

■ **Références**

1. Larsen PR, Berry MJ. Nutritional and hormonal regulation of thyroïd hormone deiodinase. Annu Rev Nutr 1995 15 323-52.

2. Silvestri E., Schiano L., Lombardi A., Goglia F. Thyroid hormones and molecular determinants of thermogenesis. Acta Physiol Scand, 2005 ; 184 : 265-83.

3. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. Physiol Rev. 2014 94 355-82.

4. Bianco CA, Maia AL, Silva SW, Christoffolete A. Adaptative activation of thyroid hormone and energy expenditure. Bioscience Rep 2005 25 191-207

5. Muller M.J., Acheson K.J., Jequier E., Burger A.G. Effects of thyroid hormones on oxydate and non oxydative glucose metabolism in humans. Am J Physiol 1988 ; 18 : 146-52.

6. Fukuchi M, Shimabukuro M, Shimajiri Y et al. Evidence for a deficient pancreatic beta-cell response in a rat model of hyperthyroidism. Life Sci 2002 71: 1059-70.

7. Sayre NL, Lechleiter JD. Fatty acid metabolism and thyroid hormones Cur Trend Endocrinol 2012 6 65-76

8. Brown J.G., Millward D.J. Dose response of protein turnover in rat skeletal muscle to triiodothyronine treatment. Biochimica and Biophysica Acta 1983 ; 777 : 182-90.

9. Livingstone C., Phillips M., Davis J., Marvin V., Stebbing J.F. Failure to gain weight on long-term parental nutrition attributed to tri-iodothyroxine thyrotoxicosis. Nutrition, 2004 ; 20 : 1018-21.

10. Mohareb OA, Saqaaby M, Ekhzaim Y : The Relationship Between Thyroid Function and Body Composition, Leptin, Adiponectin, and Insulin Sensitivity in Morbidly Obese Euthyroid Subjects Compared to Non-obese Subjects. Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes 2021 14 1–8.

11. Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. J Clin Endocrinol Metab. 2010 95 3614-17.

12. Luo L., Mac Lean D.B. Effects of thyroid hormone on food intake, hypothalamic Na/k ATPase activity and ATP content. Brain Res, 2003 ; 973 : 233-39.

13. Roef G, Lapauw B, Goemare S *et al.* Body composition and metabolic parameters are associated with variation in thyroid hormone levels among euthyroid young men Eur J Endocrinol 2012 167 719-26.

14. Danforth Jr E, Horton ES, O'Connell M et al. Dietary-induced alterations in thyroid hormone metabolism during overnutrition. J Clin Invest 1979 64 1336-47.

15. Valeix P, Zarebska M., Preziosi P. *et al.* Iodine deficiency in France. Lancet, 1999 353 1766-7.

16. Ingenbleek Y. Minéraux et oligoéléments : l'iode. In : MARTIN A, Apports Nutritionnel Conseilles 1 vol, 2001 : 161-5, Tec-Doc ed (Paris).

17. Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy : importance of the iodine nutrition status. Best practice Res Clin Endocrinol Metab 2004 ; 18 : 133-52.

18. Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ and HEGEDUS L Selenium in thyroid disorders - essential knowledge for clinicians. Nat Rev Endocrinol. 2020 16 165-76.

19. Danforth E. Jr. The role of thyroid hormones and insulin in the regulation of energy metabolism. Am J Clin Nutr 1983 38 : 1006-17.

20. Everett LJ, Lazar MA. Cell-specific integration of nuclear receptor function at the genome. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med 2013 5: 615-29.

21. Hennemann G, Krenning EP The kinetics of thyroid hormone transporters and their role in on-thyroidal illness and starvation 2007 21 323-38.

22. Burger A.G., O'Connell M., Scheidegger K. et al. .Monodeiodination of triiodothyronine and reverse triiodothyronine during low and high caloric diets. J Clin Endocrinol Metab 1987 65 829-35.

23. De Jong M, Docter R., Van Der Hoek H., et al. Adaptive changes in transmembrane and metabolism of triiodothyronine in perfused livers of fed and fasted hypothyroid and hyperthyroid rats. Metabolism 1994 43 1355-61.

24. Gardner D.F., Kaplan M.M., Stanley C.A., Utiger R.D. Effect of triiodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. N Engl J Med 1979 300 579-84.

25. Van Den Berghe G., Wouters P., Weekers F. et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvent. by infusion of growth hormone – releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. J Clin Endocrinol Metab, 1999 ; 84 : 1311-23.

26. Perez-Guisard J, de Haro-Padilla JM, Rioja L et al. The potential association of later initiation of oral/ enteral nutrition on euthyroid sick syndrome in burn patients Int J Endocrinol 2013:707360.

27. Pearce EN : Thyroïd hormone and obesity. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012 19 408-13.

Facteurs de croissance

Jean-Paul Thissen, François Duhoux, Isabelle Massart, Laura Orioli, Audrey Loumaye

L'essentiel de la question

- Les facteurs de croissance sont des protéines multifonctionnelles qui exercent leurs effets biologiques par la liaison à des récepteurs transmembranaires spécifiques, porteurs le plus souvent d'une activité tyrosine-kinase. L'interaction du ligand avec son récepteur est responsable de la stimulation de voies de transduction intracellulaire.
- Les facteurs de croissance exercent des effets sur la croissance, la différenciation, le développement, la maturation ainsi que la réparation et la régénération des cellules et des tissus. Les facteurs de croissance partagent de nombreuses propriétés avec les hormones avec lesquelles ils interagissent. Ils s'en distinguent cependant par le caractère ubiquitaire de leur production et de leur action.
- L'intérêt clinique des facteurs de croissance tient à leur rôle étiologique dans plusieurs pathologies humaines et aux possibilités thérapeutiques que leur manipulation offre, en particulier dans le traitement du cancer.
- Les IGFs ou *Insulin-like Growth Factors* constituent une famille particulière de facteurs de croissance. Les IGFs sont à la fois des facteurs de croissance agissant par voie autocrine/paracrine et des hormones agissant par voie endocrine. Leur production et leur action sont régulées par différentes hormones selon le tissu considéré. L'IGF-1 circulant, qui reflète la production endocrine par le foie, est sous la dépendance de l'hormone de croissance hypophysaire. L'IGF-1 médie les actions de l'hormone de croissance sur la croissance staturo-pondérale. Les taux d'IGF-1 sont réduits en réponse à la dénutrition et à l'inflammation. La mesure des taux circulants d'IGF-1 est surtout utilisée pour le diagnostic des altérations de la sécrétion d'hormone de croissance.

DÉFINITION

Bien que le terme « facteurs de croissance » ait été utilisé au départ pour désigner des substances qui stimulent la division cellulaire, il recouvre actuellement des protéines sécrétées qui exercent divers effets sur la croissance et la différenciation cellulaires mais également sur le développement et le métabolisme des organismes.¹

Contrairement aux hormones qui sont produites par les glandes endocrines, les facteurs de croissance sont produits par de nombreux tissus de l'organisme. Alors que les hormones sont sécrétées dans la circulation pour agir à distance de leur site de synthèse, les facteurs de croissance agissent souvent dans leur environnement proche. Enfin, si les hormones sont de différentes natures chimiques, les facteurs de croissance sont quasiment toujours de nature peptidique.

CLASSIFICATION ET PRINCIPALES FAMILLES

La dénomination utilisée pour désigner les facteurs de croissance n'obéit à aucune systématique. Ainsi, certains facteurs sont nommés selon leur action biologique initialement reconnue, d'autres selon le tissu où ils ont été identifiés, d'autres enfin selon le tissu sur lequel leur action a été mise en évidence. Ceci explique que le même facteur ait pu recevoir plusieurs dénominations, surtout s'il a été identifié par différents groupes de chercheurs. Les facteurs de croissance peuvent être groupés en familles selon leurs homologies de structure et de fonction.

À l'heure actuelle, la plupart des facteurs de croissance identifiés se distribuent au sein de sept familles de taille très variable (**Tableau I**).

Tableau I : Principales familles de facteurs de croissance.

Dénomination	Abréviation	Nombre de membres
Epidermal growth factor	EGF	8
Fibroblast growth factor	FGF	> 18
Nerve growth factor	NGF	4
Platelet-derived growth factor	PDGF	5 isoformes
Transforming growth factor	TGF	> 24
Vascular endothelial growth factor	VEGF	4 isoformes
Insulin-like growth factor	IGF	2

MODES D’ACTION

Les facteurs de croissance peuvent exercer leurs actions biologiques de façon autocrine, paracrine ou juxtacrine² (Fig. 1). L'action est dite autocrine lorsque le facteur de croissance agit sur la cellule qui l'a sécrété. Elle est dite paracrine lorsque le facteur de croissance agit sur une cellule voisine de celle qui l'a sécrété. Le mode juxtacrine est similaire au précédent, hormis que le facteur de croissance est lié à la membrane cellulaire ou à la matrice extracellulaire. Le fait que les facteurs de croissance agissent par voie autocrine/paracrine explique que leurs concentrations dans le sang ou les liquides biologiques reflètent très imparfaitement les changements qui ont lieu dans les tissus qui les produisent et où ils agissent.

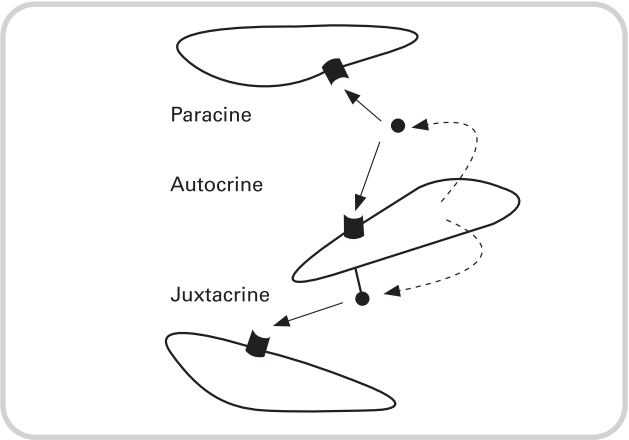


Fig. 1 : Modes d’action des facteurs de croissance. L'action est dite autocrine lorsque le facteur de croissance agit sur la cellule qui l'a sécrétée. Elle est dite paracrine lorsque le facteur de croissance agit sur une cellule voisine de celle qui l'a sécrétée. Le mode juxtacrine est similaire au précédent, hormis que le facteur de croissance est lié à la membrane cellulaire ou à la matrice extracellulaire.

RÉCEPTEURS

Pour exercer leurs multiples actions, les facteurs de croissance se fixent à des récepteurs membranaires. Ces récepteurs sont constitués de trois domaines : un domaine extracellulaire qui lie le facteur de croissance avec une haute affinité et spécificité, un domaine transmembranaire qui fixe le récepteur dans la membrane et un domaine intracellulaire qui lie différents intermédiaires responsables de la transduction du signal.³ La majorité de ces récepteurs, appelés RTK (*receptor tyrosine kinase*), possèdent une activité tyrosine kinase localisée dans la portion intracellulaire du récepteur.⁴ La liaison du facteur de croissance au RTK stimule la dimérisation du récepteur et le changement de conformation ainsi induit active la tyrosine kinase conduisant à l'autophosphorylation du récepteur au niveau des résidus tyrosine.⁵ Ces résidus tyrosyl-phosphorylés sont ensuite reconnus par des seconds messagers intracellulaires qui sont secondairement phosphorylés par l'activité tyrosine kinase du récepteur. Les protéines ainsi recrutées possèdent le plus souvent un domaine SH2 (*Src homology*), appelé ainsi en raison de sa similitude avec une région de 100 acides aminés initialement identifiée dans l'oncogène c-Src ou un domaine PTB (*phosphotyrosine binding*). Ainsi le récepteur du facteur de croissance constitue le point de rassemblement de nombreuses protéines intracellulaires, enzymes ou adaptateurs, contenant un domaine SH2 ou PTB et dont le but est l'amplification et la diversification du signal initié par la liaison du facteur de croissance avec son récepteur.⁶

VOIES DE TRANSDUCTION

L'action des facteurs de croissance implique des changements de l'expression génique responsables

de modifications du phénotype des cellules et des tissus. Ces changements résultent directement de l'activation de voies de transduction intracellulaire.³ Parmi ces voies, la voie des MAP (*mitogen-activated protein*) kinases, en particulier les ERK (*extracellular-signal regulated*) kinases, jouent un rôle essentiel.⁷ Cette voie constitue la réponse primaire à l'action des facteurs de croissance, puisqu'elle dépend uniquement d'interactions protéine-protéine et d'étapes enzymatiques qui ne requièrent pas de nouvelle synthèse protéique. Ces enzymes phosphorylent et activent en cascade plusieurs protéines cytoplasmiques et nucléaires qui stimulent notamment la transcription du facteur c-fos. La protéine c-fos se combine alors avec c-jun pour former le facteur de transcription AP-1 (*activator protein-1*) qui à son tour régule l'activité de nombreux gènes. À côté des ERK kinases, la c-jun N-terminal kinase (JNK) est aussi activée par les facteurs de croissance. Cette enzyme phosphoryle c-jun sur deux résidus sérine critiques pour son activité comme facteur de transcription. Ainsi, c-jun et c-fos sont induits en réponse aux facteurs de croissance.⁸ De nombreuses autres voies contribuent également à la transduction intracellulaire du signal initié par les facteurs de croissance.

