# Interactions entre la fonction somatotrope et l'activité musculaire

C Peyreigne, JF Brun\*, JF Monnier, M Abecassis, C Fédou, E Raynaud, A Orsetti

Service d'exploration physiologique des hormones et des métabolismes, hôpital Lapeyronie, 371, avenue du Doyen-Giraud, 34295 Montpellier cedex, France

(Reçu le 6 septembre 1996 ; accepté le 14 décembre 1996)

Résumé – La réponse sécrétoire de l'hormone de croissance (GH) à l'exercice dépend des caractéristiques de cet exercice (charge de travail, durée, anaérobiose ou hyperlactatémie, charge thermique). Le déterminisme neuroendocrinien de cette sécrétion semble plus une baisse de la somatostatine qu'une augmentation du GRF. L'exercice modulerait ainsi le tonus somatostatinergique par plusieurs influences inhibitrices: catécholamines, sérotonine, dopamine, acétylcholine. L'entraînement amplifie la pulsatilité de repos de la sécrétion somatotrope, et amplifie également la réponse de GH à l'exercice, malgré une littérature un peu ancienne qui suggérait l'inverse. Les opiacés endogènes amplifient la réponse de GH à l'exercice chez l'athlète entraîné. C'est plutôt la surcharge d'activité et le surentraînement qui déprimeraient cette réponse. Le rôle physiologique de la réponse de GH à l'exercice pourrait résider dans un effet lipolytique direct, une activation de la néoglucogenèse, la préparation métabolique de l'organisme à un exercice ultérieur (croissance et synthèses protéiques du muscle squelettique). Les travaux récents sur le déficit en GH chez l'adulte et sa correction par traitement substitutif confirment bien que la GH est une hormone ergogénique, par ses actions sur la force musculaire et la performance myocardique et les compartiments hydriques (notamment la thermolyse par sudation) et, peut-être aussi, par des effets neuroendocriniens au niveau du système nerveux central. L'effet anabolisant d'une activité physique régulière dépend aussi de mécanismes de régulation périphérique de l'IGF-1, notamment par ses protéines porteuses. IGF-1 et IGF-BP3 sont des marqueurs de l'anabolisme général chez le sportif, corrélés à des mesures ergométriques. L'IGF-BP3 semble se réduire dans les états de surentraînement. Dans ce contexte, l'exploration de la fonction somatotrope chez des sportifs (et notamment des enfants) soumis à un entraînement intensif pourrait devenir un outil intéressant pour le médecin du sport, lorsque ces éléments se seront mieux précisés et auront permis de définir une séméiologie utilisable.

hormone somatotrope (GH) / exercice / opioïdes endogènes / entraînement / surentraînement / IGF-1 / IGF-BP1 / IGF-BP3 / sudation

<sup>\*</sup>Correspondance et tirés à part : JF Brun, même adresse.

Summary - Growth hormone somatomedins and muscular activity. Exercise-induced increase in plasma growth hormone (GH) depends on various exercise characteristics (ie, work load, exercise duration, anaerobiosis, blood lactate, hyperthermia). The neuroendocrine pathways attributable to this response involve rather a decrease in hypothalamic somatostatin than an increase in GRF. The inhibitory somatostatinergic tone is regulated by several inhibitory mechanisms: catecholamines, serotonin, dopamine, acetylcholine. Endogenous opiates, which stimulate growth releasing factor (GRF), are not involved in GH response in sedentary subjects while they increase after training in athletes. Training increases GH pulsatile release both at rest and in response to exercise. However, previous literature reported a decrease in GH responsiveness to exercise after training. We postulate that this discrepancy is explained by excessive training protocols, since preliminary data suggest that overtraining reduces exercise-induced GH response. The physiological meaning of exercise-induced GH release is poorly known. It was classically assumed to stimulate both lipolysis and gluconeogenesis and to induce during recovery some structural and metabolic alteration in muscles that may adapt it for further exercise. Current studies on GH deficiency in adults support the concept of GH being a strong ergogenic hormone, since it improves muscular strength and myocardial performance, induces shifts among body fluid stores (improving thus thermolysis by sweating, ie, a potentially important factor for exercise tolerance). It seems also to exert some neuroendocrine effects on the central nervous system. Anabolic effects of muscular activity result also from more peripheral mechanisms inducing alteration in IGF-1 circulating levels. Recently IGF-binding proteins have received much attention. IGF-1 and IGF-BP3 are markers of overall anabolism in sportsmen and are correlated to ergometric measurements of fitness. IGF-BP3 appears to be reduced in overtraining states. Therefore, assessment of the GH-IGF-1 axis in sportsmen (mostly children) when submitted to a strenuous training program is likely to become a useful tool in sports medicine after this picture has been further clarified.

growth hormone / exercise / opiates / training / overtraining / IGF-1 / IGF-BP1 / IGF-BP3 / sweating

## L'AXE SOMATOTROPE

La fonction somatotrope est sous la dépendance de l'hormone de croissance ou somathormone (growth hormone ou GH) sécrétée par l'hypophyse antérieure sous contrôle neuroendocrinien [33]. Certains effets de ce système sont directement liés à l'action périphérique de la GH et d'autres s'exercent par l'intermédiaire de facteurs de croissance appelés somatomédines, dont le principal est la somatomédine C ou insulin-like growth factor 1 (IGF-1). Schématiquement, les effets propres à la GH correspondent surtout la libération de glucose et d'acides gras libres dans le sang [90], les effets anabolisants étant préférentiellement médiés par l'IGF-1 [60]. Il faut cependant se garder d'une schématisation excessive et rappeler que la GH a des effets anabolisants propres, et notamment une action directe sur la différenciation des cellules-souches du cartilage de croissance. Ce système déjà complexe est en outre finement régulé par les protéines porteuses des somatomédines (insulin-like growth factor binding proteins ou IGFBPs). Ces IGFBPs modulent l'action biologique de ces facteurs de croissance en modifiant l'équilibre entre formes libres et formes liées et en régulant le transfert des somatomédines du sang aux tissus. Les IGFBPs ont en outre des actions spécifiques de type hormonal.

