la régulation du tissu adipeux, à la régulation de la fonction pancréatique et à la neuroprotection (**Bailey, 1999**).

L'IGF1 stimule la croissance et la différenciation des cellules osseuses et musculaires, ainsi que la synthèse de protéines musculaires. Des études ont montré que les niveaux réduits d'IGF1 sont associés à une faible densité minérale osseuse, une faible masse musculaire et une fonction musculaire altérée (**Bailey, 1999**).

#### **I.5.5 Régulation de métabolisme :**

L'IGF1 peut réguler le métabolisme en régulant la synthèse des protéines, lipolyse et la lipogenèse .la suppression de l'IGF1 induisait une réduction de la masse adipeuse,

une augmentation de la dépense énergétique et une amélioration de la tolérance au glucose. Notamment en ce qui concerne le stockage et l'utilisation des nutriments ainsi que la production d'énergie (**Azukizawa ;1998**).

En ce qui concerne la régulation de la fonction pancréatique, l'IGF1 augmente la prolifération et la différenciation de la cellule bêta du pancréas, qui sont responsables de la production d'insuline. Des études ont montré que l'IGF1 peut aider à améliorer la fonction pancréatique chez les patients atteints de diabète de type 1 et de type 2 (**Richard., 1997**).

L'IGF1 est également joué un rôle dans la production d'insuline, ainsi que la balance énergétique. Des études ont montré que l'IGF1 régule la croissance des tissus musculaires et adipeux (mise en réserve des lipides) ainsi que la croissance osseuse ainsi la croissance osseuse. Plusieurs études ont montré que l'IGF1 augmente la sensibilité à l'insuline ce qui contribue à réguler la glycémie et le stockage du glucose dans le foie (**BiolaA., 2000**).

En ce qui concerne le métabolisme des sucres et la régulation du tissu adipeux, L'IGF1 contribue à la régulation de la glycémie en stimulant la captation de glucose, en régulant la synthèse des lipides et en augmentant la dépense énergétique. Des études ont montré que les niveaux réduits d'IGF1 sont associés à une diminution de la sensibilité à l'insuline et à l'obésité (**Biola., 2000**).

#### **I.5.6. Régulation de la fonction cérébrale :**

L'IGF1 est une hormone largement répandue dans le corps

L'IGF1 est produite dans le foie et circule dans tout le corps, y compris le cerveau, ou elle peut être synthétisée localement par les astrocytes, les neurones et les cellules de la microglie. L'IGF1 exerce son effet en se liant aux récepteurs IGF1, qui sont largement exprimés dans le cerveau (**Blake., 2000**).

De plus, L'IGF1 a été impliqué dans la régulation de la formation et de la consolidation de la mémoire, de la plasticité synaptique ainsi que de la survie neuronale, ainsi que la contribution à la croissance et au développement dendritique des neurones, en augmentant la synthèse des protéines et en modifiant l'expression des récepteurs AMPA (**Blake., 2000**).

Il est également impliqué dans la régulation de la croissance et de la fonction neuronale. Des études ont montré que l'IGF1 est important pour la plasticité synaptique et la régulation de la cognition et de la mémoire (**Chennoufi, 2020**).

# **Chapitre II :**

## **Syndrome de Laron**

## II. Généralités

Le syndrome de Laron est un désordre génétique autosomique récessif caractérisé par une insensibilité à l'hormone de croissance (GH) qu'elle soit d'origine endogène ou exogène. Il a été décrit pour la première fois en Israël en 1966 par Laron et al. (**Laron, et al .1966**) chez trois enfants apparentés présentant des hypoglycémies et un retard statural extrêmement sévère associé à une dysmorphie faciale particulière mais avec des taux élevés de GH circulant. Et depuis, plus de 300 cas similaires ont été rapportés dans la littérature provenant essentiellement du pourtour méditerranéen, du Moyen-Orient, du sous-continent indien et de l'Équateur (**Fintini, et al 2009 ; Guevara-Aguirre et al 1993**). L'implication du récepteur de la GH n'a été confirmée que par la découverte du gène du récepteur de la GH (GHR) et la mise en évidence en 1989 de mutations du domaine extracellulaire du GHR chez ces patients (**Godowski, et al 1989 ; Laron, Kopchick .2010**). L'utilisation thérapeutique de L'IGF1 de par le monde a permis d'améliorer la grande sévérité du retard de croissance.

### II.1. Définition

Le syndrome de Laron est une maladie héréditaire récessive (**Laron et al .1966 ; Laron .1984**) qui est cliniquement indiscernable d'un déficit en hormone de croissance (**Laron ,1983**) il se caractérise par des concentrations élevées d'hormone de croissance circulante et de très faibles concentrations de facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-I) (**Laron et al .1971**). La pathogénèse de ce syndrome réside dans les récepteurs de l'hormone de croissance (**Eshet et al .1984**) et est due à des défauts moléculaires principalement dans le domaine extracellulaire du gène récepteur (**Godowski et al .1989 ; Berg et al .1993**) Ce défaut conduit à une incapacité du foie à synthétiser L'IGF-I dépendant de l'hormone de croissance (**Laron et al .1971**) entraînant une altération marquée de la croissance du corps et des organes.

### II.2. Pathogénie et son origine génétique

Malgré la similitude clinique avec les patients présentant une carence en GH, les patients atteints de LS ont des niveaux élevés de GH sérique. Cela suggère soit une molécule anormale de GH (**Laron, et al .1966 ; Laron, et al .1968**) ou un état de GH résistance. (**Laron, et al .1980**) Les études immunologiques et la fixation de récepteurs spécifiques ont révélé une molécule de GH normalement structurée. (**Eshet, et al.1973 ; Eshet, et al .1965**) Biopsies hépatiques réalisées sur deux patients LS a montré que le défaut pathogène de cette maladie réside dans le récepteur GH (**Eshet, et al .1984**), entraînant un manque de génération D'IGF-I et donc son déficit (**Daughaday, et al .1971**). La preuve finale du rôle pathogène du récepteur GH

dans la maladie a été obtenue par des analyses génétiques, qui ont conduit à l'identification des délétions (**Godowski et al.1989**) et des mutations (**Amselem, et al.1989**) du gène du récepteur GH. Jusqu'à présent, environ 70 mutations différentes ont été signalées (**Shevah, et al .2011**) chez des patients originaires de la région méditerranéenne, du Moyen-Orient et d'Asie du Sud et centrale (**Laron,2001**). La grande majorité des mutations sont dans le domaine extracellulaire du récepteur avec peu dans le domaine transmembranaire ou intracellulaire (**Shevah, et al ;2011**).

### **II.3. Caractéristiques cliniques des patients avec LS**

Les principales caractéristiques cliniques ressemblent à celles d'une déficience congénitale isolée en GH (**Laron ,1983**). En tant que jeunes enfants, ils ont un phénotype facial spécial : petit visage et menton, front saillant, cheveux clairsemés, avec circonférence de la tête inférieure à la normale (**Scharf, Laron ,1972 ; Laron et al, 1991**) (Fig 4).

Les patients ont également voix aigüe prédominante en raison de l'oropharynx étroit (**Brooks, Waters, 2010 ; Laron, 2004**) Cliniquement progressif le nanisme se manifeste avec la taille adulte allant de 116 à 142 cm chez les hommes et 108 à 136 cm chez les femmes. En plus de cela, les mains et les pieds sont petits qu'on appelle acromicria. (**Cotta et al ,2011 ; Kornreich, et al ; 2011**). Les attributs cliniques typiques de LS sont élevés GH sérique et faible sérum IGF-I (**Diniz et al ;2008**).



**Figure 4 :** Vue latérale typique d'un garçon d'un an atteint du syndrome de Laron (Scharf, Laron, 1972, Laron *et al* ;1991).