INTERACTIONS ENTRE FACTEURS DE CROISSANCE ET HORMONES

La plupart des hormones agissent de concert avec les facteurs de croissance. Ainsi, plusieurs interactions ou *cross-talk* entre récepteurs hormonaux et récepteurs de facteur de croissance ont été décrites. L'une des mieux caractérisées est celle qui existe entre certains récepteurs hormonaux couplés aux protéines G (GPCR ou *G protein coupled receptor*) et les récepteurs de type RTK. En effet, la phosphorylation de RTK peut être induite par l'activation de GPCR, bien que ceux-ci ne présentent pas d'activité tyrosine kinase intrinsèque.⁹ Cette transactivation de RTK peut résulter de deux mécanismes différents. Dans un cas, la stimulation du GPCR active une métalloprotéase qui libère le facteur de croissance de la matrice extracellulaire et lui permet d'agir sur son récepteur. C'est le cas pour l'EGF (*epidermal growth factor*) qui est synthétisé sous la forme d'un précurseur transmembranaire dont le clivage protéolytique libère le facteur de croissance mature capable d'activer le récepteur membranaire, EGFR (mode d'action

juxtacrine). Ainsi, plusieurs ligands reconnus par des GPCR, comme les catécholamines, l'angiotensine-II et l'hormone lutéinisante (LH), stimulent le clivage du précurseur de l'EGF libérant ainsi l'EGF soluble capable d'activer l'EGFR.¹⁰ Dans d'autres cas, la stimulation du GPCR active plusieurs seconds messagers dont des tyrosine kinases intracellulaires non-associées à des RTK, notamment c-Src. Cette transactivation d'un récepteur tyrosine kinase (ou sérine-thréonine kinase) par un récepteur couplé aux protéines G constitue un exemple de coopération entre différents réseaux de signaux. L'inverse a aussi été décrit, à savoir la stimulation d'un GPCR par l'activation d'un RTK. Dans ce cas, la stimulation du RTK produit un ligand capable de stimuler un GPCR. Enfin, la possibilité que certains récepteurs de facteurs de croissance se comportent à la fois comme des RTK et des GPCR a été décrite pour l'IGF-1.¹¹ Les *cross-talk* ne se limitent pas aux GPCR et RTK mais peuvent aussi exister entre récepteurs hormonaux nucléaires (par exemple, œstrogènes) et RTK (par exemple, IGF-1).¹²

Intérêts cliniques

L'intérêt des facteurs de croissance en médecine peut être illustré par de nombreux exemples.

EGF ou epidermal growth factor

L'EGF est un des premiers facteurs de croissance identifié. Il exerce son action en se liant à un récepteur transmembranaire, EGFR (*EGF receptor*) qui possède une activité tyrosine kinase intrinsèque.¹³ Comme pour la plupart des facteurs de croissance, la liaison de l'EGF à l'EGFR va induire sa dimérisation et son autophosphorylation, responsable d'une activation des voies de signalisation intracellulaire et des facteurs de transcription qui régulent des gènes impliqués dans la prolifération et la survie cellulaires. Il existe quatre types de récepteurs à l'EGF, l'EGFR ou ErbB1 et trois variantes [ErbB2 également appelé HER2, ErbB3 [HER3] et ErbB4 (HER4)] qui se combinent pour former des homo/hétéro-dimères lors de la liaison à leurs ligands. En effet, outre l'EGF, d'autres facteurs de croissance dont les TGF-α (*Transforming Growth Factor-α*) et les neurégulines sont capables d'activer cette famille de récepteurs. Ces ligands et leurs récepteurs sont ubiquitaires et jouent un rôle dans le développement embryonnaire et au cours de la vie postnatale. C'est dans le domaine de l'oncologie que la voie de l'EGFR est particulièrement étudiée. En effet, elle

joue un rôle important dans le développement et la progression de différents carcinomes humains, en modulant le cycle cellulaire, en inhibant l'apoptose, en induisant l'angiogenèse et en favorisant le développement de métastases.¹⁴ Une hyperactivation de la voie de l'EGFR a été mise en évidence dans plusieurs types de cancers et constitue un marqueur de mauvais pronostic. Cette activation résulte de différents mécanismes: surexpression du récepteur, amplification génique, mutations activatrices, surexpression des ligands et/ou perte des mécanismes régulateurs de la voie.¹⁵ Cette hyperactivation a été plus particulièrement observée dans des tumeurs ORL, pulmonaires, colorectales, rénales et dans des gliomes. La surexpression d'ErbB2 est plus spécifiquement retrouvée dans 20 à 25% des cancers du sein.¹⁶

Pour ces raisons, la voie de l'EGFR apparaît comme une cible thérapeutique prometteuse. Ainsi, ont été développés des anticorps monoclonaux dirigés contre l'EGFR (cetuximab, panitumumab) ou l'ErbB2 (trastuzumab) et des inhibiteurs de tyrosine kinase (gefitinib, erlotinib), qui exercent une activité anti-tumorale en inhibant la voie de l'EGFR par des mécanismes distincts. Ces molécules sont particulièrement efficaces pour lutter contre les tumeurs cancéreuses porteuses d'une activation de la voie de l'EGFR.¹⁷ La présence d'une mutation activatrice (cancer bronchique) ou d'une surexpression (cancer du sein) est actuellement le meilleur facteur prédictif de la réponse au traitement et permet dès lors de sélectionner les patients qui pourront bénéficier de ces traitements. Ces molécules sont utilisées dans de nombreux types de cancers : le trastuzumab est indiqué en association à la chimiothérapie dans le cancer du sein (métastatique ou adjuvant), le cetuximab seul ou en association avec la radiothérapie dans le cancer ORL et le cetuximab et le panitumumab dans le cancer colorectal métastatique.

Puisque cette famille de ligands et de récepteurs est active dans de nombreux tissus, les traitements inhibiteurs de la voie EGFR ne sont pas dénués d'effets secondaires. Ainsi le trastuzumab est associé à un risque accru d'insuffisance cardiaque.¹⁸ Cette observation a d'ailleurs conduit à l'identification du rôle de la voie EGFR dans la réponse cardiaque au stress et au développement d'agonistes de la voie EGFR comme traitement de la décompensation cardiaque. Les inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent

également induire une toxicité cutanée (*rash*), qui, lorsqu'elle est présente, peut même dans certains cas être associée à une amélioration de la survie, ainsi qu'une toxicité digestive (diarrhée) et rarement pulmonaire (pneumopathie interstitielle).¹⁷

■ **Famille des FGFs ou *Fibroblast Growth Factors***
La famille des FGFs ou Fibroblast Growth Factors comprend 18 facteurs de croissance différents (FGF1 à FGF10 et FGF16 à FGF23) qui jouent un rôle central dans le développement et la croissance. L'action des FGFs est médiée par la liaison à quatre récepteurs, FGFR1 à 4, spécifiques de type tyrosine kinase. La plupart des FGFs présentent une haute affinité à la fois pour l'héparine et les FGFRs. Ils agissent surtout par voie paracrine/autocrine. Comme la famille des FGFs est très large, il n'est guère étonnant que les pathologies liées à des altérations de ces facteurs ou de leurs récepteurs soient diverses.

Historiquement, des altérations des FGFs ont d'abord été impliquées dans des anomalies du développement du squelette.¹⁹ L'achondroplasie, la forme la plus fréquente de nanisme, se caractérise par un retard de croissance avec un raccourcissement des os longs et des anomalies cranio-faciales. Cette affection est secondaire à une mutation sporadique autosomale dominante du FGFR3 conduisant à son hyperactivation. Les craniosynostoses sont définies comme des malformations de la boîte crânienne qui résultent de la fusion prématurée ou de l'arrêt de croissance des sutures interosseuses. Certaines formes de craniosynostose sont secondaires à une mutation du FGFR2, plus rarement du FGFR1 et 3. C'est le cas de la maladie de Crouzon, d'Apert ou encore de Pfeiffer. Des mutations du FGFR1 ont été également décrites, notamment dans le syndrome de Kallmann associant anosmie et hypogonadisme hypogonadotrope. Cette observation suggère que le FGFR1 interagit avec l'anosmine-1, le produit du gène KAL1 muté dans le syndrome de Kallmann lié au chromosome X.²⁰

Plus récemment, le rôle de la sous-famille du FGF19 (FGF19, 21 et 23) dans la régulation du métabolisme a été mis en évidence.²¹ En effet, ces trois FGFs sont présents dans la circulation et agissent dès lors probablement par voie endocrine. Ces FGFs ne présentent pas d'affinité pour l'héparine et requièrent un corécepteur, α - ou β -Klotho, pour leur liaison aux FGFRs. Le FGF19 (appelé FGF15 chez la souris) est produit par les entérocytes de l'iléon durant la période postprandiale.^{22, 23} Sa production

est stimulée par l'activation du récepteur nucléaire FXR (*farnesoid X-receptor*) par les sels biliaires. Le FGF19 agit essentiellement sur le foie via le FGFR4 pour réprimer la synthèse des sels biliaires. Comme attendu, les taux circulants de FGF19 sont réduits en cas de malabsorption des sels biliaires (syndrome du grêle court). Bien qu'il contrôle essentiellement le cycle entéro-hépatique du cholestérol et des sels biliaires, son rôle sur le métabolisme hépatique est probablement plus large, car il inhibe aussi la néoglucogenèse tout en stimulant la synthèse de glycogène et de protéines.²⁴ Les taux circulants de FGF19 sont d'ailleurs diminués chez le sujet obèse et/ou diabétique. En revanche, ses taux circulants augmentent après chirurgie bariatrique²⁵, ce qui laisse à penser que le FGF19 pourrait contribuer à l'amélioration de l'homéostasie glucidique induite par ce type de chirurgie.²⁶ Il semble également que les patients souffrant d'hypoglycémies après bypass gastrique présentent des taux circulants plus élevés de FGF19.²⁷ Enfin, de façon inattendue, le FGF19 stimule l'hypertrophie musculaire tant *in vitro* qu'*in vivo* et atténue l'atrophie induite par les glucocorticoïdes.²⁸