L'exercice est un stimulus puissant de la sécrétion de GH [43, 111] et il semble logique, vu la puissance des actions biologiques du système GH-IGF-1, de supposer que cet axe joue un rôle important lors de l'exercice musculaire. Ce rôle n'est toutefois pas clairement établi, et plusieurs questions restent en suspens.

# MÉCANISME PHYSIOLOGIQUE DE LA SÉCRÉTION DE GH À L'EXERCICE

La GH circule liée à des protéines porteuses ou GHBPs qu'elle régule et dont la principale est un domaine extramembranaire clivé du récepteur de GH [80]. Les taux de GHBP sont variables en fonction de l'âge, du sexe, du statut nutritionnel du sujet et des taux de GH eux-mêmes. En revanche, l'exercice ne semble pas les affecter [30] et ces GHBPs n'expliquent donc pas l'augmentation de GH observée à l'exercice.

La sécrétion de GH au cours du nycthémère est de type pulsatile, avec six à 12 pulses spontanés par jour et des interpulses caractérisés par des valeurs basses de GH [33]. Les réponses de GH à l'exercice sont un peu des pulses surnuméraires survenant en réponse à une situation physiologique particulière.

Il est classique en physiologie de l'activité musculaire, de se méfier de « fausses » augmentations des paramètres circulants, liées aux mouvements hydriques ou à une diminution du catabolisme. Il est clair en ce qui concerne la GH que l'augmentation des concentrations plasmatiques de cette hormone, lors de l'exercice, ne s'explique pas par la seule réduction de son catabolisme [41].

Les taux sanguins de GH sont en fait une traduction décalée de sa libération par l'hypophyse. La demi-vie « élevée » de la GH implique qu'une modification du débit de sécrétion met plus de temps pour modifier la concentration plasmatique. Au cours d'exercices durant de 15 à 40 minutes, ce délai est de 5 à 15 minutes. Si l'exercice est bref, le pic plasmatique de GH peut apparaître après l'arrêt de l'exercice. Si l'exercice est très intense, ce délai est raccourci. La réponse sécrétoire se produit cependant bien durant l'exercice et non après. À l'arrêt de l'exercice, la libération cesse de manière abrupte, ce qu'on peut visualiser avec des calculs de déconvolution prenant en compte les données rappelées ci-dessus [115].

# Hétérogénéité de la GH circulante

La GH est une hormone hétérogène sur le plan biochimique qui circule sous au moins cinq isoformes [81]. L'isoforme majoritaire (85-90 % de la GH circulante) a une masse molaire de 22 kDa. Cette forme possède toutes les propriétés physiologiques « classiques » de la GH. On trouve une forme glycosylée (27 kDa), et trois formes courtes (20 kDa, 17 kDa et 5 kDa). La 20 kDa résulte d'un épissage alternatif avec délétion interne de 15 aminoacides. Les deux autres formes courtes sont des segments de clivage de la 22 kDa. Les isoformes de la GH n'ont pas toutes les actions du polypeptide 1-191 classique. En particulier, les actions anabolisantes sont moindres pour la 20 kDa et inexistantes pour la 17 kDa et la 5 kDa. Les effets sur la glycémie et les acides gras libres circulants sont différents. La 17 kDa qui est amputée des résidus 1-43 est dix à

20 fois plus hyperglycémiante que l'hormone intacte de 22 kDa, tandis que la 5 kDa qui correspond au contraire à cette séquence 1-43 est un potentiateur de l'insuline. L'isoforme 20 kDa constitue 30 à 60 % de la GH chez le nouveau-né mais devient très minoritaire après l'âge de 3 ans. L'isoforme « diabétogène » 17 kDa de la GH se retrouve aussi en abondance dans le sang. Depuis la mise au point de dosages spécifiques, certains travaux porteraient à penser que la 17 kDa est en fait l'isoforme circulante majoritaire [81]. La concentration sanguine de GH 17 kDa s'accroît en réponse à certains stimuli (arginine, clonidine).

Il y a cependant peu de données sur les isoformes circulantes de GH sécrétées lors de l'exercice. Des travaux de Moretti [in 14] suggéraient que la GH produite à l'exercice soit moins anabolisante que la GH libérée au repos, et au contraire catabolisante, favorisant la libération de substrats (acides gras libres et glucose) nécessaires à l'exercice. Ceci pouvait laisser penser que des formes courtes type 17 kDa et 20 kDa sont proportionnellement plus abondantes dans le GH libérée à l'exercice que dans la GH sécrétée au repos, le fait que la réponse de GH à l'exercice s'accompagne d'une hyperglycémie [15] s'accordant avec cette hypothèse. En fait, Banfi et al [2] ont étudié ces isoformes au cours d'un marathon et ils ont observé que la forme prépondérante impliquée dans la réponse de GH à ce type d'exercice est la 22 kDa, les autres isoformes dont la 20 kDa étant peu affectées.