### II.3.1. La Tête :

La circonférence de la tête, qui reflète la taille du cerveau, est petite (Laron, *et al* ; 2012) semblable à celle signalée dans d'autres entités de déficience Congénitale en IGF-I, comme la délétion du gène IGF-I (Woods, *et al* .1966 ; Walenkamp *et al* .2005) ou les mutations du récepteur IGF-I (Abuzzahab, *et al* .2003).

### II.3.2. Les dents :

Dès l'enfance, les dents sont défectueuses, avec des caries fréquentes et des cassures précoces. Chez les enfants plus âgés, les dents deviennent encombrées et irrégulières en raison de la petite taille de la mandibule.

L'examen histologique des dents primaires et permanentes des patients atteints de LS a montré l'épaisseur de l'émail par rapport aux témoins et des stries de Retzius plus prononcées (Wright, *et al* .2008). Vers l'âge de 40 ans, certains Patients perdent Leurs dents et ont besoin de prothèses.

### II.3.3. La peau

La peau, qui est lisse pendant l'enfance, devient plus fine avec l'âge en raison de changements dans la couche élastique (Abramovici, *et al* .1983). La croissance des ongles est lente.

### II.3.4. Système musculaire :

Les patients non traités atteints de LS, qu'ils soient enfants ou adultes, Présentent un développement musculaire réduit et une diminution de la force et de l'endurance musculaires (Brat, *et al* .1997).

### II.3.5. Développement sexuel

Pendant l'enfance, les organes génitaux sont petits (Laron,1984, Laron, Sarel ,1970) et la puberté est retardée, principalement chez les mâles (Laron, *et al* .1980), Mais tous atteignent un développement sexuel Complet avec un potentiel de reproduction normal (Laron, Kauli .2011).

### II.3.6. Le tissu adipeux

L'obésité observée dès la naissance évolue progressivement vers des mesures excessives à l'âge adulte, lorsque la graisse corporelle totale atteint entre 50 et 60 % du poids corporel chez les femmes. Et 31 à 45% chez l'homme (Laron, *et al* .2006).

La Détermination de l'apport nutritionnel et la mesure de la dépense par calorimétrie indirecte ont prouvé que l'obésité n'est pas due à une augmentation de l'apport calorique ou à une réduction de la dépense réduite (Ginsberg, *et al* .2009). Certains patients atteints de LS développent une stéatose hépatique non alcoolique (Laron, *et al* .2008).

La déficience en GH/IGF-1 dans le LS provoque un métabolisme anormal dans le tissu adipeux des patients atteints de LS, comme le montrent les taux élevés d'adiponectine sérique par rapport aux sujets présentant le même degré d'obésité simple (Kanety, *et al* .2009). Il a été décevant de constater que le traitement de remplacement par l'IGF-1 recombinant (rIGF-1) entraîne une augmentation supplémentaire du degré d'obésité (Laron, *et al* .2006). L'obésité s'accompagne d'une augmentation progressive du cholestérol sérique dès l'enfance, qui finit par nécessiter un traitement par statine (Laron, Klinger.1993).

## II.4. L'IGF1 et les maladies

L'IGF1 (insulin-like growth factor 1) est une hormone qui joue un rôle important dans la croissance et le développement de l'organisme. Niveaux d'IGF1 dans le corps peuvent être

influencés par divers facteurs tels que l'alimentation, l'exercice physique et les variations hormonales. Des niveaux élevés ou faibles d'IGF1 sont associés à différents troubles, notamment des troubles endocriniens, des maladies métaboliques le diabète de type 2, l'obésité et la maladie d'Alzheimer des troubles musculo-squelettiques et des maladies neurologiques (Courouge, 2004).

**a. L'IGF1 et le cancer :**

Des études ont montré que les niveaux d'IGF1 sont associés à un risque accru de cancer, notamment le cancer de la prostate, le cancer du sein, le cancer du côlon et le cancer de l'ovaire. Cependant, d'autres études ont montré que l'IGF1 peut avoir des effets bénéfiques sur certains types de cancer, tels que le cancer du poumon et le cancer du sein. Des autres études aussi confirment que les niveaux élevé d'IGF1 en été associés à une augmentation du risque de cancer du sein, du colon et de la prostate, tandis que des niveaux bas ont été liés à un risque accru de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2 (Czock., 2005). Il est connu pour stimuler la prolifération des cellules cancéreuses, leur survie et leur résistance aux médicaments. De plus, l'IGF-1 peut stimuler la formation de vaisseaux sanguins, qui sont nécessaires à la croissance des tumeurs (Daminet, 2003).

**b. Les maladies métaboliques :**

Il est étroitement lié à l'insuline et est un acteur majeur de la régulation de la glycémie et du métabolisme des graisses et des protéines, des niveaux élevés d'IGF1 ont été associés à une augmentation de la résistance à l'insuline et du risque de développer un diabète de type 2. Des niveaux réduits d'IGF1 ont été associés à une augmentation du risque de développer une maladie d'Alzheimer et d'autres troubles neurologiques (Dangoumau, 2006).

**c. L'IGF1 et le diabète :**

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique chronique caractérisée par une résistance à l'insuline et une élévation de la glycémie. Plusieurs études ont montré que les niveaux d'IGF-1 sont significativement associés à l'incidence du diabète de type 2. Des niveaux élevés d'IGF-1 sont associés à un risque accru de développer un diabète de type 2, alors que des niveaux plus bas sont associés à un risque réduit (Azukizawa., 1998).

**d. L'IGF1 et les maladies cardiovasculaires :**

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont une cause majeure de mortalité dans le monde entier. Plusieurs études ont examiné la relation entre les niveaux d'IGF-1 et les

MCV. Des niveaux élevés d'IGF-1 ont été associés à un risque réduit de maladie coronarienne chez les hommes et à un risque réduit de maladie cardiovasculaire chez les femmes. Cependant, une étude transversale a montré une association positive entre les niveaux d'IGF-1 et la calcification des artères coronaires (**Yvonne, 2009**).

**e. L'IGF1 et les troubles musculo-squelettique :**

En ce qui concerne les troubles musculo-squelettiques, les niveaux réduits d'IGF1 sont associés à des troubles musculaires tels que la sarcopénie et la dystrophie musculaire. Des niveaux élevés d'IGF1 ont été associés à une augmentation de la densité minérale osseuse (**Assouab, 2020**).

**f. L'IGF1 et l'obésité :**

L'obésité est une autre maladie métabolique liée à l'IGF-1. Des niveaux élevés d'IGF-1 ont été associés à un risque accru d'obésité chez les enfants et les adultes. En outre, l'IGF-1 a été impliqué dans la régulation de la dépense énergétique et de l'accumulation de graisse dans les tissus adipeux (**BENALI, 2018**).

**g. L'IGF1 et l'Alzheimer :**

Enfin, L'IGF-1 a également été impliqué dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer, une maladie métabolique liée au vieillissement. Des niveaux élevés d'IGF-1 ont été associés à un risque accru de développer la maladie d'Alzheimer (**Tefali, 2018**).

## **II.5. Traitement**

Le seul traitement pour les patients atteints de LS est une injection quotidienne D'IGF-I recombinant (**Backeljauw, Underwood, 2001 ; Laron.2011**).

Pour éviter l'hypoglycémie, l'injection doit être administrée au cours du principal Repas de la journée.

L'IGF-I recombinant est disponible en clinique depuis 1986 (**Niwa, et al .1986**)

(**Klapper et al .1983**).

L'administration de GH humain exogène (hGH) pendant 4 à 7 jours n'a pas entraîné une augmentation des taux sériques d'IGF-1, ce qui indique que l'insensibilité à la GH est un test classique pour cette maladie (**Laron, et al .1971**).