Contrairement au FGF19, le FGF21 est produit par de nombreux organes, surtout le foie, au cours du jeûne, d'un régime cétogène, ou de la restriction protéique.^{29, 30} Sa production est stimulée par l'activation du récepteur PPAR- α . La stimulation du FGF21 contribue aux adaptations métaboliques et altérations hormonales observées au cours du jeûne.³¹ En effet, le FGF21 stimule la néoglucogenèse, l'oxydation des acides gras et la cétogenèse, mais aussi l'axe corticotrope tout en inhibant l'axe gonadotrope et somatotrope. Le FGF21 exerce ses effets *via* le FGFR1c associé à β -Klotho. L'action endocrine du FGF21 s'exerce surtout sur le métabolisme des glucides et des lipides et ses organes cibles principaux sont le tissu adipeux blanc/brun et le foie.³² Le FGF21 agit également sur l'hypothalamus pour réguler les préférences alimentaires en inhibant la consommation d'aliments sucrés et d'alcool et en favorisant celle d'eau.³³ L'administration de FGF21 améliore plusieurs stigmates du syndrome métabolique (hyperglycémie, dyslipidémie, sensibilité à l'insuline...) chez l'homme obèse.³⁴ De façon surprenante, les taux de FGF21 sont élevés en cas d'obésité et de diabète sucré de type 2 alors qu'ils sont réduits en cas d'anorexie mentale. Le muscle squelettique peut également être une source de FGF21, notamment en cas de jeûne ou de stress mitochondrial.³⁵ Par une action autocrine, il contribue à l'atrophie induite par le jeûne en

stimulant l'autophagie.³⁶ Le FGF23 est surtout produit par l'os.²¹ Il est considéré comme une phosphatonine c'est-à-dire un facteur capable d'induire une balance phosphatée négative en inhibant la réabsorption du phosphore au niveau du tubule proximal rénal et indirectement en inhibant la synthèse de 1,25 (OH)₂ vitamine D responsable de l'absorption intestinale de phosphore.³⁷ La production de FGF23 est surtout induite par l'ingestion de phosphore et l'élévation de la phosphatémie. Les taux de FGF23 sont particulièrement élevés en cas d'insuffisance rénale chronique où leur élévation est considérée comme un facteur de progression de l'insuffisance rénale et de mortalité cardio-vasculaire.³⁸ Il en va de même pour l'athérosclérose carotidienne et l'artérite des membres inférieurs dont la présence et la sévérité sont associées à des taux circulants élevés de FGF23.³⁹ L'élévation des taux circulants de FGF23 est impliquée dans plusieurs situations d'ostéomalacie hypophosphatémique :

- l'ostéomalacie oncogénique, qui est causée par la production de FGF23 par certaines tumeurs mésenchymateuses le plus souvent bénignes ;
- le rachitisme hypophosphatémique autosomal dominant, qui est secondaire à une mutation du FGF23 responsable d'une inhibition de sa dégradation ;
- la dysplasie fibreuse de McCune Albright avec hypophosphatémie.⁴⁰

Compte tenu de ses propriétés biologiques, cette sous-famille de FGFs pourrait déboucher sur plusieurs nouvelles thérapeutiques de maladies chroniques, en particulier métaboliques.

■ **Famille des GDFs ou *Growth Differentiation Factors***

La famille des GDFs ou *Growth differentiation factors* rassemble quinze facteurs de croissance (GDF-1 à -15) appartenant à la grande famille du TGF- β (*Transforming growth factor- β*). Ces facteurs sont produits sous la forme de précurseurs inactifs dont l'extrémité C-terminale une fois clivée s'homodimérise pour former la molécule active. Ces facteurs agissent en se fixant sur des récepteurs membranaires spécifiques de type sérine/thréonine kinase dont l'activation mène à la phosphorylation et au recrutement d'un ensemble de protéines dénommées Smads.⁴¹ Cette famille de facteurs de transcription régule divers gènes impliqués dans le développement embryonnaire et postnatal, particulièrement au niveau des systèmes squelettique, nerveux et musculaire.⁴²

Le GDF-8, aussi connu sous le nom de Myostatine (Mstn), est un facteur de croissance essentiellement exprimé dans le muscle squelettique.⁴³ La liaison de la Mstn au récepteur de type II de l'Activine (ActRIIB) induit la phosphorylation et l'activation des facteurs de transcription Smad-2 et 3, responsables des principaux effets biologiques de la Mstn. La Mstn agit essentiellement comme un régulateur négatif de la masse musculaire. En effet, l'invalidation du gène de la Mstn chez la souris a pour conséquence de doubler sa masse musculaire en augmentant le diamètre et le nombre de fibres musculaires.⁴⁴ C'est ce même phénomène qui est à l'origine de l'hypertrophie musculaire observée chez les bovins culards.⁴⁵ La Mstn inhibe la croissance et la masse musculaires en agissant sur la prolifération et la différenciation cellulaire⁴⁶, mais également sur les processus de synthèse et de dégradation protéiques dans le muscle.^{47, 48} L'augmentation de la Mstn tant locale que circulante cause une atrophie musculaire⁴⁹ et est impliquée dans plusieurs modèles d'atrophie musculaire chez l'animal de laboratoire.⁵⁰⁻⁵² Cependant chez l'homme, les taux de Mstn sont abaissés dans plusieurs situations caractérisés par une atrophie musculaire, notamment la cachexie cancéreuse.⁵³ Dans cette dernière situation, l'atrophie semble plutôt résulter d'une molécule proche de la Mstn, à savoir l'Activine A. La Mstn est également impliquée dans la régulation de la masse grasse en agissant comme un facteur pro-adipogénique. En effet, l'inhibition de la Mstn prévient le développement de l'adiposité induite par une alimentation riche en graisses chez la souris.^{54, 55} L'inhibition de la Mstn (et/ou de l'Activine A) constitue dès lors une voie prometteuse non seulement pour atténuer l'atrophie musculaire observée dans de nombreuses conditions (cancer, sarcopénie, ...), mais aussi pour prévenir le développement de l'obésité et ses conséquences métaboliques. Cette approche thérapeutique paraît d'autant plus intéressante que les possibilités d'inhibition de la Mstn sont nombreuses. Parmi celles-ci, une protéine porteuse, la follistatine (FS), une forme soluble du récepteur de l'Activine (sActRIIB) et des anticorps monoclonaux, se sont révélés de puissants antagonistes de la Mstn, capables d'induire une hypertrophie musculaire⁵⁶⁻⁵⁹ ou du moins de contrecarrer l'atrophie musculaire. Le bénéfice clinique de ces traitements n'a pas encore démontré.⁶⁰

Le GDF-11, encore appelé BMP-11 (*bone morphogenic protein-11*), présente une forte homologie avec la Mstn.⁶¹ Mais, contrairement à la Mstn, le GDF-11 est

exprimé dans de nombreux tissus. L'invalidation du GDF-11 chez la souris est responsable d'anomalies du squelette axial et de diverses atteintes rénales, mais n'entraîne aucune hypertrophie musculaire. Des expériences de parabiose ont suggéré que le GDF-11 pourrait agir comme un facteur de régénération. En effet, alors que la production de GDF-11 diminue avec l'âge, l'administration systémique de GDF-11 prévient tant l'hypertrophie cardiaque liée à l'âge⁶² que les effets de l'âge sur le cerveau⁶³ et sur le muscle squelettique.⁶⁴ Ces dernières observations ont cependant été contredites.⁶⁵ Il semble dès lors que le GDF-11 exerce les mêmes que la Mstn dans la régulation de la masse musculaire.⁶⁶ Le GDF-15, aussi appelé MIC1 (*macrophage inhibitory cytokine-1*) ou PBMP (*placental bone morphogenic protein*), est exprimé dans une large variété de tissus.⁶⁷ Historiquement, le GDF-15 a été considéré comme un acteur important dans le développement des tumeurs et de leurs métastases. En effet, l'expression du GDF-15 est considérablement augmentée dans de nombreux types de cancers.⁶⁸ De plus, l'inactivation du gène de GDF-15 réduit la prolifération des cellules tumorales, démontrant ainsi son rôle pro-tumoral.⁶⁹ Paradoxalement, des propriétés anti-tumorales et pro-apoptotiques lui ont également été découvertes. En effet, des souris transgéniques surexprimant le gène du GDF-15 présentent une résistance au développement de tumeurs intestinales.^{70, 71} Dès lors, le rôle de GDF-15 dans le processus tumoral reste controversé.⁷² Plus récemment, il a été montré que la sécrétion GDF-15, notamment par le muscle, est augmentée dans de nombreuses situations de stress cellulaire, en particulier mitochondrial.⁷³ Il n'est donc pas étonnant que les taux circulants de GDF-15 soient augmentés dans de nombreuses conditions cliniques (cancer, maladies cardiovasculaires, insuffisance rénale...) où ils sont associés à un risque accru de mortalité. Enfin, GDF-15 a été identifié comme un régulateur puissant de l'appétit. En effet, en modulant des voies neuronales (tronc cérébral) impliquées dans la régulation de l'appétit et de l'homéostasie énergétique, le GDF-15 est connu pour contribuer à l'anorexie et donc à la perte de poids induites par le cancer.⁷⁴ Le fait que le récepteur du GDF-15 (GFRAL-RET) ne soit apparemment exprimé qu'au niveau de l'Area Postrema contribue à faire de ce facteur une cible pour le traitement de la cachexie cancéreuse (inhibition par des anticorps monoclonaux)⁷⁵ mais aussi de l'obésité (développement d'analogues).⁷⁶ D'ailleurs, certaines médications antidiabétiques telles que la metformine et l'empagliflozine

augmentent les taux circulants de GDF-15.⁷⁷ Dans le cas de la metformine, GDF-15 semble médier ses effets bénéfiques au niveau pondéral et métabolique.⁷⁸ En revanche, il n'y a pas actuellement de données en ce sens dans le cas de l'empagliflozine.⁷⁹ Finalement, la chirurgie bariatrique augmente les taux circulants de GDF-15 qui semblent corrélés à la perte de poids.⁸⁰ Le rôle potentiel de GDF-15 dans la perte pondérale induite par les analogues du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) [seuls ou en association au *gastric inhibitory polypeptide* (GIP)]^{81, 82} est totalement inconnu. BMP-2 (*bone morphogenic protein-2*) et BMP-4 (*bone morphogenic protein-4*) jouent un rôle essentiel dans différents processus de développement tels que la cardiogenèse, la neurogenèse et l'ostéogenèse. BMP-2 en particulier stimule la formation de l'os et du cartilage. En pathologie humaine, ces deux facteurs participent au développement de calcifications extravasculaires. Celles-ci sont par exemple observées dans la calciphylaxie, une pathologie rare mais sévère favorisée par l'insuffisance rénale qui cause des lésions cutanées ischémiques douloureuses secondaires à la calcification et à l'occlusion de microvaisseaux du tissu adipeux sous-cutané.⁸³

■ **VEGF ou vascular endothelial growth factor**
Le VEGF ou Vascular Endothelial Growth Factor est un facteur de croissance multifonctionnel doté à la fois d'une action mitogénique sur les cellules endothéliales *in vitro* et d'une action pro-angiogénique dans une variété de modèles *in vivo*.⁸⁴ L'expression du gène de VEGF est stimulée par de nombreux facteurs micro-environnementaux tels que l'hypoxie, le stress oxydatif ou encore une production élevée de cytokines (IL-1α, IL-6...) ou de facteurs de croissance (IGF-1, FGFs, EGF, TGF...). En plus de son rôle angiogénique, de récentes études ont également montré que l'activation de la voie de signalisation du VEGF *via* sa fixation à son récepteur membranaire (VEGFR) semble être impliquée dans la régulation du métabolisme vasculaire.⁸⁵

La surexpression de VEGF est observée dans la plupart des tumeurs humaines où elle est responsable d'une stimulation importante de l'angiogenèse tumorale, et indirectement de la croissance tumorale. Ainsi, l'expression de VEGF est associée à un pronostic défavorable. Afin de lutter contre la progression tumorale, l'inhibition de l'angiogenèse est devenue un objectif majeur dans le développement de nouveaux médicaments regroupés sous le nom d'« anti-angiogéniques ».⁸⁵ L'utilisation d'anticorps

monoclonaux anti-VEGF pour le traitement du cancer chez l'homme a fait son apparition au début des années 2000. Leurs cibles thérapeutiques incluent le VEGF ou son récepteur membranaire (VEGFR). Parmi les anticorps monoclonaux anti-VEGF existants, le bevacizumab ou l'aflibercept sont couramment utilisés pour le traitement de différents cancers en association avec une chimiothérapie.⁸⁷ En plus de ces anticorps monoclonaux, de petites molécules inhibitrices de l'activité tyrosine kinase du VEGFR comme le sunitinib, le sorafenib, le pazopanib ou l'axitinib ont été développées et sont utilisées notamment dans le traitement du carcinome du rein métastatique.