# Les caractéristiques de l'exercice ont une influence

Des exercices très divers peuvent stimuler la sécrétion de GH. En général, on a étudié des exercices dynamiques à prédominance aérobie ; les exercices résistifs (haltérophilie) ont aussi généralement un effet stimulant marqué [44, 77, 93]. Il est bien établi que la réponse de GH croît progressivement, en fonction de l'intensité de l'exercice. L'exercice doit être supérieur à une certaine intensité pour déterminer une réponse : par exemple, chez des rameurs, il faut au moins 40 W [106]. Cuneo, faisant la synthèse de 25 études, montre que le seuil de réponse se situe vers 40 % de VO<sub>2max</sub> [30]. Pour certains, on atteindrait un plateau vers 70-80 % de VO<sub>2max</sub> [37, 83], et pour d'autres l'effet stimulant s'accroîtrait jusqu'à 100 % de VO<sub>2max</sub>. Pour un même pourcentage (40 % en l'occurrence) de VO<sub>2max</sub> la réponse est plus ample en cas d'exercice des membres supérieurs que des membres inférieurs [116]. L'amplitude de la réponse sécrétoire est aussi fonction de la durée de l'exercice. Si l'exercice se prolonge, l'effet s'inverse. Ainsi, après un marathon, la GH plasmatique peut être basse. Ces observations ont amené Galbo [41] à considérer que c'est la charge totale d'exercice dynamique (intensité x durée) qui est le stimulus. Cette conclusion paraît a posteriori confirmée par la confrontation de plusieurs travaux récents, montrant qu'un exercice prolongé submaximal de 45 minutes [104] est un meilleur stimulus de la réponse de GH à l'exercice que des exercices brefs maximaux ou supramaximaux [93, 98]. Ces derniers, malgré leur intensité, aboutissent à une charge de travail totale moins importante, de telle sorte que la réponse de GH est variable selon l'âge et le sexe, contrairement à ce que l'on observe avec un exercice submaximal prolongé [18, 104].

Pour Kinderman et al [71], un déterminant essentiel de cette réponse serait le rôle stimulant de l'anaérobiose et de l'hyperlactatémie. Il est évident que les réponses somatotropes les plus marquées sont observées lors d'exercices s'accompagnant de fortes hyperlactatémies [74-76, 110]. Mais la GH est stimulée au-dessous du seuil d'apparition des lactates [30]. Hyperlactatémie et anaérobiose ne seraient en fait que des facteurs amplifiants pour l'équipe de Galbo qui fait du travail réalisé le stimulus majeur.

Un exercice très prolongé s'accompagne d'un épuisement de la réponse de GH alors même que celle-ci persisterait pour des tests pharmacologiques comme le test d'hypoglycémie à l'insuline [30].

# Mécanisme neuroendocrinien

La pulsatilité de GH est circhoraire en raison d'une rythmicité hypothalamique. Sécrétion de somatostatine et sécrétion de GRF passeraient ainsi par une série de hauts et de bas alternés activant ou inhibant successivement la libération hypophysaire de GH. À l'évidence, comme l'ont montré Devesa et al [32], la réponse de GH à ses stimuli est fortement influencée par ce rythme hypothalamosomatotrope de base. Survenant au cours de la phase ascensionnelle d'un pic spontané, la réponse amplifiera celui-ci, permettant d'atteindre des valeurs élevées. Lors de la deuxième phase en « plateau » du test, la réponse est plus modeste. Lors de la phase descendante du pulse, ainsi que de l'interpulse qui suit (caractérisé par des valeurs de base réduites de GH) la réponse est minime ou nulle. Sur une large série d'enfants de petite taille explorés à la recherche d'un déficit somatotrope et étiquetés « normaux » à l'issue des investigations, nous avons vérifié le bien-fondé de cette conception au cours d'un test submaximal de 15 minutes sur cycle ergomètre (fig 1). Il semble cependant que, chez les sujets sportifs soumis à un entraînement important, on ne retrouve plus nettement cette

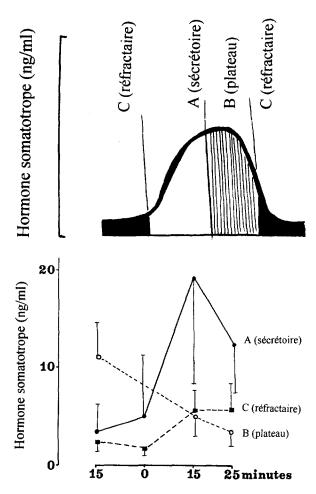


Fig 1. Application du modèle du « rythme hypothalamo-somatotrope » de Devesa [32] à la réponse somatotrope lors d'un exercice submaximal intense de 15 minutes (entre les temps 0 et 15) chez des enfants normaux de petite taille. Les temps -15 et 0 permettent de situer les conditions initiales en phase A (sécrétoire), B (plateau) ou C (réfractaire) du cycle spontané de la GH au repos. Les réponses à l'exercice sont fortement influencées par ces conditions initiales. La réponse est faible en période d'interpulse (C) et nulle lors du plateau et de la redescente du pulse spontané (B). Elle est maximale lorsque l'exercice est réalisé au démarrage du pic sécrétoire (A). Données personnelles des auteurs.

influence de la rythmicité basale hypothalamosomatotrope.