## II.6. Effet indésirable

Le principal effet indésirable du traitement IGF-I est l'obésité, qui augmente également pendant administration d'IGF-I à long terme (**Laron,2013**). S'il n'est pas injecté avec un repas, l'IGF-I recombinant peut causer une hypoglycémie. Le surdosage cause l'hypoglycémie, la rétention d'eau, l'hypertension intracrânienne, la tachycardie et l'arythmie (**Laron,2014**) et L'hyperandrogénie (**Laron,2013 ; Klinger, et al .1998**). Tous ces effets indésirables disparaissent avec la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

## II.7. Les facteurs qui provoquent la maladie

Les syndromes d'insensibilité ou de résistance à l'hormone de croissance (GH) ont récemment été classés dans les catégories primaire (syndrome de Laron ; LS) et secondaire, en raison d'anticorps à la GH ou à ses récepteurs, de malnutrition et de maladie hépatique (**laron, et al .1993**). Le LS, est causé soit par des défauts moléculaires dans la structure du récepteur GH (**laron, et al.1968 ; Berg et al.1993**), soit par des anomalies dans la transduction du signal GH (défauts postrécepteurs) (**Laron, et al.1993**). Immédiatement, une description des caractéristiques cliniques, de la biologie moléculaire et des résultats du traitement à long terme des enfants LS avec le facteur de croissance 1 de type insuline biosynthétique (IGF-1). Parmi les facteurs qui provoquent la maladie sont :

1. syndrome d'insensibilité primaire à la GH (syndrome de Laron ; défauts héréditaires /congénitaux)
  - a. Déficit du récepteur de la GH (englobant les défauts quantitatifs et qualitatifs du récepteur de la GH)
  - b. Anomalies de la transduction du signal de la GH (anomalies postréceptrices)
  - c. Défaut primaire de synthèse du facteur de croissance I analogue à l'insuline
2. Syndromes d'insensibilité secondaire à la GH (conditions acquises ; parfois transitoires)
  - a. Anticorps circulants contre la GH qui inhibent l'action de la GH
  - b. Anticorps dirigés contre le récepteur de la GH
  - c. Insensibilité à la GH due à la malnutrition
  - d. Insensibilité à la GH due à une maladie du foie

e. Autres affections provoquant une insensibilité à la GH (**Laron, Blum *et al.* 2006**)

## **II.8. Signes et symptômes d'une privation primaire D'IGF-I (LS) pendant la puberté et l'âge adulte**

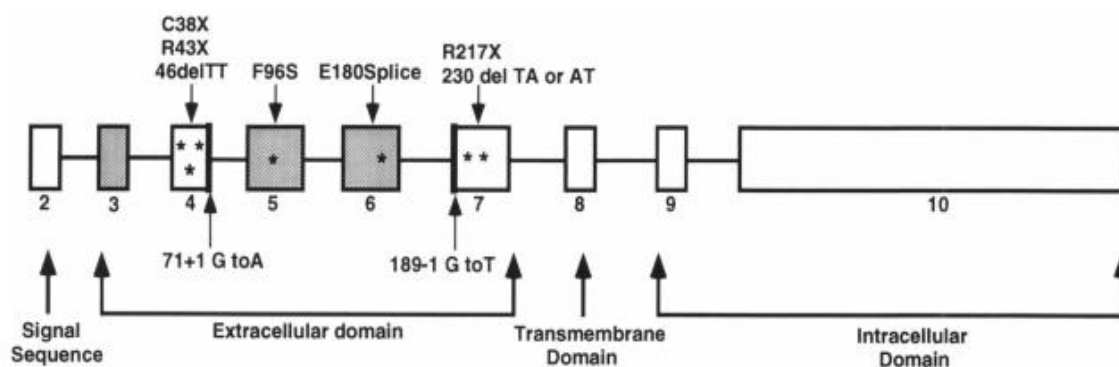
- Nanisme (taille 4-10 SDS score).
- Obésité marquée.
- Retard de la puberté.
- Fermeture tardive des épiphyses osseuses.
- Des os minces.
- Des gonades de petite taille mais un développement sexuel et un potentiel reproductif complets.
- Peau fine ; rides précoces.
- Voix aiguë.
- Masse corporelle maigre réduite.
- Réduction de la force musculaire.
- Densité osseuse réduite (ostéopénie-DEXA).
- Performances psychologiques variables (de normales à un retard marqué)  
(**Zvi Laron ,2003**).

**Chapitre III :**  
**La relation entre L'IGF1 et la**  
**maladie de Laron**

### III. Mutations du gène GHR dans le syndrome de Laron

Les phénotypes cliniques et biochimiques des patients atteints de LS présentant les défauts génétiques décrits sont remarquablement similaires (Saldanha ,Toledo ;1981);(Amselem *et al.* 1989);(Godowski *et al*;1989);(Rosenbloom *et al.* 1990); (Amselem *et al.* 1991). Neuf des dix mutations LS signalées entraînent des modifications structurelles flagrantes du GHR, telles que la suppression de plusieurs exons, des décalages de trame, une modification de l'épissage et une terminaison prématurée. On peut s'attendre à une absence totale de protéine fonctionnelle pour chacune de ces mutations et, par conséquent, à un phénotype similaire pour chacune d'entre elles. La mutation restante, la substitution de l'acide aminé F96S, interfère avec le transport intracellulaire de la GHR vers la membrane cellulaire, créant une absence virtuelle de protéine à l'endroit cellulaire approprié (Duquesnoy *et al.*1991).

Les types et les localisations de toutes les mutations du gène GHR signalées dans le LS sont résumés dans la figure 5. Aucune mutation n'a encore été identifiée dans les exons codant pour le domaine intracellulaire du GHR. La poursuite des analyses moléculaires chez les patients atteints de LS pourrait permettre d'identifier des mutations dans le domaine intracellulaire du GHR ou dans des molécules situées plus en aval dans la voie de la GH, ce qui pourrait fournir des indices sur des aspects inconnus de l'action de la GH (Berg *et al.* ,1993).



**Figure 5:**Types et emplacements des 10 mutations connues du GHR (Berg *et al.* ,1993).

Les cases 2 à 10 indiquent les exons codants, séparés par des lignes représentant les introns. Les astérisques (\*) indiquent les sites des mutations identifiées dans les exons. Les barres plus épaisses aux limites intron-exon indiquent les mutations de jonction d'épissage. Les exons foncés, 3, 5 et 6, sont impliqués dans une délétion complexe chez les individus LS. Des mutations ont été trouvées dans chacun des exons codant pour le domaine extracellulaire, mais pas dans les domaines transmembranaires ou intracellulaires (Berg *et al.* , 1993).

### III.1. Taux D'IGF-1 chez les personnes en bonne santé

Chez les enfants et les adolescents, les taux d'IGF-1 sont élevés car ils sont en période de croissance. Après l'âge adulte, les niveaux d'IGF-1 deviennent plus stables et diminuent progressivement avec l'âge. Des études ont montré que les femmes ont des taux d'IGF-1 plus élevés que les hommes, et que les personnes plus grandes ont des taux d'IGF-1 plus élevés en raison de leur superficie corporelle plus importante (**Radomski, 1990**).

Le niveau d'IGF-1 peut être affecté par divers facteurs, notamment (**Vlaeminck-Guillem., 2002 ; Richard., 1997 ; Zerbato., 2010**).

### III.2. Les facteurs qui influencent le taux :

#### a) Maladies du foie :

Le foie est le principal site de production de l'IGF-1. Les maladies du foie peuvent donc entraîner une baisse du taux d'IGF-1.

#### b) Insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale peut entraîner une augmentation ou une diminution des taux d'IGF-1, selon la gravité de la maladie.