En plus de son rôle dans l'angiogenèse tumorale, le VEGF est également impliqué dans l'apparition de plusieurs affections de la rétine tels que la rétinopathie diabétique, l'œdème maculaire ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge.⁸⁸ Toutes ces pathologies sont associées à une surexpression de VEGF induite par l'ischémie rétinienne, conduisant à la mise en place d'une néovascularisation et d'une perméabilité vasculaire excessive. Ceci aura alors pour conséquence l'apparition d'hémorragies du corps vitré, de décollements de la rétine, de glaucomes et de cécité. Comme pour le traitement du cancer, l'utilisation de plusieurs anticorps monoclonaux anti-VEGF ou anti-VEGFR comme le bevacizumab, l'aflibercept, le ranibizumab et le brolucizumab a été approuvée pour le traitement de ces affections.⁸⁹⁻⁹¹ Ces trois molécules ont montré des effets bénéfiques comparables quant à la régression de ces affections et à l'amélioration de la vision.

FAMILLE DES IGFs OU INSULIN-LIKE GROWTH FACTORS

Les IGFs, IGF-1 et IGF-2, sont à la fois des facteurs de croissance et des hormones. En effet, la présence de ces peptides dans la circulation et leur production ubiquitaire a conduit au concept que les IGFs agissent non seulement de façon endocrine, mais aussi de manière autocrine/paracrine. Leur poids moléculaire est de 7500 daltons. Tandis que l'IGF-1 compte 70 acides aminés, l'IGF-2 en compte 67. Le propeptide des IGFs est composé de cinq domaines appelés B, C, A, D et E, ce dernier domaine étant clivé pour libérer le peptide mature composé des domaines BCAD et un peptide E. Contrairement aux autres hormones peptidiques, les IGFs sont sécrétés dès qu'ils sont

produits. Il n'y a donc aucun organe où ils sont concentrés, hormis la circulation.

■ Physiologie

■ Gènes

Chaque IGF est le produit d'un seul gène.⁹² Le gène de l'IGF-1 humain comprend plus de 90 kilobases et est constitué de six exons et de deux promoteurs. Le gène de l'IGF-2 consiste en neuf exons et contient quatre promoteurs. La transcription du gène de l'IGF-1 par l'hormone de croissance hypophysaire (GH) est médiée par la voie JAK-STAT, en particulier le facteur de transcription STAT5b.⁹³ Elle conduit à la synthèse de nombreux ARNm identifiés dans la plupart des tissus. L'hétérogénéité de ces ARNm résulte de l'utilisation de différents promoteurs, d'épissage alternatif et de différents sites de polyadénylation. Ainsi, l'utilisation d'un site d'épissage alternatif dans l'exon 6 génère un transcrit codant pour un propeptide particulier appelé MGF pour Mecano-Growth Factor, parce que spécifiquement induit lors de la régénération musculaire. Le MGF est caractérisé par un peptide Eb (rongeur) ou Ec (homme) au lieu du peptide Ea. L'activité biologique du MGF et des peptides E en général reste controversée [94]. Malgré cette diversité au niveau des ARNm et des peptides précurseurs, il n'existe qu'une seule forme mature d'IGF-1 et d'IGF-2.

■ Récepteurs

Les récepteurs de l'IGF-1 sont présents sur la plupart des cellules, sauf au niveau des hépatocytes et des adipocytes matures. L'IGF-1 agit essentiellement en liant le IGFR1 (*IGF-type 1 receptor*), qui présente une homologie de structure avec le récepteur à l'insuline (IR). Comme ce récepteur, l'IGFR1 possède une structure hétérotétramérique. Les sous-unités α lient l'IGF-1 avec une affinité de 10^{-9} M tandis que les sous-unités β possèdent un domaine tyrosine kinase avec des sites d'autophosphorylation, caractéristique de la plupart des facteurs de croissance. Le récepteur IGFR1 possède une affinité moindre pour l'IGF-2 et 1000 fois moindre pour l'insuline.⁹⁵ Le récepteur IGF de type 2 (IGFR2), qui est identique au récepteur mannose-6-phosphate, ne possède pas la structure classique des récepteurs des facteurs de croissance. Il lie l'IGF-2 avec une plus grande affinité que l'IGF-1, mais ne lie pas l'insuline. Il jouerait un rôle dans la régulation de l'activité des IGFs. Les IGFs lient le récepteur à l'insuline (IR), mais avec

une affinité 100 fois moindre que l'insuline. Dès lors, la plupart des effets physiologiques de l'IGF-1 sont médiés par le récepteur IGFR1. L'IGF-1 peut également se fixer avec une meilleure affinité que l'insuline à des récepteurs hybrides composés de deux hémirécepteurs, IGFR1 et IR. De façon intéressante, les gènes induits par la stimulation de l'IGFR1 par l'insuline et l'IGF-1 ne sont pas totalement identiques.⁹⁶ Dès lors, la réponse biologique induite par la stimulation de l'IGFR1 dépend de la nature du ligand, IGF-1 ou insuline.

■ Transduction

L'activation du récepteur IGFR1 initie de nombreuses voies de signalisation. La première est constituée de la voie PI3kinase-Akt qui médie de nombreux effets biologiques de l'IGF-1 tels que la différenciation et la survie cellulaire, la synthèse protéique et le transport du glucose (Fig. 2). La seconde repose sur l'activation des MAP kinases et régule l'expression de différents gènes responsables entre autres de la prolifération cellulaire. Des interactions avec d'autres voies comme Notch, Shh, Wnt... ont été décrites. Des travaux récents indiquent que le récepteur IGFR1 utilise, parallèlement à ces voies canoniques, des voies de transduction et de régulation caractéristiques des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR), notamment la β -arrestine et la kinase liée aux protéines G (GRK), suggérant que l'IGFR1 est un récepteur hybride RTK/GPCR.^{12, 97}

■ Protéines porteuses

Dans la circulation et la plupart des liquides biologiques, les IGFs sont associés à des protéines porteuses spécifiques (*IGF binding proteins* ou IGFBPs) (IGFBP-1 à 6).⁹⁸ Ces protéines ont une affinité pour les IGFs supérieure (10^{-10} à 10^{-9} M) à celles de leurs récepteurs, IGFR1 et 2.⁹⁹ Plus de 99% des IGFs sont liés à ces protéines dans la circulation. Aucune de ces IGFBPs ne lient l'insuline. La principale fonction de ces IGFBPs est d'assurer le transport de l'IGF-1. Elles contrôlent également l'accès à l'espace extravasculaire, la localisation et la distribution tissulaire des IGFs. La plupart de l'IGF-1 circulant est présent sous la forme d'un complexe de 150 kDa formé de l'IGFBP-3 ou-5 et d'une sous-unité acide-labile ou ALS (*Acid-Labile Subunit*). Le reste de l'IGF-1 est lié aux IGFBP-1, -2 et 4, et forme avec ces protéines des complexes de 30-40 kDa. Les concentrations sériques de ces IGFBPs sont régulées par des hormones, notamment la GH et l'insuline, mais aussi l'apport alimentaire, l'âge et certaines protéases.¹⁰⁰ *In vitro*, les IGFBPs peuvent inhiber ou plus rarement potentialiser l'action des IGFs.¹⁰¹

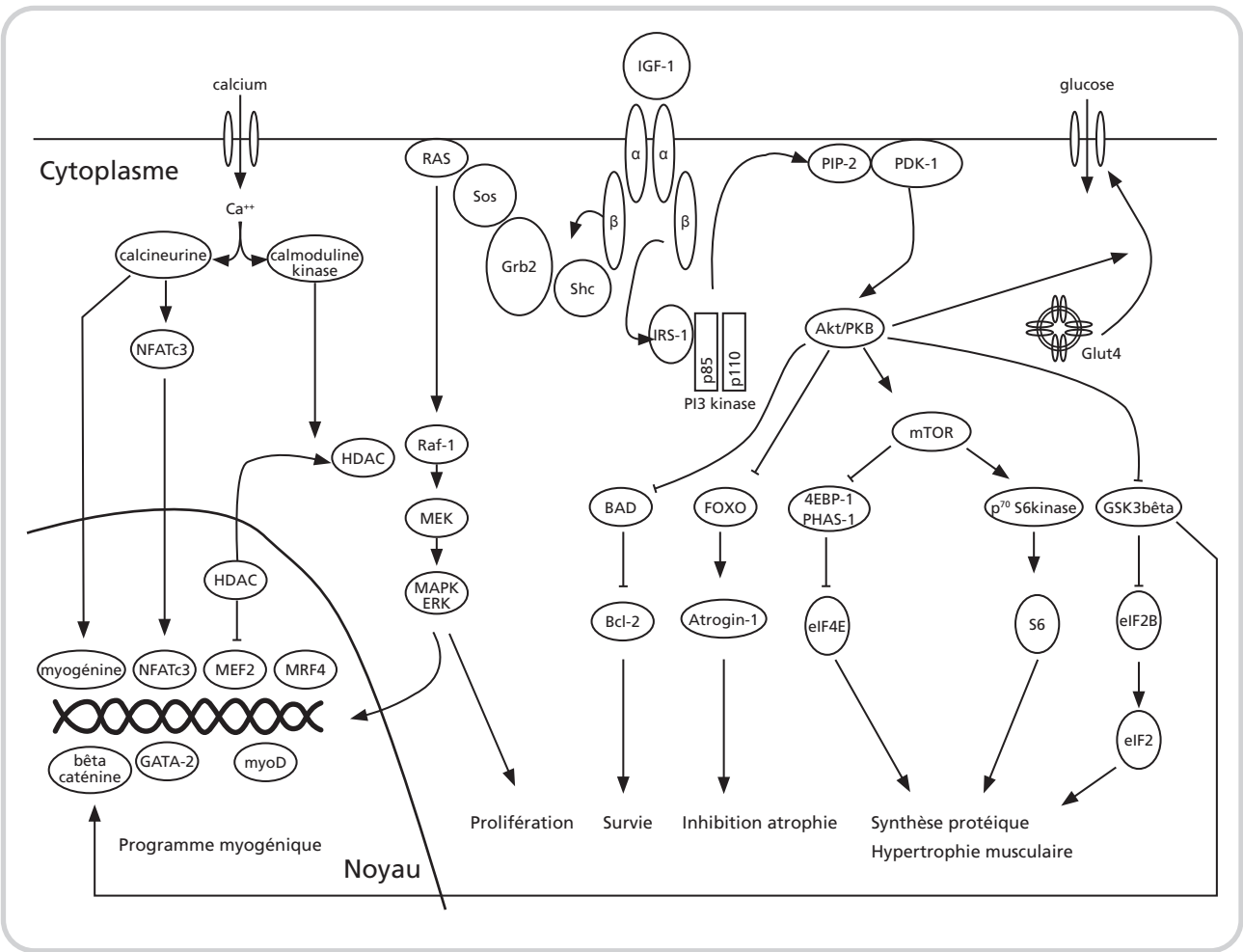


Fig. 2 : Voies de transduction de l'IGF-1 au niveau musculaire.

■ Régulation

Le foie est considéré comme la source principale de l'IGF-1 circulant. La production de l'IGF-1 par le foie est stimulée par la GH sécrétée par l'hypophyse (Fig. 3). L'augmentation de l'IGF-1 circulant après administration de GH résulte à la fois d'une stimulation de la transcription de l'IGF-1, mais aussi de la stimulation par la GH de la production d'IGFBP-3 et d'ALS, ces trois protéines constituant un complexe ternaire stable qui allonge le temps de demi-vie de l'IGF-1 dans la circulation (12-15h). La production hépatique d'IGF-1 est également contrôlée par d'autres hormones (insuline, thyroxine...), par des cytokines (interleukine1 β ...) et par la nutrition (énergie, acides aminés, zinc...). Avant son relargage, l'IGF-1 se lie à une protéine chaperone, GRP94, nécessaire à la formation de sa structure tridimensionnelle.¹⁰² Les IGFs sont également produits par la plupart des tissus et leur production contribue aux taux circulants d'IGF-1.