Lors de l'exercice, le mécanisme causal de la réponse en GH serait plus une baisse de la somatostatine qu'une augmentation du GRF. En effet, la réponse de GH à l'exercice est inhibée par la somatostatine et son analogue l'octréotide [20, 118]. L'effet stimulant du GRF et de l'exercice sont additifs, aboutissant à une réponse extrêmement ample qui a permis de proposer le test

couplé exercice plus GRF pour obtenir une stimulation maximale de l'hypophyse somatotrope [1].

Le tonus inhibiteur somatostatinergique est modulé par plusieurs influences inhibitrices : catécholamines, sérotonine, dopamine, acétylcholine. Leur blocage réduit ou abolit le pic de GH à l'exercice. Dans l'ensemble, on estime que les modulations neurogènes du tonus somatostatinergique lors de l'exercice s'exercent toutes par le canal commun de la modulation noradrénergique [50]. Mais il est possible que l'acéthylcholine intervienne par des projections plus directes. Le caractère psychologiquement « stressant » d'un exercice amplifie la réponse de GH [40].

Les opiacés endogènes, qui sont des stimulants de l'axe somatotrope (via le GRF) et de l'axe lactotrope, ne semblent pas impliqués dans la réponse de GH à l'exercice chez le sédentaire [57, 86, 108]. Chez l'athlète entraîné, ils amplifient la réponse somatotrope à l'activité musculaire [46, 92].

Au niveau hypothalamique, un autre stimulus est la température centrale, la montée de GH à l'exercice étant amplifiée par l'hyperthermie [12, 22, 23]. Galbo et al [40] ont observé lors d'expériences de natation prolongée à différentes températures que la GH plasmatique ne s'élevait que lorsque la température centrale s'élevait. Sur bicyclette ergométrique, on a pu décrire une corrélation entre le pic de GH et l'augmentation de la température rectale. Lors d'exercices très brefs ou très prolongés les variations de GH et de température sont en revanche dissociées.

# Modulation de cette réponse par des influences nutritionnelles et métaboliques

Ces influences sont les plus anciennement connues, avant que la régulation neuroendocrinienne ne soit mise en évidence.

### Le glucose

Le glucose a été très étudié. L'hypoglycémie est un stimulus classique de la GH, par activation d'α-récepteurs adrénergiques [85]. Une ingestion ou une infusion de glucides bloque la réponse de GH à l'exercice [49]. Si l'exercice est hypoglycémiant, la réponse s'amplifie [108], de même qu'en cas d'exercice réalisé à jeun [95]. Cependant, lors de l'exercice, la réponse de GH se produit en général parallèlement à un maintien ou une élévation de la glycémie [15, 30], ce qui indique que l'hypoglycémie n'est pas, habituellement, à l'exercice, le mécanisme causal de la réponse somatotrope. Rennie et Johnson [100] observent qu'un régime riche en glucides ne réduit que discrètement la réponse de GH à l'exercice.

#### Les lipides

L'administration orale ou parentérale de lipides 3 heures avant l'exercice bloque la réponse de GH à l'exercice [19, 51, 63], sans doute en activant la somatostatine. L'acide nicotinique, bloqueur de la lipolyse, amplifie la réponse de GH à l'exercice.

## Les protéines

Les protéines alimentaires jouent un rôle dans la réponse de GH. Un repas protidique amplifie la réponse de GH à l'exercice. En revanche, les suppléments d'aminoacides à la mode dans les milieux du body building ne modifient pas la GH et sa réponse à la GRF [78].

#### La vitamine B6

L'état des réserves de l'organisme en vitamine B6 pourrait aussi moduler la réponse de GH à l'exercice. Généralement les athlètes de sexe masculin ne sont pas déficients en vitamine B6, mais des carences ont été observées chez les sportives, notamment celles dont les apports caloriques sont réduits. La vitamine B6 pourrait atténuer la réponse de GH à l'exercice [84].

## L'apport d'O2 aux tissus

Les taux d'oxygène sanguin [112] et l'apport d'O<sub>2</sub> aux tissus ont suscité toute une série d'études. Le pic de GH à l'exercice serait proportionnel à la dette d'oxygène [117]. Celle-ci étant en fait le reflet d'une hyperlactatémie, il existe un parallélisme entre GH et lactatémie à l'exercice [110]. Gordon et al [44] ont observé chez dix sédentaires sains que la réponse de GH à un exercice explosif de type force-vitesse se réduit si l'on induit une alcalose à l'aide d'une boisson bicarbonatée (0,3 g/kg de poids de NaHCO<sub>3</sub> comparé à 0,04 g/kg de poids de NaCl). Ce travail suggère que les ions H<sup>+</sup> circulants soient un déterminant de cette réponse de GH. Toutefois, des exercices modérés affectant peu ou pas la lactatémie stimulent la GH [41].

#### Les hormones sexuelles

Les hormones sexuelles peuvent aussi modifier cette réponse. Les femmes ont une réponse de GH plus ample à l'exercice en raison, selon Galbo [41], des estrogènes. Cette différence entre sexes disparaît chez les coureurs entraînés car chez eux la réponse de GH est « optimisée » [18]. Un travail de Hansen [53] indiquait que la réponse de GH au pédalage sur ergomètre est plus élevée au milieu du cycle menstruel, aux environs de la période ovulatoire, mais plus récemment Kanaley et al [68] ont montré que la réponse de GH (comme le métabolisme glycolipidique) ne varie pas au cours du cycle.