#### c) Maladies hormonales :

Certaines maladies hormonales peuvent affecter la production d'IGF-1, comme l'hypothyroïdie qui peut entraîner une baisse des niveaux d'IGF-1.

#### d) Maladies chroniques :

Les maladies chroniques, telles que le cancer, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et l'insuffisance cardiaque, peuvent entraîner une baisse des niveaux d'IGF-1.

### III.3. Réponse au traitement par L'IGF-I

L'injection sous-cutanée d'IGF-I entraîne une réduction aiguë des taux hypophysaires de GH, de glucose, d'insuline, de TSH (**Laron 2011**) et de lipotropine (**Laron, Erster et al. 1988**). Pendant une courte période, le cholestérol sanguin est abaissé, mais un traitement à long terme entraîne son augmentation. Les principales réponses au traitement par L'IGF-I sont l'accélération de la croissance du cerveau, de la taille et de l'acrae (**Laron;2011**). Malgré l'induction d'une vitesse de croissance normale, la croissance de rattrapage est insuffisante pour atteindre une taille normale chez presque tous les patients (**Laron ;2011**).

### III.3.1. Effets pharmacologiques de L'IGF-I :

La biosynthèse de L'IGF-I par des techniques recombinantes en 1986 (**Niwa, Sato *et al.* 1986**) a permis des essais cliniques avec cette hormone. Des expériences aiguës chez des volontaires sains ont révélé un effet hypoglycémique, ainsi qu'une baisse des triglycérides sériques et du cholestérol total (**Guler, Zapf *et al.* 1987**) L'administration de petit crâne à court terme s'est avérée diminuer également l'insuline et le glucagon sériques (**Takano, Hizuka *et al.* 1991**). Ces premiers essais ont rapidement été suivis d'études chez des patients atteints de LS.

les injections en bolus d'IGF-I avaient une demi-vie plus courte chez les patients atteints de LS que chez les sujets sains (**Klinger, Garty *et al.* 1990**) et que l'IGF-I supprimait non seulement le glucose sérique (**Laron, Erster *et al.* 1988**) mais aussi la GHRH, la GH, la TSH et l'insuline sériques (**Laron, Klinger *et al.* 1990**) Ils ont montré par la suite que cela était dû à la stimulation de la somatostatine hypothalamique par l'IGF-I (**Weizman *et al.* 1996**). L'administration à long terme d'IGF-I supprime légèrement la PRL (**Silbergeld, Klinger *et al.* 1992**) et stimule les gonadotrophines (**Klinger, Anin *et al.* 1998**), (**Laron and Klinger 1998**).

La détermination des doses métaboliquement efficaces d'IGF-I a conduit au lancement d'essais de remplacement à long terme, les principales études étant l'étude multicentrique de Kabi, l'étude multicentrique de Genentech et notre étude monocentrique utilisant l'IGF-I de Fujisawa. La principale question posée était de savoir si le traitement par IGF-I était sûr et pouvait inverser les changements pathologiques induits par une privation d'IGF-I à long terme.

### III.3.2. Effet du traitement de remplacement de L'IGF-I sur la croissance linéaire

Le traitement à L'IGF-I des nourrissons atteints de LS a révélé que leur vitesse de croissance était inférieure à celle des nourrissons du même âge atteints d'un déficit isolé en GH et traités à l'hGH (**Laron and Klinger 2000**). Un traitement excessif à L'IGF-I est associé à des effets indésirables qui ont été réversibles avec une réduction de la dose d'IGF-I (**Klinger and Laron, 1995 ; Klinger, Anin *et al.* 1998 ; Laron, Silbergeld *et al.* 1998**). Le contrôle des taux sériques totaux d'IGF-I s'est avéré être un marqueur utile de la dose d'IGF-I (**Laron, Klinger *et al.* 1999**).

L'administration d'IGF-I à long terme augmente les taux sériques de protéine de liaison de l'IGF-3 (**Kanety, Karasik *et al.* 1993**) et par conséquent, prolonge la demi-vie biologique de l'IGF-I, d'où la nécessité de réduire la dose d'IGF-I avec le temps pour prévenir ou inverser les effets indésirables induits par un surdosage.

### III.3.3. Effet de L'IGF-I sur le périmètre crânien

Le traitement de substitution par l'IGF-I des enfants atteints de LS qui ont un périmètre crânien subnormal (**Laron,1984, Laron,1999**) similaire à celui des enfants présentant un déficit congénital en hGH (**Laron,Roitman et al. 1979**) entraîne une accélération rapide de la croissance de la tête (**Laron 1999**), (**Laron, Aninet al. 1992**), même après l'âge de 10 ans, ce qui indique que le retard de maturation du squelette affecte également le neurocrâne membraneux, mais aussi que l'IGF-I stimule la croissance cérébrale (**Laron, Anin et al. 1992**).

### III.3.4. Effet de L'IGF-I sur la mental

Des études en montré que les niveaux d'IGF1 sont associés à l'état mental et émotionnel des individus. Par exemple, certains résultats montrent que les niveaux réduits d'IGF1 sont associés à une augmentation du risque de développement des troubles mentaux, tels que la dépression, l'anxiété et la schizophrénie.

Enfin des études chez les animaux ont montré que l'IGF1 peut améliorer la survie neuronale dans les modèles de maladies neurodégénératives telles que la maladie de parkinson (**Chennoufi, 2020**).

### III.3.5. Effet de L'IGF sur les muscles

Plusieurs études ont démontré l'effet positif de l'IGF1 sur la croissance musculaire chez les animaux et les humains. En augmentant la croissance des myocytes et donc il peut augmenter la masse musculaire et la force musculaire. Par exemple, une étude menée sur des souris a montré que l'injection de l'IGF1 augmentait la masse musculaire et la force musculaire. De même une autre étude menée sur les athlètes a montré que les niveaux d'IGF1 dans le sang étaient corrélés à la croissance musculaire (**Benlahouel, 2015**). Ainsi que l'injection d'IGF1 augmentait la synthèse des protéines musculaires et la récupération musculaire après in exercice intensif (**Benlahouel, 2015**).

### III.3.6. Effet de L'IGF-I sur le tissu adipeux et le métabolisme des graisses

Au cours de la première année de traitement par l'IGF-I, les enfants et les adultes atteints de LS ont réduit leur masse excessive de tissu adipeux et abaissé leur taux de cholestérol sérique, s'il était élevé (**Klinger and Laron 1995 ; Laron and Klinger 1994 ; Laron and Klinger 1993**). Les années suivantes, l'effet a été faible ou nul. L'effet le plus spectaculaire de l'IGF-I sur le métabolisme des graisses a été la réduction significative de la lipoprotéine (a) sérique [Lp(a)], un facteur de risque indépendant d'athérosclérose (**Laron, Wang et al. 1996**).

Cet effet contraste avec celui de la GH, qui augmente la Lp(a) sérique (**Laron, Wang et al. 1997**).

### III.3.7. Effets de L'IGF-I sur le métabolisme des glucides

L'effet hypoglycémique induit par l'injection en bolus d'IGF-I à jeun (**Guler, Zapf et al. 1987**), (**Laron, Erster et al. 1988**) est aboli lors de l'administration à long terme d'IGF-I, lorsque l'IGFI supprime l'effet sur la sécrétion d'insuline (**Klinger and Laron 1995**). Cet effet entraîne une meilleure tolérance au glucose (**Laron, Avitzur et al. 1997**), une stabilisation des taux de glucose sérique et une moindre tendance à l'hypoglycémie (**Klinger and Laron 1995**), (**Walker, Ginalska-Malinowska et al. 1991**).