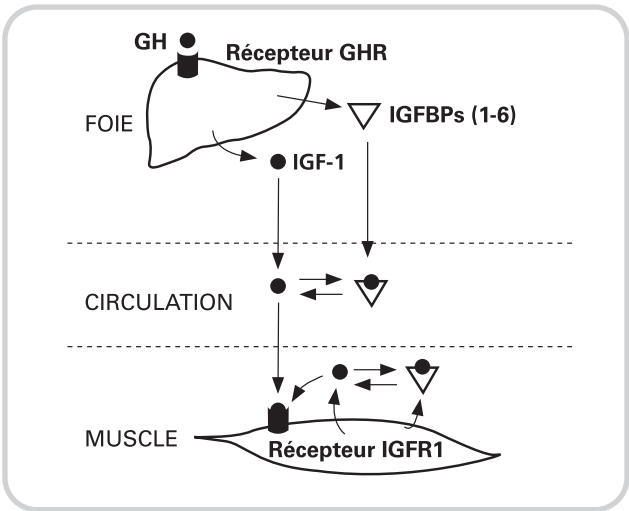


Fig. 3 : Axe somatotrope.

La production locale d’IGF-1 est moins contrôlée par la GH que par les hormones trophiques spécifiques du tissu considéré. Ainsi, la PTH au niveau de l’os, la FSH au niveau de l’ovaire et l’érythropoïétine au niveau des précurseurs de globules rouges stimulent la production d’IGF-1. Au niveau des tissus endocrines, l’IGF-1 potentialise l’action des hormones trophiques (FSH/LH au niveau de l’ovaire, ACTH au niveau du cortex surrénal, TSH au niveau de la thyroïde). Des données récentes indiquent que le microbiote intestinal exerce un effet positif sur l’axe somatotrope.¹⁰³ En effet, des souris germ-free présentent un retard de croissance secondaire à un état de résistance à la GH responsable d’une réduction des taux circulants d’IGF-1.¹⁰⁴

■ **Mode d’action**

Initialement, les IGFs, en particulier l’IGF-1, ont été décrits comme des somatomédines, c’est-à-dire des facteurs de croissance capables de médier les effets de la GH hypophysaire sur la croissance staturo-pondérale.¹⁰⁵ En effet, en absence de GH, l’administration d’IGF-1 restaure la croissance chez l’animal.¹⁰⁶ À l’inverse, en cas de délétion du gène de l’IGF-1, la GH est incapable de stimuler la croissance.¹⁰⁷ Ainsi, l’IGF-1 fonctionne comme une somatomédine. Cependant, la délétion de l’IGF-1 exclusivement dans le foie, bien qu’elle réduise de 75% des taux circulants d’IGF-1 ne cause aucun retard de croissance.¹⁰⁸ Ceci suggère dès lors que l’IGF-1 produit localement et agissant de façon autocrine/paracrine est suffisant pour stimuler la croissance staturo-pondérale. Néanmoins, quand la délétion de l’IGF-1 dans le foie est combinée à celle de l’ALS, ce qui réduit encore plus les taux d’IGF-1 circulant, les souris présentent un retard de croissance, indiquant qu’une quantité minimale d’IGF-1 en circulation est nécessaire pour stimuler la croissance.¹⁰⁹ Enfin, quand l’IGF-1 est exprimé exclusivement dans le foie, les taux circulants d’IGF-1 atteints sont suffisants pour induire la croissance¹¹⁰, confirmant le rôle de l’IGF-1 circulant dans la croissance.

■ **Actions biologiques**

Les IGFs exercent des effets somatogéniques. *In vitro*, ils stimulent la prolifération et la différenciation cellulaires dans une variété de systèmes. Contrairement aux FGFs, les IGFs ne stimulent pas les cellules quiescentes à entrer en phase G1 du cycle cellulaire. Cependant, une fois les cellules entrées dans le cycle, les IGFs agissent comme des facteurs de progression vers la phase S. Les IGFs sont également de puissants inhibiteurs

de l’apoptose. In vivo, l’IGF-1 médie les effets de la GH sur la croissance staturo-pondérale. De façon étonnante, l’IGF-2 ne peut se substituer à l’IGF-1 dans ce rôle de somatomédine.^{111, 112} À côté de ces effets sur la croissance, l’IGF-1 exerce des effets insulino-mimétiques. En effet, l’IGF-1 diminue la glycémie en stimulant le transport du glucose et en inhibant la production hépatique de glucose.¹¹³ Comme l’insuline, l’IGF-1 inhibe la lipolyse et la protéolyse.

Physiopathologie

■ **Cancer**

De nombreux cancers humains expriment le récepteur IGFR1 et produisent ses ligands, surtout IGF-2, et certaines IGFBPs.¹¹⁴ La surexpression de l’IGFR1 est capable de transformer la cellule, c’est-à-dire de lui conférer la capacité à former une tumeur une fois injectée chez la souris.¹¹⁵ Dans des modèles expérimentaux, l’inhibition de l’axe GH/IGF-1 est associée à une réduction de la formation et de la progression tumorale.¹¹⁶ En outre, des études épidémiologiques montrent qu’une augmentation des taux circulants d’IGF-1 est associée à un risque accru de cancers épithéliaux, notamment sein et prostate.^{117, 118} Ces données suggèrent dès lors que le récepteur IGFR1 pourrait constituer une excellente cible moléculaire dans le traitement du cancer.¹¹⁹ Cependant, la plupart des études cliniques qui ont cherché à bloquer l’IGFR1 par des anticorps monoclonaux ont été décevantes. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cet échec (activation parallèle de l’EGFR ou de l’IR, « *down regulation* » de l’IGFR1).¹²⁰ La plus intéressante suggère que ces anticorps se comportent comme des agonistes biaisés c’est-à-dire qu’ils inhibent seulement certaines des voies de transduction de l’IGFR1 tandis qu’ils en stimulent d’autres.¹²¹

■ **Hypoglycémie tumorale**

Certaines tumeurs, surtout mésoenchymateuses, s’accompagnent d’hypoglycémie.¹²² Dans la plupart des cas, ces tumeurs, souvent très volumineuses, ne produisent pas d’insuline. La principale cause de ces hypoglycémies est la production par la tumeur d’IGF-2 et surtout de « *big* » IGF-2.¹²³ Cette molécule, qui constitue un précurseur anormal de l’IGF-2, exerce un effet hypoglycémiant important de par sa faible affinité pour les IGFBPs. En outre, l’inhibition de la sécrétion de GH qu’elle engendre réduit la production hépatique de la principale protéine

porteuse, l’IGFBP-3, ce qui favorise encore l’élévation des taux circulants de « *big* » IGF-2 libre.¹²⁴

■ **Longévité**

Des mutations dans les gènes qui régulent la production d’IGF-1 (récepteur GH) ou qui participent aux voies de transduction de l’IGF-1 (ou de ses équivalents) (DAF-16 ou FOXO) s’accompagnent d’une longévité accrue dans de très nombreuses espèces, notamment helminthes, drosophiles, et rongeurs.¹²⁵ Parallèlement, les animaux dotés d’une longévité accrue présentent un ensemble de caractéristiques communes, notamment une sensibilité accrue à l’insuline et une réduction des taux circulants d’IGF-1.¹²⁶ De même chez l’homme, des données montrent que les centenaires présentent une sensibilité accrue à l’insuline et que certains polymorphismes du récepteur IGFR1 associés avec des taux relativement bas d’IGF-1 sont plus fréquents chez les sujets âgés.^{127, 128} Il est donc possible que les voies stimulées par l’IGF-1 (ou l’insuline) contrôlent la longévité.¹²⁹ Ce mécanisme pourrait expliquer la longévité accrue induite par la restriction calorique qui s’accompagne d’une réduction des taux circulants d’IGF-1.¹³⁰

■ **Intérêt diagnostique**

Les taux circulants d’IGF-1 sont fréquemment utilisés en clinique, notamment dans l’évaluation de la sécrétion de GH. Leur dosage se heurte cependant à plusieurs problèmes.¹³¹⁻¹³³ Tout d’abord, l’IGF-1 doit être séparé de ses IGFBPs qui peuvent interférer dans le dosage. Ensuite, les valeurs obtenues doivent être interprétées en tenant compte de l’âge et du sexe du sujet. Les taux d’IGF-1 augmentent en effet de façon impressionnante avec la puberté pour ensuite diminuer lentement. Enfin, les taux circulants d’IGF-1 peuvent être influencés par d’autres facteurs que la sécrétion de GH¹³⁴, notamment l’état nutritionnel.

■ **Élévation des taux circulants d’IGF-1**

Comme la GH est le principal stimulus de la production d’IGF-1 par le foie, il n’est guère étonnant que les taux d’IGF-1 soient élevés en cas d’excès de GH, en particulier suite à une hypersécrétion de GH par un adénome hypophysaire. En effet, les taux circulants d’IGF-1 constituent le meilleur test pour le diagnostic de l’acromégalie.¹³⁵ Contrairement aux concentrations de GH, les taux d’IGF-1 sont stables au fil du nycthémère et ne varient donc pas en réponse à la prise des repas, l’exercice et le sommeil. Ils reflètent dès lors la sécrétion intégrée de GH au cours des 24 dernières heures. Les taux d’IGF-1 sont élevés chez

tous les patients acromégales et ce dosage est très discriminatif. Des taux élevés d’IGF-1 peuvent aussi révéler l’usage de GH à des fins de dopage. Vu son temps de demi-vie relativement long par rapport à la GH, l’IGF-1 constitue un indice plus sensible que l’utilisation de GH. Les taux d’IGF-1 reviennent malgré tout à la normale au cours des deux à trois semaines qui suivent l’arrêt du traitement hormonal.¹³⁶

■ **Réduction des taux circulants d’IGF-1**

Il n’est pas étonnant que les taux d’IGF-1 soient diminués en cas de déficience en GH. Cependant, cette diminution n’est ni constante ni spécifique.¹³⁷ En effet, les valeurs normales d’IGF-1 sont basses en début de vie et se superposent souvent à celles observées chez les sujets déficients en GH. En outre, d’autres déficiences hormonales peuvent s’accompagner de taux réduits d’IGF-1 (hypothyroïdie, diabète de type 1). Enfin, de nombreuses situations induisant un état de résistance à la GH, peuvent expliquer une diminution de la production d’IGF-1. Dans ces cas, les taux d’IGF-1 ne reflètent plus la sécrétion de GH. C’est le cas de la dénutrition et de l’inflammation.^{134, 138} L’état de résistance à la GH induit par la dénutrition est en partie médié par le FGF-21 et SIRT1.¹³⁹

L’IGF-1 a été proposé comme un marqueur biologique de dénutrition.¹⁴⁰ En effet, par rapport à l’albumine, l’IGF-1 semble intéressant, en raison de son pool corporel réduit, sa courte demi-vie, sa faible localisation extravasculaire et sa grande sensibilité à l’apport protéino-calorique. Le dosage de l’IGF-1 paraît surtout utile comme un marqueur sensible aux changements aigus de l’apport nutritionnel ou comme témoin d’une dénutrition chronique profonde (anorexie mentale).¹⁴¹ Par contre, les concentrations d’IGF-1 ne peuvent pas être utilisées comme un marqueur de l’état nutritionnel ou de la sarcopénie, dans une population générale ou hospitalière.¹⁴² Malgré l’absence d’études comparatives, l’IGF-1 ne paraît pas être un marqueur de dénutrition supérieur à la transthyrétine (ou préalbumine).¹⁴³ De façon intéressante, dans plusieurs études prospectives, des taux bas d’IGF-1 libre ont été associés à un risque accru de prédiabète et de diabète de type 2.¹⁴⁴

■ **Intérêt thérapeutique**

■ **Syndrome d’insensibilité à la GH ou de déficience primaire en IGF-1 ou syndrome de Laron**

Ce syndrome se caractérise par un retard de croissance mimant une déficience GH, mais associé à des taux élevés de GH dans la circulation.¹⁴⁵