#### Influence de l'entraînement et du surentraînement

L'entraînement amplifie la *pulsatilité de repos* de la sécrétion somatotrope, mais on retrouve là aussi un seuil. À l'issue de 1 an d'entraînement à une intensité supérieure au seuil lactate, l'amplitude et l'aire des pics journaliers sont presque doublées [120]. Si cette année d'entraînement est réalisée à une intensité inférieure au seuil lactate, bien que correspondant à la réalisation d'une distance de course hebdomadaire analogue, cette amplification ne soit plus observée [120]. Ces pics journaliers (« pulses ») permettent aux actions anabolisantes et lipolytiques de la GH de se réaliser de manière optimale.

Le rôle de l'entraînement dans la réponse à l'exercice a été plus controversé. L'entraînement amplifie les réponses de certaines hormones de contre-régulation : adrénaline, β-endophine mais semble plutôt réduire les réponses d'ACTH et de glucagon. La question est restée longtemps confuse pour la GH. On a tout d'abord rapporté à plusieurs reprises que les sujets entraînés ont une réponse somatotrope à l'exercice moins importante [57, 73]. L'entraînement ne modifie pas la réponse de GH à 30 minutes de course à 80 % de VO<sub>2max</sub> [74]. En fait, Hartley et al [54] et Bunt et al [18] trouvent au contraire que les sujets entraînés ont une réponse de GH amplifiée à l'exercice. Les observations réalisées dans notre équipe sont en faveur de ce second point de vue. Nous trouvons en effet que la réponse de GH à l'exercice de gymnastes adolescents est accrue si l'on la compare à celle de 11 témoins appariés; lorsque l'on étudie de façon longitudinale l'effet de 1 année gymnique les valeurs basales et le pic de GH à l'exercice s'amplifient [10]. Chez des volleyeurs de niveau international âgés de 16 à 20 ans, nous trouvons également des valeurs spectaculairement élevées de réponse de GH à l'exercice [97]. Globalement, la réponse de GH à un test submaximal, dans notre expérience, est de façon indiscutable amplifiée chez des sujets entraînés (fig 2). Il a même été montré que la réponse de GH à un exercice supramaximal s'amplifie encore lorsque des sujets déjà entraînés améliorent, par une intensification de leur activité sportive, leur performance préalable [106].

Les discordances entre les études concernant l'effet de l'entraînement sur la réponse de GH pourraient tenir à plusieurs facteurs de confusion, parmi lesquels l'âge et le surentraînement.

Le rôle de l'âge peut être proposé au vu de travaux qui montrent que l'effet amplifiant de l'entraînement sur la réponse de GH ne se retrouve plus chez les sujets âgés de plus de 55 ans [93, 98]. Cependant, ces différences de réponse liées à l'âge correspondent à des exercices brefs, maximaux ou supramaximaux. Elles ne

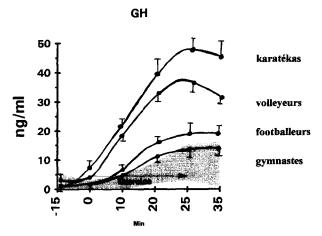


Fig 2. Réponse somatotrope lors d'un exercice submaximal intense de 25 minutes (entre les temps 0 et 25, avec palier à 85 % de la fréquence cardiaque maximale théorique entre 10 et 25) chez des sujets sédentaires (enveloppe grisée) et des sportifs de haut niveau. On voit que les sujets entraînés ont une réponse de GH à l'exercice nettement supérieure pour un même pourcentage de la fréquence cardiaque maximale. Données personnelles des auteurs.

s'observent plus si l'exercice est suffisamment prolongé (par exemple 45 minutes d'exercice submaximal) comme l'ont montré Silverman et al [104].

Le surentraînement du sportif entraîne une dysfonction hypothalamique dont un des éléments est un blocage de la sécrétion de GH à des tests de stimulation (notamment l'hypoglycémie) [4, 79].

Dans le groupe de volleyeurs dont nous citions plus haut les réponses de GH à l'exercice de très grande amplitude, on note que celles-ci s'amoindrissent lorsque s'accroît le « score de surentraînement » c'est-àdire le nombre d'items cochés sur la grille de signes psychocomportementaux précoces [96]. Quoique cela reste encore à mieux préciser, nous pensons donc qu'il pourrait y avoir un *effet biphasique* de l'entraînement sur la réponse de GH. Un entraînement dans des limites tolérables amplifierait la sécrétion somatotrope, une surcharge pathologique aurait l'effet inverse, bloquant celle-ci. Cette hypothèse rendrait ainsi compte des apparentes contradictions rapportées plus haut.

#### Rôle de la composition corporelle.

Les sujets obèses répondent en GH de façon moins ample à l'exercice que les sujets minces [52]. Leurs valeurs basales de GH sont également plus basses [61]. Pour Cuneo et Wallace [30], ceci pourrait être lié à un rôle de la composition corporelle. En fait, on observe généralement une adynamie de la réponse somatotrope chez les sujets obèses. Iranmanesh et al [52] ont montré

que l'adiposité réduit la production de GH et accroît la clairance de GH. Chaque kg/m² de masse corporelle supplémentaire réduit de 6 % la quantité de GH journellement sécrétée. L'âge et l'adiposité expliquent plus de 60 % de la variabilité de la production de GH sur 24 heures de l'adiposité serait moindre chez la femme que chez l'homme [121]. On explique parfois cette influence de l'adiposité par des niveaux élevés d'IGF-1 freinant la GH par *feedback* en cas de surcharge adipeuse, mais la littérature relative à l'IGF-1 chez les obèses est un peu contradictoire et cette explication ne nous semble pas pleinement convaincante.

