

---

## **Effets rénaux de l'hormone de croissance : physiopathologie de la rétention hydro-sodée dans l'acromégalie**

### **Résumé**

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux mécanismes pathogéniques de la rétention hydro-sodée observée dans l'acromégalie, en étudiant les effets rénaux de l'hormone de croissance (GH) et son impact sur l'homéostasie du sodium. Les explorations fonctionnelles rénales des rats acromégales GC montrent que l'hypersécrétion de GH stimule *in vivo* la réabsorption de Na<sup>+</sup> dans le canal collecteur cortical associée à la maturation protéolytique du canal épithélial à sodium (ENaC). Les études *in vitro* sur les cellules tubulaires rénales KC3AC1, dissociant l'action propre de la GH de celle de l'IGF-1, démontrent que la GH stimule directement le transport transépithélial de Na<sup>+</sup>, en partie en activant la transcription de la sous-unité  $\alpha$ ENaC via la signalisation JAK2/STAT5. L'investigation clinique de patients acromégales cherche à valider l'activation inappropriée d'ENaC, ouvrant sur de nouvelles stratégies thérapeutiques des déséquilibres hydroélectrolytiques de l'excès chronique de GH.

Mots clés : hormone de croissance, acromégalie, rétention hydro-sodée, transport rénal de sodium, canal épithélial à sodium.

---

## **Renal effects of growth hormone: pathophysiology of sodium and water retention in acromegaly**

### **Abstract**

In this work, we investigated the pathogenic mechanisms of hydroelectrolytic retention observed in acromegaly, by studying renal effects of growth hormone (GH) and its impact on sodium balance. Renal functional investigations in acromegalic GC rats show that GH hypersecretion stimulates *in vivo* Na<sup>+</sup> reabsorption in the cortical collecting ducts associated with the proteolytic maturation of the epithelial sodium channel (ENaC). *In vitro* studies performed in renal tubular KC3AC1 cells, allowing dissociation between specific GH actions from those mediated by IGF-1, demonstrate that GH directly stimulates transepithelial Na<sup>+</sup> transport in part by activation of  $\alpha$ ENaC subunit transcription through functional GH receptors/JAK2/STAT5 signaling. Clinical investigation in acromegalic patients should validate inappropriate ENaC activation, opening new therapeutic strategies for sodium and water retention associated with chronic GH excess.

Key words: growth hormone, acromegaly, sodium and water retention, renal sodium transport, epithelial sodium channel.

---

### **Intitulé et adresse du laboratoire où la thèse a été réalisée :**

#### **Inserm U693 :**

Récepteurs Stéroïdiens, Physiopathologie Endocrinienne et Métabolique.

Faculté de Médecine Paris-Sud, 63 rue Gabriel Péri, 94276 Le Kremlin-Bicêtre.

Directeur : Dr Marc LOMBÈS