La cause en est une résistance à l'action de la GH, secondaire à des mutations du récepteur de la GH, ou plus rarement à des mutations des molécules de la voie de transduction JAK-STAT5 responsable de la stimulation de la transcription du gène de l'IGF-1. Dans ces situations, l'administration d'IGF-1 stimule la croissance staturo-pondérale, mais la réponse est moins prononcée et moins soutenue que celle de la GH chez des patients déficients en GH.¹⁴⁶ Il s'agit de la seule indication reconnue pour l'utilisation de l'IGF-1 humaine recombinante.¹⁴⁷

■ Diabète et résistance sévère à l'insuline

Le diabète déséquilibré s'accompagne d'une réduction des taux d'IGF-1 avec élévation de la sécrétion de GH¹⁴⁸, cette dernière contribuant à une augmentation de la résistance à l'insuline.¹⁴⁹ L'administration d'IGF-1 améliore la sensibilité à l'insuline chez le sujet normal et diabétique¹⁵⁰, mais aussi en cas d'insulinorésistance sévère.¹⁵¹ Cet effet est en partie secondaire à la réduction de la sécrétion de GH. Ces observations ont mené à la réalisation de plusieurs études cliniques destinées à évaluer l'intérêt de l'administration de l'IGF-1 dans le diabète de type 1 et de type 2.¹⁵² Dans le type 1, l'IGF-1 réduit les besoins en insuline tout en maintenant un bon contrôle glycémique. Dans le type 2, le contrôle glycémique, illustré par l'HbA1c, s'améliore également sous IGF-1. Les effets secondaires observés après administration d'IGF-1 (œdème, céphalée, arthralgie) ont été réversibles à l'arrêt du traitement.^{153, 154} Bien que la GH et l'IGF-1 puissent contribuer au développement des complications chroniques du diabète, surtout vasculaires, l'impact d'un traitement avec l'IGF-1 sur le développement de l'athérosclérose reste controversé, en particulier chez le sujet diabétique.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷

■ Augmentation de la masse musculaire

L'administration d'IGF-1 chez l'homme inhibe la protéolyse en aigu et stimule la synthèse protéique en chronique.^{158, 159} L'effet anabolique de l'IGF-1 sur la masse maigre a été démontré chez des sujets rendus cataboliques par une restriction calorique¹⁶⁰, l'administration de glucocorticoïdes¹⁶¹ ou la déplétion en androgènes.¹⁶² Des études expérimentales montrent en effet que l'IGF-1 intramusculaire régule le développement de la masse musculaire.¹⁶³ Cependant, avant que l'IGF-1 ne puisse être utilisé pour traiter la sarcopénie ou les myopathies, il faudra pouvoir limiter son action au muscle squelettique, et donc optimiser sa rétention dans ce tissu et s'assurer de l'absence d'effet oncogénique à long terme.¹⁶⁴

■ Références

1. Raff MC: Size control: the regulation of cell numbers in animal development. *Cell* 1996, 86(2):173-5.
2. Sporn MB, Roberts AB: Peptide growth factors are multifunctional. *Nature* 1988, 332(6161):217-9.
3. Schlessinger J: Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000, 103(2):211-25.
4. Krause DS, Van Etten RA: Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005, 353(2):172-87.
5. Lemmon MA, Schlessinger J: Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2010, 141(7):1117-34.
6. Schlessinger J: Signal transduction. Autoinhibition control. *Science* 2003, 300(5620):750-2.
7. Yoon S, Seger R: The extracellular signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions. *Growth Factors* 2006, 24(1):21-44.
8. Pearson G, Robinson F, Beers GT, Xu BE, Karandikar M, Berman K, Cobb MH: Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr Rev* 2001, 22(2):153-83.
9. Cattaneo F, Guerra G, Parisi M, De MM, Tafuri D, Cinelli M, Ammendola R: Cell-surface receptors transactivation mediated by g protein-coupled receptors. *Int J Mol Sci* 2014, 15(11):19700-728.
10. Hsieh M, Conti M: G-protein-coupled receptor signaling and the EGF network in endocrine systems. *Trends Endocrinol Metab* 2005, 16(7):320-6.
11. Girnita L, Worrall C, Takahashi S, Seregard S, Girnita A: Something old, something new and something borrowed: emerging paradigm of insulin-like growth factor type 1 receptor (IGF-1R) signaling regulation. *Cell Mol Life Sci* 2014, 71(13):2403-27.
12. Christopoulos PF, Msaouel P, Koutsilieris M: The role of the insulin-like growth factor-1 system in breast cancer. *Mol Cancer* 2015, 14(1):43.
13. Zeng F, Harris RC: Epidermal growth factor, from gene organization to bedside. *Semin Cell Dev Biol* 2014, 28:2-11.
14. Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, Jain M, Ganti AK, Batra SK: Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2012, 16(1):15-31.
15. Carcereny E, Moran T, Capdevila L, Cros S, Vila L, de Los Llanos GM, Remon J, Rosell R: The epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer. *Transl Respir Med* 2015, 3:1.
16. Masuda H, Zhang D, Bartholomeusz C, Doihara H, Hortobagyi GN, Ueno NT: Role of epidermal growth factor receptor in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012, 136(2):331-45.
17. Cataldo VD, Gibbons DL, Perez-Soler R, Quintas-Cardama A: Treatment of non-small-cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *N Engl J Med* 2011, 364(10):947-55.

18. Cote GM, Sawyer DB, Chabner BA: ERBB2 inhibition and heart failure. *N Engl J Med* 2012, 367(22):2150-3.
19. Bottcher RT, Niehrs C: Fibroblast growth factor signaling during early vertebrate development. *Endocr Rev* 2005, 26(1):63-77.
20. Villanueva C, Jacobson-Dickman E, Xu C, Manouvrier S, Dwyer AA, Sykiotis GP, Beenken A, Liu Y, Tommiska J, Hu Y et al: Congenital hypogonadotropic hypogonadism with split hand/foot malformation: a clinical entity with a high frequency of FGFR1 mutations. *Genet Med* 2015, 17:651-9.
21. Angelin B, Larsson TE, Rudling M: Circulating fibroblast growth factors as metabolic regulators--a critical appraisal. *Cell Metab* 2012, 16(6):693-705.
22. Fang S, Suh JM, Reilly SM, Yu E, Osborn O, Lackey D, Yoshihara E, Perino A, Jacinto S, Lukasheva Y et al: Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med* 2015, 21(2):159-65.
23. Gadaleta RM, Moschetta A: Metabolic Messengers: fibroblast growth factor 15/19. *Nat Metab* 2019, 1(6):588-94.
24. Kir S, Beddow SA, Samuel VT, Miller P, Previs SF, Suino-Powell K, Xu HE, Shulman GI, Klierwer SA, Mangelsdorf DJ: FGF19 as a postprandial, insulin-independent activator of hepatic protein and glycogen synthesis. *Science* 2011, 331(6024):1621-4.
25. Ryan PM, Hayward NE, Sless RT, Garwood P, Rahmani J: Effect of bariatric surgery on circulating FGF-19: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 2020, 21(8).
26. Nemati R, Lu J, Dokpuang D, Booth M, Plank LD, Murphy R: Increased Bile Acids and FGF19 After Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass Correlate with Improvement in Type 2 Diabetes in a Randomized Trial. *Obesity surgery* 2018, 28(9):2672-86.
27. Mulla CM, Goldfine AB, Dreyfuss JM, Houten S, Pan H, Poher DM, Wewer Albrechtsen NJ, Svane MS, Schmidt JB, Holst JJ et al: Plasma FGF-19 Levels are Increased in Patients with Post-Bariatric Hypoglycemia. *Obesity surgery* 2019, 29(7):2092-9.
28. Benoit B, Meugnier E, Castelli M, Chanon S, Vieille-Marchiset A, Durand C, Bendridi N, Pesenti S, Monternier PA, Durieux AC et al: Fibroblast growth factor 19 regulates skeletal muscle mass and ameliorates muscle wasting in mice. *Nat Med* 2017, 23:990-6.
29. Laeger T, Henagan TM, Albarado DC, Redman LM, Bray GA, Noland RC, Munzberg H, Hutson SM, Gettys TW, Schwartz MW et al: FGF21 is an endocrine signal of protein restriction. *J Clin Invest* 2014, 124(9):3913-22.
30. Flippo KH, Potthoff MJ: Metabolic Messengers: FGF21. *Nat Metab* 2021, 3(3):309-17.

31. Reitman ML: FGF21: a missing link in the biology of fasting. *Cell Metab* 2007, 5(6):405-7.
32. Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, Sandusky GE, Hammond LJ, Moyers JS, Owens RA et al: FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 2005, 115(6):1627-35.
33. Song P, Zechner C, Hernandez G, Canovas J, Xie Y, Sondhi V, Wagner M, Stadlbauer V, Horvath A, Leber B et al: The Hormone FGF21 Stimulates Water Drinking in Response to Ketogenic Diet and Alcohol. *Cell Metab* 2018, 27(6):1338-1347 e1334.
34. Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL, Kharitononkov A, Bumol T, Schilske HK, Moller DE: The effects of LY2405319, an FGF21 analog, in obese human subjects with type 2 diabetes. *Cell Metab* 2013, 18(3):333-40.
35. Romanello V, Sandri M: Implications of mitochondrial fusion and fission in skeletal muscle mass and health. *Semin Cell Dev Biol* 2022, 12.
36. Oost LJ, Kustermann M, Armani A, Blaauw B, Romanello V: Fibroblast growth factor 21 controls mitophagy and muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019.
37. Bhattacharyya N, Chong WH, Gafni RI, Collins MT: Fibroblast growth factor 23: state of the field and future directions. *Trends Endocrinol Metab* 2012, 23(12):610-8.
38. Olauson H, Larsson TE: FGF23 and Klotho in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013, 22(4):397-404.
39. Biscetti F, Straface G, Pitocco D, Angelini F, Tinelli G, Landolfi R, Flex A: FGF23 serum level in type 2 diabetic italian subjects with PAD and critical limb ischemia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2016, 20:4048-54.
40. Bergwitz C, Juppner H: FGF23 and syndromes of abnormal renal phosphate handling. *Adv Exp Med Biol* 2012, 728:41-64.
41. Ten DP, Hill CS: New insights into TGF-beta-Smad signalling. *Trends Biochem Sci* 2004, 29(5):265-73.
42. Massague J: TGF-beta signaling in development and disease. *FEBS Lett* 2012, 586(14):1833.
43. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ: Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature* 1997, 387(6628):83-90.
44. Grobet L, Pirottin D, Farnir F, Poncelet D, Royo LJ, Brouwers B, Christians E, Desmecht D, Coignoul F, Kahn R et al: Modulating skeletal muscle mass by postnatal, muscle-specific inactivation of the myostatin gene. *Genesis* 2003, 35(4):227-38.
45. Grobet L, Martin LJ, Poncelet D, Pirottin D, Brouwers B, Riquet J, Schoeberlein A, Dunner S, Menissier F, Massabanda J et al: A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscling phenotype in cattle [see comments]. *Nat Genet* 1997, 17(1):71-4.

46. McCroskery S, Thomas M, Maxwell L, Sharma M, Kambadur R: Myostatin negatively regulates satellite cell activation and self-renewal. *J Cell Biol* 2003, 162(6):1135-47.

47. McFarlane C, Plummer E, Thomas M, Hennebry A, Ashby M, Ling N, Smith H, Sharma M, Kambadur R: Myostatin induces cachexia by activating the ubiquitin proteolytic system through an NF-kappaB-independent, FoxO1-dependent mechanism. *J Cell Physiol* 2006, 209(2):501-14.

48. Welle S, Bhatt K, Pinkert CA: Myofibrillar protein synthesis in myostatin-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006, 290(3):E409-E415.

49. Zimmers TA, Davies MV, Koniaris LG, Haynes P, Esquela AF, Tomkinson KN, McPherron AC, Wolfman NM, Lee SJ: Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. *Science* 2002, 296(5572):1486-8.

50. Gilson H, Schakman O, Combaret L, Lause P, Grobet L, Attaix D, Ketelslegers JM, Thissen JP: Myostatin gene deletion prevents glucocorticoid-induced muscle atrophy. *Endocrinology* 2007, 148(1):452-60.