L'état d'hydratation pourrait jouer un rôle puisque la compensation à 75 % de la perte hydrique provoquée par un exercice abolit la réponse somatotrope à cet exercice [102].

# RÔLE PHYSIOLOGIQUE DE CETTE RÉPONSE À L'EXERCICE

Paradoxalement, ce rôle reste mal établi. Dans l'ensemble, pour interpréter ces effets, il faut tenir compte de trois paramètres :

- cette réponse de GH est assimilable à un « pulse » ;
- elle survient dans une ambiance hormonale particulière (insuline basse, hormones de contre-régulation élevées);
- dans le cas d'exercices très intenses, les actions de la GH dépendant des somatomédines seraient parfois transitoirement inhibées par une élévation des protéines porteuses de ces hormones.

#### Action ergogénique physiologique de la GH

L'utilisation de la GH comme substance dopante suggère que cette hormone joue un rôle dans le maintien et l'accroissement de l'aptitude physique.

Les sujets déficients en GH (enfants et adultes) ont une masse musculaire déficiente qui contraste avec une adiposité proportionnellement augmentée, même en l'absence de surpoids [29]. Jorgensen et al [64] ont pu préciser par tomodensitométrie chez 22 jeunes adultes déficients somatotropes depuis l'enfance que le rapport muscle/graisse s'établissait à 1,7 contre 5,7 chez des témoins appariés. Le traitement substitutif corrige cette anomalie en rétablissant un rapport muscle/graisse plus physiologique: la musculature se développe, l'adiposité décroît [35, 64, 103, 123]. À noter que chez des haltérophiles entraînés, une supplémentation de 40 μg/kg/j de GH n'augmente pas l'anabolisme des protéines du muscle et ne réduit pas leur catabolisme [125]. La correction des déficits en GH est donc nécessaire à la trophicité du muscle, mais des apports supraphysiologiques ne semblent pas apporter de bénéfice supplémentaire.

Parallèlement à cette normalisation morphologique, le traitement par GH améliore la force musculaire [27, 64]. Cette amélioration est plus importante que ne le laisserait prédire l'accroissement de volume des muscles, ce qui indique que l'effet de la GH ne s'exerce pas que sur le volume et affecte aussi l'efficacité du myocyte [27]. L'impact profond de la GH sur la structure du myocyte est souligné par l'élévation de créatine kinase plasmatique que l'on peut mesurer dans le sang lors d'un traitement substitutif par GH chez des insuffisants somatotropes [87].

Chez les sujets insuffisants somatotropes, le traitement substitutif par la GH augmente la capacité maximale aérobie [5, 6, 28, 42, 65, 122]. Une seule étude [31] n'observe pas d'amélioration.

Il est intéressant de souligner que l'effet ergogénique de la GH n'existe probablement plus lorsque l'organisme est soumis à des concentrations trop massives de cette hormone, comme c'est le cas dans l'acromégalie. Cette maladie s'accompagne d'une asthénie et d'une réduction de l'aptitude physique. Padayatty et al [97] rapportent l'étude de dix patients acromégales chez lesquels la correction de l'hypersécrétion de GH à l'aide de doses de 100 à  $600~\mu g/j$  de l'analogue somatostatinergique octréotide s'accompagne d'une augmentation de la capacité d'exercice (puissance maximale aérobie et durée d'exercice à plateau jusqu'à épuisement).

Les corrélations retrouvées entre la réponse en GH et la performance ergométrique [106] vont dans le sens de l'hypothèse faisant de la GH un élément important de l'amélioration de la capacité de l'organisme à réaliser une activité sportive.

#### Mobilisation de substrats

On admet classiquement que la GH est un acteur important dans la réponse d'acides gras libres et de néo-glucogenèse lors de l'exercice prolongé [58, 68].

L'effet lipolytique direct (en présence d'une insulinémie abaissée) de la GH est bien démontré. Il s'exerce cependant après un temps de latence important. Les travaux de Moller [88, 91] montrent qu'in vivo la mobilisation des graisses nécessite un délai de 1 à 2 heures; c'est donc en endurance et non lors d'un exercice bref que la GH peut être un facteur potentialisateur de la lipolyse.

La GH pourrait stimuler la néoglucogenèse lors de l'exercice [41]. Il est en tout état de cause frappant de constater que la réponse de GH à l'exercice est accompagnée en général d'une montée de la glycémie [15, 38]

alors que classiquement l'effet aigu d'une administration de GH est plutôt une hypoglycémie.

# Préparation métabolique de l'organisme à un exercice ultérieur

Le rôle de la GH sur la croissance et les synthèses protéiques du muscle squelettique (fibres lentes de type I) est un fait bien établi. L'effet biologique de la GH se poursuit après l'activité musculaire. D'autres hormones comme l'insuline et les catécholamines sont alors présentes dans le milieu intérieur et sont susceptibles d'influencer le métabolisme et la structure du muscle au cours de la récupération [38].