### III.3.8. Effet de L'IGF-I sur la fonction rénale

L'administration d'IGF-I à des enfants atteints de LS a révélé une rétention transitoire d'eau et d'électrolytes (**Klinger and Laron 1994**). Les effets à long terme chez ces enfants et les patients adultes (**Laron and Klinger 1994**) ont été une augmentation du taux de filtration glomérulaire, de la clairance de la créatinine, de la réabsorption du phosphore et des augmentations de la P sérique, de la phosphatase alcaline et des procollagènes sériques (**Klinger, Jensen et al. 1996**). On a également observé une augmentation transitoire de l'excrétion urinaire de calcium, sans modification significative de la calcémie.

## III.4. Morbidité

Malgré un déficit en IGF-I de longue date, les patients atteints de LS ne présentent pas d'incidence accrue de maladies infectieuses. La pathologie la plus frappante est l'obésité et le développement progressif d'une intolérance au glucose avec résistance à l'insuline et ostéoporose. La faiblesse musculaire limite la mobilité, les activités quotidiennes et les sports. Malgré la cardiomicrie, le cœur s'adapte au stress physique (**Feinberg, Scheinowitz et al. 2000**). Aucune tumeur maligne due au traitement par IGF-I des patients atteints de LS n'a été rapportée.

# **Chapitre IV**

## **DISCUSSION**

## Discussion

Les enfants atteints du syndrome de Laron ressemblent cliniquement à un déficit isolé en hormone de croissance de type 1A. Le récepteur de l'hormone de croissance est codé par un seul gène situé sur le bras court du chromosome 5 (5p 13-p12). Le syndrome de Laron est dû à une variété de mutations ponctuelles homozygotes dans le gène du récepteur de l'hormone de croissance (**López-Bermejo et al., 2000**). Le récepteur de l'hormone de croissance possède un domaine extracellulaire de liaison à l'hormone de croissance, un domaine transmembranaire et un domaine de signalisation intracellulaire. Les mutations dans le domaine extracellulaire interfèrent avec la liaison de l'hormone de croissance, ce qui entraîne le syndrome de Laron (**Sugunakar et al., 2013**). Dans ce cas, l'IGF-1 et l'IGF-BP3 sont nettement réduits malgré des taux sériques normaux ou élevés d'hormone de croissance (**Laron, 2002**) et il n'y a pas de réponse à la GH endogène et exogène.

La présentation clinique est celle d'une extrême petite taille avec une longueur inférieure de plus de 4 DS à la moyenne à l'âge d'un an (**Sugunakar et al., 2013**). La grossesse se déroule sans complication et le poids et la taille à la naissance se situent généralement dans la fourchette de référence. Après l'enfance, le déficit de longueur/taille se situe entre 4 et 10 écarts de taille en dessous de la médiane pour une longueur/taille normale (**Arad & Laron, 1977**). La maturation du squelette est retardée dès l'utérus et se poursuit tout au long de la vie.

Le patient présentait un front proéminent, un nez en selle, des yeux en coucher de soleil, une voix aiguë, des mains et des pieds de petite taille (acromicrie) et des membres courts avec un rapport segment supérieur/segment inférieur supérieur à 1, qui sont des caractéristiques typiques du syndrome de Laron (**Arad & Laron, 1977**). Le développement moteur de l'enfant est retardé. Dans le syndrome de Laron, la puberté est retardée sans la poussée de croissance Typique, mais les deux sexes atteignent un développement sexuel complet avec une fertilité normale (**Laron et al., 1980**).

Le traitement par IGF-I recombinant améliore le taux de croissance (8 cm la première année et 4-5 cm les années suivantes) et normalise les anomalies biochimiques (**Laron, 2001**). La meilleure réponse est observée chez les très jeunes patients et le traitement doit donc être commencé le plus tôt possible (**Besson et al., 2004 ; Ranke et al., 1999**). Le traitement intermittent s'est avéré aussi rentable que le traitement quotidien (**Besson et al., 2004**). Il existe une relation inverse entre l'âge au début du traitement par le rhIGF-I et le gain total de taille chez les patients traités depuis plus de 4 ans (**Ranke et al., 1999**).

Des études ont examiné le rôle de différents types de cellules hépatiques dans la production d'IGF1. Ils ont constaté que les hépatocytes émettaient la plus grande quantité de pro-IGF1, qui était ensuite clivé pour produire l'IGF1 mature. Les cellules non-parenchymateuses, telles que les cellules étoilées ont également été identifiées comme contribuant à la production d'IGF1 (**Tréluyer . 2000**).

Enfin, certaines études ont également exploré l'utilisation potentielle de l'IGF-1 en tant que biomarqueur pour le diagnostic et la surveillance du cancer. Des niveaux élevés d'IGF-1 ont été trouvés dans différentes formes de cancer, et peuvent être utilisés pour prédire le pronostic et la progression de la maladie. Aussi le résultat du traitement de remplacement de l'IGF-I sur la croissance linéaire est interprété comme une preuve à l'appui de l'hypothèse avancée par Green et al. (**Green, Morikawa et al. 1985**) et Isaksson et al. (**Isaksson, Lindahl et al. 1987**) selon laquelle l'action de l'hGH sur les cellules progénitrices du cartilage épiphysaire est nécessaire pour permettre la pleine expression de l'effet de l'IGF-I sur la couche de cellules prolifératives de la plaque épiphysaire. Si c'est le cas, cela peut également expliquer pourquoi le traitement par IGF-I d'enfants plus âgés atteints de LS entraîne, au cours de la première année de traitement, une vitesse de croissance moyenne de seulement 8 cm/an (**Klinger and Laron 1995 ; Backeljauw and Underwood 1996 ; Guevara-Aguirre, Rosenbloom et al. 1997**), par rapport à 10-12 cm/an chez les enfants déficients en GH traités par hGH (**Blethen, Compton et al. 1993**).

# **CONCLUSION**

## **Conclusion**

Le syndrome de Laron est une entité génétique rare causant un retard statural majeur. L'identification des anomalies moléculaires de ces cas à travers le monde a permis de progresser dans la compréhension de la physiologie de la croissance mais aussi de proposer des moyens thérapeutiques. Le traitement par l'IGF1 recombinante, comme seule option thérapeutique, a permis d'améliorer le pronostic statural si grave de ces patients et aussi l'évolution de certains de ses aspects cliniques. Contrairement au traitement par la GH recombinante dans les déficits en GH, le traitement par l'Increlex® dans le syndrome de Laron ne réalise pas les conditions d'un véritable traitement de substitution. Espérons que dans le futur, l'utilisation précoce de l'IGF1 recombinante ou de nouvelles molécules pourrait améliorer encore plus le résultat en termes de taille adulte.