51. Hayot M, Rodriguez J, Vernus B, Carnac G, Jean E, Allen D, Goret L, Obert P, Candau R, Bonniieu A: Myostatin up-regulation is associated with the skeletal muscle response to hypoxic stimuli. *Mol Cell Endocrinol* 2011, 332(1-2):38-47.

52. Gallot YS, Durieux AC, Castells J, Desgeorges MM, Vernus B, Plantureux L, Remond D, Jahnke VE, Lefai E, Dardevet D et al: Myostatin gene inactivation prevents skeletal muscle wasting cancer. *Cancer Res* 2014, 15:7344-56.

53. Loumaye A, de Barsy M, Nachit M, Lause P, Frateur L, van Maanen A, Trefois P, Gruson D, Thissen JP: Role of Activin A and myostatin in human cancer cachexia. *J Clin Endocrinol Metab* 2015, 100(5):2030-8.

54. McPherron AC, Lee SJ: Suppression of body fat accumulation in myostatin-deficient mice. *Journal of Clinical Investigation* 2002, 109(5):595-601.

55. Reisz-Porszasz S, Bhasin S, Artaza JN, Shen R, Sinha-Hikim I, Hogue A, Fielder TJ, Gonzalez-Cadavid NF: Lower skeletal muscle mass in male transgenic mice with muscle-specific overexpression of myostatin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003, 285(4):E876-E888.

56. Lee SJ: Quadrupling muscle mass in mice by targeting TGF-beta signaling pathways. *PLoS ONE* 2007, 2(8):e789.

57. Gilson H, Schakman O, Kalista S, Lause P, Tsuchida K, Thissen JP: Follistatin induces muscle hypertrophy through satellite cell proliferation and inhibition of both myostatin and activin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009, 297(1):E157-E164.

58. Zhou X, Wang JL, Lu J, Song Y, Kwak KS, Jiao Q, Rosenfeld R, Chen Q, Boone T, Simonet WS et al. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell* 2010, 142(4):531-43.

59. Lee SJ: Targeting the myostatin signaling pathway to treat muscle loss and metabolic dysfunction. *J Clin Invest* 2021, 131(9).

60. Wagner KR: The elusive promise of myostatin inhibition for muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol* 2020, 33:621-8.

61. McPherron AC, Huynh TV, Lee SJ: Redundancy of myostatin and growth/differentiation factor 11 function. *BMC Dev Biol* 2009, 9:24.

62. Loffredo FS, Steinhäuser ML, Jay SM, Gannon J, Pancoast JR, Yalamanchi P, Sinha M, Dall'Osso C, Khong D, Shadrach JL et al: Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell* 2013, 153(4):828-39.

63. Katsimpardi L, Litterman NK, Schein PA, Miller CM, Loffredo FS, Wojtkiewicz GR, Chen JW, Lee RT, Wagers AJ, Rubin LL: Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors. *Science* 2014, 344(6184):630-4.

64. Sinha M, Jang YC, Oh J, Khong D, Wu EY, Manohar R, Miller C, Regalado SG, Loffredo FS, Pancoast JR et al: Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. *Science* 2014, 344(6184):649-52.

65. Egerman MA, Cadena SM, Gilbert JA, Meyer A, Nelson HN, Swalley SE, Mallozzi C, Jacobi C, Jennings LL, Clay I et al: GDF11 Increases with Age and Inhibits Skeletal Muscle Regeneration. *Cell Metab* 2015, 22:164-74.

66. Lee SJ, Lehar A, Rydzik R, Youngstrom DW, Bhasin S, Liu Y, Germain-Lee EL: Functional replacement of myostatin with GDF-11 in the germline of mice. *Skelet Muscle* 2022, 12(1):7.

67. Paralkar VM, Vail AL, Grasser WA, Brown TA, Xu H, Vukicevic S, Ke HZ, Qi H, Owen TA, Thompson DD: Cloning and characterization of a novel member of the transforming growth factor-beta/bone morphogenetic protein family. *J Biol Chem* 1998, 273(22):13760-7.

68. Welsh JB, Sapinoso LM, Kern SG, Brown DA, Liu T, Bauskin AR, Ward RL, Hawkins NJ, Quinn DI, Russell PJ et al: Large-scale delineation of secreted protein biomarkers overexpressed in cancer tissue and serum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, 100(6):3410-5.

69. Roth P, Junker M, Tritschler I, Mittelbronn M, Dombrowski Y, Breit SN, Tabatabai G, Wick W, Weller M, Wischhusen J: GDF-15 contributes to proliferation and immune escape of malignant gliomas. *Clin Cancer Res* 2010, 16(15):3851-9.

70. Li PX, Wong J, Ayed A, Ngo D, Brade AM, Arrowsmith C, Austin RC, Klamut HJ: Placental transforming growth factor-beta is a downstream mediator of the growth arrest and apoptotic response of tumor cells to DNA damage and p53 overexpression. *J Biol Chem* 2000, 275(26):20127-35.

71. Baek SJ, Kim KS, Nixon JB, Wilson LC, Eling TE: Cyclooxygenase inhibitors regulate the expression of a TGF-beta superfamily member that has proapoptotic and antitumorigenic activities. *Mol Pharmacol* 2001, 59(4):901-8.

72. Corre J, Hebraud B, Bourin P: Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? *Stem Cells Transl Med* 2013, 2(12):946-52.

73. Breit SN, Brown DA, Tsai VW: The GDF15-GFRAL Pathway in Health and Metabolic Disease: Friend or Foe? *Annu Rev Physiol* 2021, 83:127-151.

74. Tsai VW, Macia L, Johnen H, Kuffner T, Manadhar R, Jorgensen SB, Lee-Ng KK, Zhang HP, Wu L, Marquis CP et al: TGF-b Superfamily Cytokine MIC-1/GDF15 Is a Physiological Appetite and Body Weight Regulator. *PLoS ONE* 2013, 8(2):e55174.

75. Tsai VWW, Husaini Y, Sainsbury A, Brown DA, Breit SN: The MIC-1/GDF15-GFRAL Pathway in Energy Homeostasis: Implications for Obesity, Cachexia, and Other Associated Diseases. *Cell Metab* 2018, 28(3):353-68.

76. Hale C, Veniant MM: Growth differentiation factor 15 as a potential therapeutic for treating obesity. *Molecular metabolism* 2020:101117.

77. Braunwald E: Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2022, 386(21):2024-34.

78. Coll AP, Chen M, Taskar P, Rimmington D, Patel S, Tadross JA, Cimino I, Yang M, Welsh P, Virtue S et al: GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature* 2020, 578(7795):444-8.

79. Omar M, Jensen J, Kistorp C, Hojlund K, Videbaek L, Tuxen C, Larsen JH, Andersen CF, Gustafsson F, Kober L et al: The effect of empagliflozin on growth differentiation factor 15 in patients with heart failure: a randomized controlled trial (Empire HF Biomarker). *Cardiovascular diabetology* 2022, 21(1):34.

80. Kleinert M, Bojsen-Moller KN, Jorgensen NB, Svane MS, Martinussen C, Kiens B, Wojtaszewski JFP, Madsbad S, Richter EA, Clemmensen C: Effect of bariatric surgery on plasma GDF15 in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019, 316(4):E615-E621.

81. Shi Q, Wang Y, Hao Q, Vandvik PO, Guyatt G, Li J, Chen Z, Xu S, Shen Y, Ge L et al: Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet* 2022, 399(10321):259-69.

82. Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, Del Prato S, Matthews DR, Tsapas A, Bekiari E: Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2022.

83. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM: Calciphylaxis. *N Engl J Med* 2018, 378(18):1704-14.

84. Ho QT, Kuo CJ: Vascular endothelial growth factor: biology and therapeutic applications. *Int J Biochem Cell Biol* 2007, 39(7-8):1349-57.

85. Smith GA, Fearnley GW, Harrison MA, Tomlinson DC, Wheatcroft SB, Ponnambalam S: Vascular endothelial growth factors: multitasking functionality in metabolism, health and disease. *J Inherit Metab Dis* 2015, 38:753-63.

86. Welti J, Loges S, Dimmeler S, Carmeliet P: Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. *J Clin Invest* 2013, 123(8):3190-200.

87. Escudier B: Anti-VEGF therapy for renal cell carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007, 5(7):530-1.

88. Kim LA, D'Amore PA: A brief history of anti-VEGF for the treatment of ocular angiogenesis. *Am J Pathol* 2012, 181(2):376-9.

89. Martinez-Zapata MJ, Marti-Carvajal AJ, Sola I, Pijoan JI, Buil-Calvo JA, Cordero JA, Evans JR: Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 11:CD008721.

90. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS: Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 8:CD005139.

91. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Evans JR: Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, 10:CD007419.

92. Philippou A, Maridaki M, Pneumaticsos S, Koutsilieris M: The complexity of the IGF1 gene splicing, posttranslational modification and bioactivity. *Mol Med* 2014, 20:202-14.

93. Davey HW, Xie T, McLachlan MJ, Wilkins RJ, Waxman DJ, Grattan DR: Stat5b is required for gh-induced liver IGF-1 gene expression. *Endocrinology* 2001, 142(9):3836-41.

94. Fornaro M, Hinken AC, Needle S, Hu E, Trendelenburg AU, Mayer A, Rosenstiel A, Chang C, Meier V, Billin AN et al: Mechano-growth factor peptide, the COOH terminus of unprocessed insulin-like growth factor 1, has no apparent effect on myoblasts or primary muscle stem cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014, 306(2):E150-E156.

95. De Meyts P, Whittaker J: Structural biology of insulin and IGF1 receptors: implications for drug design. *Nat Rev Drug Discov* 2002, 1(10):769-83.