Chez le rat, la GH pourrait stimuler la synthèse des enzymes de la lipolyse et de la néoglucogenèse, préparant une meilleure adaptation à des exercices ultérieurs. Grindeland et al [45] ont étudié la croissance musculaire après suspension chez les rats hypophysectomisés avec et sans GH. C'est l'association de GH et d'exercice, synergique, qui détermine la meilleure récupération de la masse musculaire [47]. Toutefois, l'effet anabolisant d'une activité physique régulière ne passe pas que par la GH puisqu'il se produit aussi (avec accroissement des ARN messagers codant pour l'IGF-1 dans le muscle) chez l'animal hypophysectomisé [34].

# Actions de la GH sur l'appareil circulatoire et les mouvements de l'eau

Les études portant sur les adultes déficients somatotropes recevant un traitement substitutif par la GH ont montré que la GH a une action sur le muscle cardiaque. Dans l'ensemble, on observe une augmentation du volume d'éjection systolique [6].

Les effets hydroélectrolytiques de la GH ont été longtemps un peu méconnus, jusqu'à la vague de travaux récents portant sur le déficit somatotrope chez l'adulte. Comme souvent en physiologie endocrinienne, ces effets dépendent de la dose et sont biphasiques : le déficit en GH s'accompagne d'une difficulté à éliminer de l'eau, alors que les surcharges en GH, dont l'acromégalie est l'exemple caricatural, s'accompagnent d'une inflation des volumes hydriques de l'organisme avec rétention hydrosodée. Il est d'ailleurs anciennement connu que l'hypophysectomie réduit le flux sanguin rénal et la filtration glomérulaire [24], tandis que les extraits hypophysaires entraînent une rétention d'eau [91]. Le traitement par la GH d'adultes déficients occasionne souvent dans les premières semaines la survenue d'importants œdèmes [103]. Chez des adultes sains, la GH produit une expansion du volume extracellulaire [89].

Un impact directement rénal du système GH-somatomédines est rendu probable par la présence de récepteurs à la GH et aux IGFs dans le rein.

On connaît deux mécanismes par lesquels la GH accroît la volémie plasmatique et provoque une rétention hydrosodée. Tout d'abord, le système rénine-angiotensine-aldostérone présente un hyperfonctionnement relatif, ou plus précisément une non-freination (puisque la rénine n'est pas élevée) en présence d'une inflation hydrosodée [24, 91]. Ensuite, le peptide atrial natriurétique est inhibé spécifiquement par la GH [89].

Cette implication de la GH dans le contrôle des volumes hydriques pourrait avoir des conséquences en physiologie de l'exercice. En effet, la volémie plasmatique est un paramètre positivement corrélé à l'aptitude physique puisqu'elle contrôle, par l'intermédiaire du retour droit, le débit cardiaque qui est un déterminant majeur du  $VO_{2max}$  [26].

La GH favoriserait par contre dans les conditions physiologiques l'élimination d'eau en stimulant la sudation, comme l'objectivent les déficits de sudation des insuffisants somatotropes [67]. Cet effet récemment décrit de la GH aurait un rôle dans la thermorégulation à l'exercice. Juul et al [67] ont étudié des sujets déficients en GH, donc privés de réponse en GH à l'exercice (ce que les auteurs ont vérifié au cours d'un exercice de 10 minutes). Les insuffisants somatotropes présentent une élévation plus marquée de leur température centrale (38,1 °C contre 37,5 °C). Cette hyperthermie va de pair avec une moindre sudation (77 contre 115 mg/30 min). On peut donc penser que la stimulation de la sudation par la GH permet de limiter l'hyperthermie induite par l'exercice. Ceci s'accorde avec les données rapportées plus haut, indiquant que l'hyperthermie à l'exercice est un déterminant de la réponse de GH à l'exercice. La réponse de GH serait donc un modulateur de la thermolyse à l'exercice, mis en jeu par l'hyperthermie. Les sujets dont la sécrétion somatotrope est déficiente risqueraient ainsi davantage de développer une hyperthermie à l'exercice. Une telle hyperthermie, potentiellement dangereuse [72] constitue un facteur limitant de l'exercice [94].

Le système somatotrope a des effets hématologiques. Il stimule l'érythropoïèse et la granulopoïèse par l'intermédiaire de l'IGF-1 [55]. Ces effets sont plus marqués chez des sujets déficients somatotropes [3]. Le chimiotactisme des neutrophiles humains est réduit en présence de GH [124]. La GH et l'IGF-1 peuvent provoquer expérimentalement une activation des neutrophiles avec production d'anion superoxyde. Ces actions d'IGF-1 et de GH sont dissociées puisque, ici, la GH agit par l'intermédiaire des récepteurs à la prolactine [39, 55].

## Rôle psychocomportemental?

Le déficit en GH s'accompagne de perturbations psychocomportementales caractérisées par une adynamie, une diminution de la réactivité émotionnelle et un repliement sur soi. Ces symptômes s'améliorent lors du traitement. Ces signes un peu difficiles à préciser peuvent être quantifiés sur des échelles de qualité de vie. Bien que les effets sur la composition corporelle, les volumes hydriques, et l'aptitude physique des patients puissent expliquer une partie du tableau, des actions neurales directes de la GH sembleraient expliquer ce versant « psychostimulant » de l'action de l'hormone somatotrope. En dehors de l'hypophyse, les sites riches en récepteurs de la GH sont les plexus choroïdes, l'hypothalamus et l'hippocampe. Cette hormone pourrait exercer un effet thymoanaleptique par l'intermédiaire des opiacés endogènes puisque la sensation de bien-être à l'exercice semble s'associer, parallèlement à une amplification de la sécrétion de GH, à des valeurs augmentées de β-endorphine dans le liquide céphalorachidien [30].