**Reference**  
**Bibliographique**

## Reference Bibliographique

1. Abramovici, Z. Josefsberg, M. Mimouni, E. Liban, Z (1983). Laron, Histopathological Features of the skin in hypopituitarism in Laron type dwarfism, *Isr. J. Med. Sci*, 19.
2. Abuzzahab M.J., A. Schneider, A. Goddard, F. Grigorescu , C. Lautier , E. Keller, W Kiess , J. Klammt , J. Kratzsch , D. Osgood , R. Pfäffle , K. Raile , B. Seidel , R.J. Smith, S.D, (2003) Chernausek, IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation, *N. Eng. J. Med*, 349.
3. Ackermann., M. (1999). Chapter 3 : Inflammation and Healing. In pathologic basis of veterinary disease. Sixth edition. Editions Elsevier. NP : .
4. Ahlquist. (1999). The influence of dexamethasone on serum thyrotrophin and thyrotrophin synthesis in the rat. *Mol. Cell Endocrinol*
5. Amselem S., P. Duquesnoy, O. Attree, G. Novelli, S. Bousnina, M.C(1989). Postel-Vinay, M. Goosens, Laron dwarfism and mutations of the growth hormone-receptor gene, *N. Engl. J. Med*. 321.
6. Amselem, S., et al. (1989). "Laron dwarfism and mutations of the growth hormone–receptor gene." *New England Journal of Medicine* 321(15).
7. Amselem, S., et al. (1991). "Recurrent nonsense mutations in the growth hormone receptor from patients with Laron dwarfism." *The Journal of clinical investigation* 87(3).
8. Anahana. (2023,Janvier). Récupéré sur Santé Physique : **Erreur ! Référence de lien hypertexte non valide.**
9. Assouab. (2020). Corrélation entre la classification échographique TIRADS et les cancers de la thyroïde (à propos de 101 cas). Thèse de docteur en médecine, faculté de médecine et de pharmacie Rabat, université Mohammed V de Rabat. NP
10. Azukizawa. M, M. S. (1998). Effect of a single dose of glucocorticoid on the diurnal variations of TSH ,thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, 3,3',5'-triiodothyronine and cortisol in normal men. *Endocrinol. Jpn*, 26.
11. Backeljauw P.F., L.E. Underwood (2001)., The GHIS Collaborative Group. Therapy for 6.5-7.5 yearswith recombinant insulin-like growth factor I in children with growth hormone in sensitivity syndrome:a clinical research center study, *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 86
12. Bailey, J. M. (1999). Corticosteroids suppress cyclooxygenase messenger RNA levels and prostanoid synthesis in cultured vascular cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 157.

13. Baldomi. (2011). Les effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours. Mesures adjuvantes et conseils lors de la délivrance l'officine. Thèse de docteur en pharmacie.
14. Baumann G. Growth hormone heterogeneity (1991): genes, isoforms, variants, and binding proteins. *Endocr Rev*; 12.
15. BENALI. (2018). Anatomie et physiologie des glandes endocrines.
16. Benlahouel. (2015). Guide en pathologie vétérinaire générale et systémique ,Algérie.
17. Berg MA, Guevara-Aguirre J(1993), Rosenbloom AL,Rosenfeld RG, Francke U. Laron syndrome in Ecuador: point mutation in the growth hormone receptor gene causes deletion of 8 amino acids from the extracellular domain. In: Laron Z, Parks JS, eds. *Lessons From Laron syndrome(1966- 1992)*. Pediatric and adolescent endocrinology. Vol 24. Basel: S Karger,.
18. Berg MA, Guevara-Aguirre J, Rosenbloom AL, Rosenfeld RG, Francke U (1993): Laron syndrome in Ecuador: Point mutation in the growth hormone receptor gene causes deletion of 8 amino acids from the extracellular domain; in Laron Z, Parks JS (eds): *Lessons from Laron Syndrome (LS) 1966-1992 A Model of GH and IGF-1 Action and Interaction*. *Pediatr Adolesc Endocrinol*. Basel, Karger, , vol 24.
19. BiolaA., P. M. (2000). Mode d'action des glucocorticoïdes ». *La presse médicale*. 2000. Vol. 29, n°4.
20. Blake., D. B. (2000). Inflammation. In *Free radicals and inflammation*. Winyard PG, Blake DR and Evans CH Eds, Birkhäuser (Berlin).
21. Brat O, Ziv I, Klinger B, Avraham M, Laron Z (1997).Muscle force and endurance in untreated and human growth hormone or insulin-like growth factor-I-treated patients with growth hormone deficiency or Laron syndrome. *HormRes*.
22. Brooks AJ, Waters MJ (2010). The growth hormone receptor:mechanism of activation and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*..
23. Chennoufi. (2020). Corticoïdes. Cours de 3<sup>ème</sup> année pharmacie, Département de pharmacie Faculté de médecine, Université Ferhat Abbas Sétif, Année universitaire . NP .
24. Cotta OR, Santarpia L, Curtò L, et al. Primary growth hormone insensitivity (Laron syndrome) and acquired hypothyroidism: a case report. *Journal of medical case reports*.2011.
25. Courouge. (2004). Les effets indésirables des glucocorticoïdes chez le chien et le chat. Thèse de docteur vétérinaire, Ecole nationale vétérinaire de Lyon, Université Claude-Bernard Lyon I. .

- 26.** Czock.D, K. F. (2005). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet*, 44 (1).
- 27.** Daminet., S. F. (2003). Influence of Drugs on Thyroid Function in Dogs. *J Vet Intern Med*. 17.
- 28.** Dangoumau. (2006). Pharmacologie générale. Département de pharmacologie, Université Victor Segalen – Bordeaux 2. NP.
- 29.** Daughaday W.H., Z. Laron, A. Pertzalan, J.N Heins, Defective sulfation factor generation: a possible etiological link in dwarfism. *Trans. Assoc. Am. Physicians*. 82 (1971).
- 30.** Diniz ET, Jorge AA, Arnhold IJ (2008), et al. Novel nonsense mutation (p. Y113X) in the human growth hormone receptor gene in a Brazilian patient with Laron syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinology & Metabologia*.; 52.
- 31.** Duquesnoy, P., et al. (1991). "Defective membrane expression of human growth hormone (GH) receptor causes Laron-type GH insensitivity syndrome." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 88(22).
- 32.** Elders MJ, Garland JT, Daughaday WH, Fisher DA, Whitney JE(1973), Hughes ER. Laron's dwarfism: studies on the nature of the defect. *J Pediatr*.
- 33.** Emanuele N (1997 ), Emanuele MA. The endocrine system : Alcohol alters critical hormonal balance. *Alcohol Health & Research World*. ;21(1)
- 34.** Eshet R, Laron Z, Pertzalan A (1984), Dintzman M. Defect of human growth hormone receptors in the liver of two patients with Laron type dwarfism. *IsrJ Med Sci*.
- 35.** Eshet R, Z Laron, A. Pertzalan, M. Dintzman(1984), Defect of human growth hormone in the liver of two patients with Laron type dwarfism. *Isr. J. Med. Sci*. 20
- 36.** Eshet R., S. Peleg, Z Josefsberg, C. Fuchs, R. Amon, Z. Laron , Some properties of the plasma hGH activity in patients with Laron-type dwarfism determined by a radioreceptor assay using human liver tissue, *Horm. Res*. 22 (1965).
- 37.** Eshet R., Z. Laron, M. Brown(1973), Immunoreactive properties of the plasma hGH from patients with the syndrome of familial dwarfism and high plasma IR-hGH. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 37 ()
- 38.** Fintini D, Brufan C, Cappa M (2009). Profile of mecasemin for the long-term treatment of growth failure in children and adolescents with severe primary IGF-I deficiency. *Ther Clin Risk Manag*;5(3).
- 39.** Ginsberg S, Laron Z, Bed MA(2009), Vaisman N. The obesity of patients with Laron syndrome is not associated with excessive nutritional intake. *Obes Res Clin Pract*..