96. Versteyhe S, Klaproth B, Borup R, Palsgaard J, Jensen M, Gray SG, De MP: IGF-1, IGF-2, and Insulin Stimulate Different Gene Expression Responses through Binding to the IGF-1 Receptor. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013, 4:98.
97. Janssen J: New Insights from IGF-IR Stimulating Activity Analyses: Pathological Considerations. *Cells* 2020, 9(4).
98. Baxter RC: IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights. *Nat Rev Cancer* 2014, 14(5):329-41.
99. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG: The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocr Rev* 1999, 20(6):761-87.
100. Jones JL, Clemmons DR: Insulin-like growth factors and their binding proteins: Biological actions. *Endocr Rev* 1995, 16:3-34.
101. Firth SM, Baxter RC: Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev* 2002, 23(6):824-54.
102. Argon Y, Bresson SE, Marzec MT, Grimberg A: Glucose-Regulated Protein 94 (GRP94): A Novel Regulator of Insulin-Like Growth Factor Production. *Cells* 2020, 9(8).
103. De Vadder F, Joly A, Leulier F: Microbial and nutritional influence on endocrine control of growth. *J Mol Endocrinol* 2021, 66(3):R67-R73.
104. Schwarzer M, Makki K, Storelli G, Machuca-Gayet I, Srutkova D, Hermanova P, Martino ME, Balmand S, Hudcovic T, Heddi A et al: Lactobacillus plantarum strain maintains growth of infant mice during chronic malnutrition. *Science* 2016, 351(6275):854-857.
105. Salmon WD, Daughaday WH: A hormonally-controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1957, 49:825-36.
106. Schoenle E, Zapf J, Humbel RE, Froesch ER: Insulin-like growth factor-I stimulates growth in hypophysectomized rats. *Nature* 1982, 296:252-3.
107. Liu JL, LeRoith D: Insulin-like growth factor I is essential for postnatal growth in response to growth hormone. *Endocrinology* 1999, 140(11):5178-84.
108. Sjögren K, Liu JL, Blad K, Skrtic S, Vidal O, Wallenius V, LeRoith D, Törnelli J, Isaksson OGP, Jansson JO et al: Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-1) is the principal source of IGF-1 in blood but is not required for postnatal body growth in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96(12):7088-92.
109. Ueki I, Ooi GT, Tremblay ML, Hurst KR, Bach LA, Boisclair YR: Inactivation of the acid labile subunit gene in mice results in mild retardation of postnatal growth despite profound disruptions in the circulating insulin-like growth factor system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, 97(12):6868-73.
110. Stratikopoulos E, Szabolcs M, Dragatsis I, Klinakis A, Efstratiadis A: The hormonal action of IGF1 in postnatal mouse growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008, 105(49):19378-83.
111. Moerth C, Schneider MR, Renner-Mueller I, Blutke A, Elmlinger MW, Erben RG, Camacho-Hubner C, Hoeflich A, Wolf E: Postnatally elevated levels of insulin-like growth factor (IGF)-II fail to rescue the dwarfism of IGF-1-deficient mice except kidney weight. *Endocrinology* 2007, 148(1):441-51.
112. Livingstone C, Borai A: Insulin-like growth factor-II: its role in metabolic and endocrine disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014, 80(6):773-81.
113. Simpson HL, Jackson NC, Shojaaee-Moradie F, Jones RH, Russell-Jones DL, Sonksen PH, Dunger DB, Umpleby AM: Insulin-like growth factor I has a direct effect on glucose and protein metabolism, but no effect on lipid metabolism in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89(1):425-32.
114. LeRoith D, Roberts CT, Jr.: The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett* 2003, 195(2):127-37.
115. Valentinis B, Baserga R: IGF-1 receptor signalling in transformation and differentiation. *Mol Pathol* 2001, 54(3):133-37.
116. Yakar S, LeRoith D, Brodt P: The role of the growth hormone/insulin-like growth factor axis in tumor growth and progression: Lessons from animal models. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005, 16(4-5):407-20.
117. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, Hennekens CH, Pollak M: Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998, 279(5350):563-6.
118. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M: Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004, 363(9418):1346-53.
119. Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE: The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev* 2000, 21(3):215-44.
120. Janssen JA, Varewijck AJ: IGF-IR Targeted Therapy: Past, Present and Future. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014, 5:224.
121. Salisbury TB, Tomblin JK: Insulin/Insulin-like growth factors in cancer: new roles for the aryl hydrocarbon receptor, tumor resistance mechanisms, and new blocking strategies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015, 6:12.
122. Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, Qureshi S, Galiveeti S, Szulc AL, Danoff A, Breen TL, Kaviani N, Shanik MH et al: Tumors, IGF-2, and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory, and the historical archive. *Endocr Rev* 2013, 34(6):798-826.
123. Frystyk J, Skjaerbaek C, Zapf J, Orskov H: Increased levels of circulating free insulin-like growth factors in patients with non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Diabetologia* 1998, 41(5):589-94.
124. Miraki-Moud F, Grossman AB, Besser M, Monson JP, Camacho-Hubner C: A rapid method for analyzing serum pro-insulin-like growth factor-II in patients with non-islet cell tumor hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(7):3819-23.
125. Fontana L, Partridge L, Longo VD: Extending healthy life span--from yeast to humans. *Science* 2010, 328(5976):321-6.
126. Barbieri M, Bonafe M, Franceschi C, Paolisso G: Insulin/IGF-1-signaling pathway: an evolutionarily conserved mechanism of longevity from yeast to humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003, 285(5):E1064-E1071.
127. Suh Y, Atzmon G, Cho MO, Hwang D, Liu B, Leahy DJ, Barzilai N, Cohen P: Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008, 105(9):3438-42.
128. Milman S, Atzmon G, Huffman DM, Wan J, Crandall JP, Cohen P, Barzilai N: Low insulin-like growth factor-1 level predicts survival in humans with exceptional longevity. *Aging Cell* 2014, 13(4):769-71.
129. Junnila RK, List EO, Berryman DE, Murrey JW, Kopchick JJ: The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. *Nat Rev Endocrinol* 2013, 9(6):366-76.
130. Levine ME, Suarez JA, Brandhorst S, Balasubramanian P, Cheng CW, Madia F, Fontana L, Mirisola MG, Guevara-Aguirre J, Wan J et al: Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab* 2014, 19(3):407-17.
131. Bystrom C, Sheng S, Zhang K, Caulfield M, Clarke NJ, Reitz R: Clinical utility of insulin-like growth factor 1 and 2; determination by high resolution mass spectrometry. *PLoS ONE* 2012, 7(9):e43457.
132. Hjortebjerg R, Frystyk J: Determination of IGFs and their binding proteins. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013, 27(6):771-81.
133. Junnila RK, Strasburger CJ, Bidlingmaier M: Pitfalls of insulin-like growth factor-i and growth hormone assays. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015, 44(1):27-34.
134. Bancos I, Algeciras-Schimmich A, Grebe SK, Donato LJ, Nippoldt TB, Erickson D: Evaluation of Variables Influencing the Measurement of Insulin-like Growth Factor-1. *Endocr Pract* 2014, 20(5):421-6.
135. Clemmons DR: Quantitative measurement of IGF-1 and its use in diagnosing and monitoring treatment of disorders of growth hormone secretion. *Endocr Dev* 2005, 9:55-65.
136. Rigamonti AE, Cella SG, Marazzi N, Di Luigi L, Sartorio A, Muller EE: Growth hormone abuse: methods of detection. *Trends Endocrinol Metab* 2005, 16(4):160-6.
137. Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KKY: Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994, 343:1064-8.
138. Thissen JP, Underwood LE, Ketelslegers JM: Regulation of insulin-like growth factor-I in starvation and injury. *Nutr Rev* 1999, 57(6):167-76.
139. Fazeli PK, Klibanski A: Determinants of GH resistance in malnutrition. *J Endocrinol* 2014, 220(3):R57-65.
140. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE: Nutritional regulation of the Insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 1994, 15:80-101.
141. Caregaro L, Favaro A, Santonastaso P, Alberino F, Di Pascoli L, Nardi M, Favaro S, Gatta A: Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a nutritional marker in patients with eating disorders. *Clin Nutr* 2001, 20(3):251-7.
142. Harris TB, Kiel D, Roubenoff R, Langlois J, Hannan M, Havlik R, Wilson P: Association of insulin-like growth factor-I with body composition, weight history, and past health behaviors in the very old: The framingham heart study. *J Am Geriatr Soc* 1997, 45(2):133-9.
143. Livingstone C: Insulin-like growth factor-I (IGF-1) and clinical nutrition. *Clin Sci (Lond)* 2013, 125(6):265-80.
144. Rajpathak SN, He M, Sun Q, Kaplan RC, Muzumdar R, Rohan TE, Gunter MJ, Pollak M, Kim M, Pessin JE et al: Insulin-like growth factor axis and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2012, 61(9):2248-54.
145. Laron Z: Laron syndrome (primary growth hormone resistance or insensitivity): the personal experience 1958-2003. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89(3):1031-44.
146. Backeljauw PF, Underwood LE: Prolonged treatment with recombinant insulin-like growth factor-I in children with growth hormone insensitivity syndrome--a clinical research center study. GHIS Collaborative Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81(9):3312-7.
147. Savage MO: Phenotypes, investigation and treatment of primary IGF-1 deficiency. *Endocr Dev* 2013, 24:138-49.
148. Carroll PV, Umpleby M, Ward GS, Imuere S, Alexander E, Dunger D, Sonksen PH, Russell-Jones DL: rhIGF-I administration reduces insulin requirements, decreases growth hormone secretion, and improves the lipid profile in adults with IDDM. *Diabetes* 1997, 46(9):1453-8.

149. Yakar S, Setser J, Zhao H, Stannard B, Haluzik M, Glatt V, Bouxsein ML, Kopchick JJ, LeRoith D: Inhibition of growth hormone action improves insulin sensitivity in liver IGF-1-deficient mice. J Clin Invest 2004, 113(1):96-105.

150. Cusi K, DeFronzo R: Recombinant human insulin-like growth factor I treatment for 1 week improves metabolic control in type 2 diabetes by ameliorating hepatic and muscle insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2000, 85(9):3077-84.

151. Quin JD, Fisher BM, Paterson KR, Inoue A, Beastall GH, MacCuish AC: Acute response to recombinant insulin-like growth factor I in a patient with Mendenhall's syndrome. N Engl J Med 1990, 323(20):1425-6.

152. Ranke MB: Insulin-like growth factor-I treatment of growth disorders, diabetes mellitus and insulin resistance. Trends Endocrinol Metab 2005, 16(4):190-7.

153. Jabri N, Schalch DS, Schwartz SL, Fischer JS, Kipnes MS, Radnik BJ, Turman NJ, Marcisin VS, Guler HP: Adverse effects of recombinant human insulin-like growth factor I in obese insulin-resistant type II diabetic patients. Diabetes 1994, 43(3):369-74.

154. Clemmons DR: Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am 2012, 41(2):425-43.

155. Schrijvers BF, De Vriese AS, Flyvbjerg A: From hyperglycemia to diabetic kidney disease: the role of metabolic, hemodynamic, intracellular factors and growth factors/cytokines. Endocr Rev 2004, 25(6):971-1010.

156. Clemmons D, Maile L, Xi G, Shen X, Radhakrishnan Y: Igf-I signaling in response to hyperglycemia and the development of diabetic complications. Curr Diabetes Rev 2011, 7(4):235-45.

157. Higashi Y, Quevedo HC, Tiwari S, Sukhanov S, Shai SY, Anwar A, Delafontaine P: Interaction between insulin-like growth factor-1 and atherosclerosis and vascular aging. Front Horm Res 2014, 43:107-24.

158. Fryburg DA, Jahn LA, Hill SA, Oliveras DM, Barrett EJ: Insulin and insulin-like growth factor-I enhance human skeletal muscle protein anabolism during hyperaminoacidemia by different mechanisms. J Clin Invest 1995, 96(4):1722-9.

159. Clemmons DR: Role of IGF-1 in skeletal muscle mass maintenance. Trends Endocrinol Metab 2009, 20(7):349-56.

160. Clemmons DR, Smith-Banks A, Underwood LE: Reversal of diet-induced catabolism by infusion of recombinant insulin-like growth factor-I in humans. J Clin Endocrinol Metab 1992, 75(1):234-8.

161. Mauras N, Beaufrere B: Recombinant human IGF-1 enhances whole body protein anabolism and significantly diminishes the protein catabolic effect of

prednisone in humans without a diabetogenic effect. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1995, 80:869-74.

162. Hayes VY, Urban RJ, Jiang J, Marcell TJ, Helgeson K, Mauras N: Recombinant human growth hormone and recombinant human insulin-like growth factor I diminish the catabolic effects of hypogonadism in man: Metabolic and molecular effects. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001, 86(5):2211-9.

163. Schakman O, Gilson H, de C, V, Lause P, Verniers J, Havaux X, Ketelslegers JM, Thissen JP: Insulin-like growth factor-I gene transfer by electroporation prevents skeletal muscle atrophy in glucocorticoid-treated rats. Endocrinology 2005, 146(4):1789-1797.

164. Philippou A, Barton ER: Optimizing IGF-1 for skeletal muscle therapeutics. Growth Horm IGF Res 2014.

Contrôle métabolisme intermédiaire par système nerveux central et périphérique

Nom de l'expert

L'essentiel de la question

- Les bullets points, ce sont des petits ronds que tu mets devant le premier mot quand tu énumères
- Les bullets points
- Les bullets points
- Les bullets points
- Les bullets points
- Les bullets points
- Les bullets points
- Les bullets points
- Les bullets points
- Les bullets points
- Les bullets points

INTRODUCTION

cullabo. Ut eum ist lacepudit

■ Sous-titre

qui cuptassumqui abo. Uga. Itate ea sitibus deratur ibustis et repererum is doloruntur minis aliquod itatur si sitio bere num fuga. Nam fugia entem quae vit voloreped que et ea vel explabor ressunducim qui repreaeptat.

Nimagnatus dis voloreprati nobisint etur, etur as acearci enihill essecae eicatur aborehenimo beri dignis quodio con consequi dolor repe por se commod que voluptas sim etus eosapiendi ania ex enti derovid estiaspis re prenimpora impor rempore voluptati to duntur si dolupta conet ex expel in culparum fugia dolupta tatecusam volupti onsequam expelluptiam nem ipsaes sum into eos reium as cus molum fugit facia est labore parcipsam sande nate rendanda cum harciis eatiur alistia ius dionseque quasita tquatur se consend ucimini hillatate eum fugitent, corunt ma si