40. Glenn., D. B. (2022). Revue générale de la fonction thyroïdienne. Cedars-Sinai Medical Center.
41. Godowski P.J., D.W. Leung, L.R. Meacham, J.P. Galgagni, R. Hellmiss, R. Keret, et al(1989), Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron type dwarfism, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 86.
42. Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR(1989), et al. Characterization of the human growth hormone receptor gene and the demonstration of a partial gene deletion in 2 patients with Laron type dwarfism. ProcNatlAcadSciUSA.
43. Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR(1989), et al. Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. Proc Natl Acad Sci U S A (20).
44. Godowski, P. J., et al. (1989). "Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism." Proceedings of the National Academy of Sciences 86(20): 8083-8087.
45. Guevara Aguirre J, Rosenbloom AL, Fielder PJ, Diamond Jr FB, Rosenfeld RG. Growth hormone receptor deficiency in Ecuador: clinical and biochemical phenotype in two populations. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76(2).
46. Humbel RE. Insulin-like growth factors 1 and II. Eur j Biochem 1990.
47. [https://www.researchgate.net/figure/Model-of-GH-IGF1-axis-regulation-and-IGF1-target-organs-Negative-feedback-mechanism\\_fig1\\_322206670](https://www.researchgate.net/figure/Model-of-GH-IGF1-axis-regulation-and-IGF1-target-organs-Negative-feedback-mechanism_fig1_322206670) [accessed 3 Jul, 2023]
48. Johnstone C, Hendry C, Farley A, Mc Lafferty E(2014 ). Endocrine system : part 1. Nurs Stand. ; 12(1)
49. Kanety H, Hemi R(2009), Ginsberg S, et al. Total and high molecular weight adiponectin are elevated in patients with Laron syndrome despite marked obesity. Eur J Endocrinol.;16.
50. Keret R, Pertzalan A, Zeharia A, Zadik Z, Laron Z(1988). Growth hormone (hGH) secretion and turnover in three patients with Laron-type dwarfism. Isr J Med Sci..
51. Klapper , M.E. Svoboda, J.J. Van Wyk (1983)., Sequence Analysis of somatomedin-C: confirmation of identitywith insulin-like growth factor I, Endocrinology 112
52. Klinger B., S. Anin, A. Silbergeld, R. Eshet, Z. Laron (1998), Development of hyperandrogenism during treatment with insulin-like growth factor-I (IGF-I) in female patients with Laron syndrome, Clin. Endocrinol. (Oxf). 48 (1998).

- 53.** Kornreich L, Konen O, Lilos P (2011), et al. The globe and orbit in Laron syndrome. *American Journal of Neuroradiology*.
- 54.** Laron Z (1968), Pertzalan A, Karp M. Pituitary dwarfism with high serum levels of growth hormone. *Isr J Med Sci*.
- 55.** Laron Z (1971), Pertzalan A, Karp M, Kowadlo-Silbergeld A, Daughaday WH. Administration of growth hormone to patients with familial dwarfism with high plasma immune-reactive growth hormone. Measurement of sulfation factor, metabolic and linear growth response. *J Clin EndocrinolMetab*.
- 56.** Laron Z (1983). Deficiencies of growth hormone and somatomedins in man. In: Cohen MP, Foa PP, eds. *Special topics in endocrinology and metabolism*. Vol 5. New York: Alan R Liss,.
- 57.** Laron Z (1984). Laron-type dwarfism (hereditary somatomedin deficiency): a review. In: Frick P, Von Harnack GA, Kochsiek GA, Prader A, eds. *Advances in Internal Medicine and Pediatrics*. Berlin,Heidelberg: Springer-Verlag;.
- 58.** Laron Z(1983). Deficiencies of growth hormone and somatomedins in man. In: Cohen MP, Foa PP, eds. *Special Topics in Endocrinology and Metabolism*, Vol. 5. New York: Alan R Liss;.
- 59.** Laron Z(2004). Laron syndrome (primarygrowth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958–2003. *The Journal of Clinical Endocrinology &Metabolism*..
- 60.** Laron Z, Blum W, Chatelain P, Ranke M. Rosenfeld R, Savage M, Underwood L(1993).: Classi- fication of growth hormone insensitivity syn- drome (statement Editor's Column). *J Pe- diatr*.
- 61.** Laron Z, Ginsberg S, Lilos P, Arbiv M(2006), Vaisman N. Body composition in untreated adult patients with Laron syndrome (primary GH insensitivity). *Clin Endocrinol (Oxf)*..
- 62.** Laron Z, Ginsberg S, Lilos P, Arbiv M(2006), Vaisman N. Long-term IGF-I treatment of children with Laron syndrome increases adiposity. *Growth Horm IGF Res*.;16.
- 63.** Laron Z, Ginsberg S, Webb M(2008). Nonalcoholic fatty liver in patients with Laron syndrome and GH gene deletion - preliminary report. *Growth Horm IGF Res*.;18.
- 64.** Laron Z, Kauli R (2011). Sexualdevelopment in patients with Laron syndrome. In: Laron Z, Kopchick J, eds. *Laron Syndrome - From Man to Mouse*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag;.
- 65.** Laron Z, Klinger B(1993). Body fat in Laron syndrome patients: effect of insulin-like growth factor I treatment. *Horm Res*.;40.

66. Laron Z, Klinger B, Eshet R, Kaneti H, Karasik M (). Silbergeld A: Laron syndrome due to a post- receptor defect: Response to IGF-1 treatment. *Isr J Med Sci*: vol 29.
67. Laron Z, Klinger B, Grunebaum M, Feingold M (1991), Tunnessen WW. Picture of the month.Laron-type dwarfism. *Am J Dis Child*..
68. Laron Z, Kopchick J(2010). Laron syndrome – from man to mouse. Berlin Heidelberg: SpringerVerlag;.
69. Laron Z, Pertzalan A, Karp M (1968), Pituitary dwarfism with high serum levels of growth hormone. *Isr. J. Med. Sci.* 4 ().
70. Laron Z, Pertzalan A, Karp M (1968): Pituitary dwarf- ism with high serum levels of growth hormone. *Isr J Med Sci*: vol 4
71. Laron Z, Pertzalan A, Karp M, Kowadlo-Silbergeld A(1971), Daughaday WH. Administration of growth hormone to patients with familial dwarfism with high plasma immune-reactive growth hormone. Measurement of sulfation factor, metabolic and linear growth response. *J Clin EndocrinolMetab*.
72. Laron Z, Pertzalan A, Karp M, Kowadlo-Silbergeld A, Daughaday WH(1971). Administration of growth hormone to patients with familial dwarfism with high plasma immune-reactive growth hormone: measurement of sulfation factor, metabolic and linear growth responses. *J Clin Endocrinol Metab*..
73. Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S(1966). Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone--a new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci*.
74. Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S(1966). Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone – a new inborn error of metabolism? *Isr J Med sci*;2(2)
75. Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S. Genetic Pituitary Dwarfism With high serum concentration of growth hormone. A new inborn error of metabolism?*IsrJ Med Sci*1966.
76. Laron Z, Sarel R (1970). Penis and testicular size in patients with growth hormone insufficiency. *Acta Endocrinol(Copenh)*..
77. Laron Z, Sarel R, Pertzalan A. Puberty in Laron type dwarfism. *Eur J Pediatr*. 1980.
78. Laron Z. (2001), Consequences of not treating children with Laron syndrome (primary growth hormone insensitivity), *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 14(Suppl.5)
79. Laron Z. (2013), If one daily injection of IGF-I has the same growth - promoting effect as 2 injections per day, why continue to give two injections?*Pediatr. Endocrinol. Rev.* 10.

- 80.** Laron Z. (2011), IGF-I Treatment of Patients with Laron Syndrome, in: Z Laron and J.J. Kopchick (Eds), Laron Syndrome From Man to Mouse, Heidelberg – New York, Springer., chapter 42.
- 81.** Laron Z. (2013), If one daily injection of IGF-I has the same growth - promoting effect as 2 injections per day, why continue to give two injections? *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 10.
- 82.** Laron Z. Deficiencies of growth hormone and somatomedins in man. In: Cohen MP, FoaPP, eds. *Special Topics in Endocrinology and Metabolism*, Vol. 5. New York: Alan R Liss;
- 83.** Laron Z. Laron type dwarfism (hereditary somatomedin deficiency): a review. In: Frick P, von Harnack GA, Kochseik K, Martini GA, Prader A, eds. *Advances in internal medicine and pediatrics*. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, 1984.
- 84.** Laron Z., A. Kowadlo-Silbergeld, R. Eshet, A. Pertzalan, Growth hormone resistance, *Ann. Clin. Res.* 12 (1980).
- 85.** Laron Z., Emerging Treatment options for patients with Laron syndrome, *Expert Opin. OrphanDrugs.* 2 (2014).
- 86.** Laron, Z., et al. (2006). "Classification of growth hormone insensitivity syndrome." *The Journal of Pediatrics* 2(122).
- 87.** MEZHOU D., A. (2021). Etude bibliographique des effets des glucocorticoïdes sur l'activité de la thyroïde.
- 88.** Niwa M., S. Sato, Y. Saito, F(1986). Uchiyama, H. Ono, et al, Chemical synthesis, cloning and expression of genes for human somatomedin C (insulting like growth factor I) and 59 Van-somatomedin C. *Annual New York Academy of Science.* 469.
- 89.** Quetglas., E. A. (2015). Review article : The pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in inflammatory bowel disease treatment. *Eur J Clin Pharmacol.*
- 90.** Racadot., A. (1990). Biosynthèse des hormones thyroïdiennes. *Immunoanal Biol Spéc*
- 91.** Radomski, M. P. (1990). Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 87.
- 92.** Raynaud., P. (2008). Anatomie pathologique et inflammation conception d'ensemble, faculté de médecine Montpellier-Nîmes, 5pages.
- 93.** Rhen., T. e. (2005). Disponible : [https:// pharmacomedicale.org /images/desc2016 /Cracowski\\_DESC\\_2016](https://pharmacomedicale.org/images/desc2016/Cracowski_DESC_2016).
- 94.** Richard., D. S.-L. (1997). Corticoïdes et corticothérapie, Hermann Ed Paris.

- 95.** Rosenbloom, A. L., et al. (1990). "The little women of Loja—growth Hormone–Receptor Deficiency in an inbred population of southern Ecuador." *New England Journal of Medicine* 323(20).
- 96.** Sallal., A. (2008). Activités antioxydante et anti-inflammatoire des extraits aqueux et éthanolique du gingembre .thèse pour l’obtention du diplôme de magister ,ununiversité Farhat Abbas.NP.
- 97.** Scharf A, Laron Z (1972). Skull changes in pituitary dwarfism and the syndrome of familialdwarfism with high plasma immune-reactive growth hormone--a Roentgen Ologicstudy.HormMetab Res..
- 98.** Shevah O, Z Laron (2011), Genetic aspects, in: Z Laron and J.J. Kopchick (Eds), Laron Syndrome From Man to Mouse, Heidelberg – New York, Springer., chapter 5.
- 99.** Shevah. O, Z Laron, Genetic aspects, in: Z Laron and J.J. Kopchick (Eds), Laron Syndrome From Man to Mouse, Heidelberg – New York, Springer. 2011, chapter 5.
- 100.** Strina., A. (2004). Quelle est la place des glucocorticoïdes dans le traitement du choc chez le chien .thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire n° 49, école nationale vétérinaire de Lyon, université CLAUDE-BERNARD NP : 148.
- 101.** Tannenbaum GS, Ling N (1984). The interrelationship of growth hormone (GH)-releasing factor and somatostatin in generation of the ultradian rhythm of GH secretion. *Endocrinology*; 115
- 102.** Tefali., A. (2018). Morbidité de la chirurgie thyroïdienne. Mémoire du doctorat en médecine ,Faculté de médecine Dr. B. Ben zerdjeb – Tlemcen, Université Abou Bekr Belkaâd. NP.
- 103.** Thierry., M. (2013). La place des glucocorticoïdes dans la prise en charge thérapeutique des urgences du chien et du chat. Etude des urgences cardiovasculaires, respiratoires, neurologiques, hématologiques, métaboliques et endocriniennes. Thèse de docteur vétérinaire,. Campus Vétérinaire de Lyon. Université Claude-Bernard – Lyon I. NP .
- 104.** Tréluyer, J. (2000). Pharmacologie des corticoïdes chez l’enfant et l’adulte. *Réanim Urgences*, 9
- 105.** Veldman RG (1996), Meinders AE. On the mechanism of alcohol-induced pseudo-Cushing’s syndrome. *Endocrine Reviews*. .
- 106.** Vergnolle., N. (2003). The Inflammatory Response. *Drug development research* VI (9).

- 107.** Vlaeminck-Guillem., V. e. (2002). Les récepteurs des hormones thyroïdiennes : implications en physiologie et pathologie. Act. Méd. Int. – Métabolismes – Hormones – Nutrition, VI (3)
- 108.** Vlaeminck-Guillem., V. e. (2002). Les récepteurs des hormones thyroïdiennes : implications en physiologie et pathologie. Act. Méd. Int. – Métabolismes – Hormones – Nutrition, VI (3).
- 109.** Vogt., M. D. (2007). Commentary : Biowaiver monographs for Immediate release solid oral dosage forms : prednisone. Journal of pharmaceutical sciences, 96 (6).
- 110.** Wagner, J. a. (2000). Neutrophil migration mechanisms, with an emphasis on the pulmonary vasculature. Pharmacol Rev. 52,
- 111.** Walenkamp M.J., M. Karperien, A.M. Pereira , Y. Hilhorst-Hofstee, J. van Doorn, J.W. Chen, S. Mohan, A. Denley, B. Forbes, H.A. van, S.W. van Thiel, C.A. Sluimers, J.J. Bax , J.A. de Laat, M.B. Breuning, J.A. Romijn, J.M. Wit (2005), Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation, J. Clin. Endocrinol. Metab. 90(5)
- 112.** Waugh., A. e. (2014). Anatomie et physiologie normales et pathologiques, 12<sup>ème</sup> édition.
- 113.** Wechsler., B. e. (1997). Corticoïdes et corticothérapie. Editions John Libbey Eurotext. NP.
- 114.** William F. Young, J. (2022 ). Mayo Clinic College of Medicine Glandes endocrines.
- 115.** Wilson JD, Foster DW (1998), Kronenberg HM, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia : W.B. Saunders.
- 116.** Woods, K.A. C. Camacho-Hubner, M.O. Savage, A.J. Clark (1996), Intrauterine Growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene, N. Engl. J. Med, 335.
- 117.** Wright T., G. Horsay, Z (2008). Laron, Congenital IGF-I deficiency effects on dental morphology and histology in patients with Laron Syndrome (Abstract #P-74), The Fourth International Congress of the GRS and the IGF Society, Genova, Italy, September, 16-20, 2008, GrowthHorm. IGF Res, 18(1).
- 118.** Wurtz. (2002). Glucocorticoïdes et hypothyroïdie canine. Thèse soutenue en vue de l'obtention d'un diplôme de Docteur vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire de Lyon.
- 119.** Yasir., G. A. (2001). Corticosteroid Adverse Effects. In : tPearls Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; .

- 120.** Yvonne. (2009). Exploration biologique de la fonction corticotrope, revue francophone des laboratoires n° 416.
- 121.** Z. Laron, A. Pertzlan, S. Mannheimer (1966), Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone. A new inborn error of metabolism? *Isr. J. Med. Sci.* 2 ().
- 122.** Z. Laron, M. Iluz, R. Kauli (2012), Head circumference in untreated and IGF-I treated patients with Laron syndrome :comparison with untreated and hGH-treated children with isolated growth hormone deficiency, *Growth Horm. IGF. Res*, 22
- 123.** Zang. (2006). Glucocorticoids receptor subunit gene expression in thyroid gland and adenomas. *Acta Oncol.* 45.
- 124.** Zenklusen., C. e. (2014). Dermocorticoïdes : incontournables et redoutés. *Rev Med Suisse*, 10.
- 125.** Zerbato.M. (2010). Intérêt du dosage par microméthode de la protéine Créatine au cabinet de pédiatrie. Thèse pour obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie, université HenriPoincaré NANCY 1, faculté de pharmacie.NP.