# SOMATOMÉDINES (IGFs) ET LEURS PROTÉINES PORTEUSES (IGF-BPs)

La somatomédine C (ou IGF-1: insulin-like growth factor 1) est impliquée dans l'anabolisme au niveau de tout l'organisme, et notamment dans la croissance osseuse et musculaire [21]. Ses taux circulants sont régulés par la GH et l'état nutritionnel [10, 114]. Le muscle en cours de régénération ne reçoit pas seulement de l'IGF-1 véhiculé par voie sanguine: il contient des concentrations accrues d'ARN messager codant pour l'IGF-1. Deux stimuli synergiques favorisent cette production musculaire d'ARN codant pour l'IGF-1: la contraction musculaire et la GH.

L'effet aigu d'un exercice éreintant serait plutôt d'abaisser l'IGF-1 libre en déterminant une élévation de protéines porteuses, en particulier l'IGF-BP1. Cette baisse d'IGF-1 pourrait concourir à désinhiber les mécanismes de libération des substrats nécessaires à la poursuite de l'exercice.

En revanche, un exercice régulier sans caractère excessif produit de façon chronique une augmentation des concentrations d'IGF-1 plasmatique. Cette augmentation d'IGF-1 liée à l'entraînement sportif explique que l'aptitude aérobie, mesurée par le VO<sub>2max</sub>, est hautement corrélée à l'IGF-1 circulante [70, 99]. Chez des gymnastes, nous avons retrouvé une corrélation entre IGF-1 et force isométrique de préhension [17]. En parallèle, ces concentrations d'IGF-1 sont aussi corrélées

à la masse osseuse, qui est donc maintenue conjointement avec la fonction musculaire [70].

Cependant, certains niveaux d'activité physique trop intenses entraînent au contraire une réduction prolongée des concentrations d'IGF-1 [109]. La similitude avec les réductions d'IGF-1 observées lors des carences nutritionnelles [10] suggère que ces IGF-1 basses témoignent d'une inadéquation entre les apports nutritionnels et des besoins fortement augmentés chez ces sportifs [105]. Dans notre étude portant sur des gymnastes adolescents de classe sport-étude, nous ne trouvons pas de réduction franche d'IGF-1, mais les valeurs sont plutôt situées dans la zone basse de l'enveloppe des valeurs témoins et se sont abaissées de 24 % après une saison d'entraînement intense [11, 96]. Cela suggère qu'un déséquilibre puisse assez facilement apparaître en cas d'augmentation de l'activité [17]. Chez ces gymnastes adolescents, nous trouvons d'ailleurs que l'IGF-1 est corrélée au pourcentage de masse grasse [11, 96], ce qui est en faveur de l'interprétation nutritionnelle.

L'IGF-1 augmente expérimentalement la sensibilité à l'insuline de l'organisme en améliorant l'action musculaire de l'insuline [59], alors que l'administration de GH provoque une insulinorésistance.

# Relations entre la réponse de GH à l'exercice et les IGFs

Cette relation logique au vu des données de la physiologie n'est pas claire dans la littérature. Par exemple, Kraemer et al [77] n'observent pas de réponse d'IGF-1 dans les 24 heures qui font suite à une forte montée de GH provoquée par un exercice résistif intense. Dans nos observations personnelles nous trouvons cependant des arguments suggérant un parallélisme entre les valeurs d'IGF-1 et la capacité de réponse de GH à l'exercice. Par exemple, chez des footballeurs de 1<sup>re</sup> division en bon état de forme, la réponse de GH à l'exercice est positivement corrélée à l'IGF-1 basale [96]. Néanmoins, le feedback négatif de l'IGF-1 sur la GH peut se réduire lorsque l'entraînement extrême aboutit à une réduction d'IGF-1. Dans ce cas, nous avons trouvé, chez des gymnastes, lors d'une étude longitudinale, que l'évolution du pic de GH à l'exercice était négativement corrélée aux variations de l'IGF-1 [11, 96].

Taaffe et al [113] ont étudié l'effet de la GH recombinante (0,02 mg/kg/j en double aveugle contre placebo) administrée après 14 semaines d'entraînement résistif, sur l'expression des IGFs dans le muscle chez des sujets âgés. La GH n'exerce alors pas d'effet supplémentaire sur la croissance du muscle et l'expression des ARN messagers codant pour IGF-1 et IGF-2. On peut

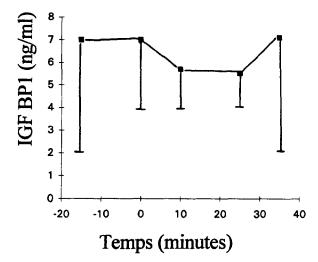


Fig 3. Évolution des taux sanguins d'insulin-like growth factor binding protein I (IGFBP1) au cours d'un exercice submaximal intense de 25 minutes analogue à celui de la figure 2 chez 14 footballeurs professionnels de 1<sup>re</sup> division. On voit que l'IGFBP1 ne varie pas lors de ce type de test contrairement aux données de la littérature concernant des exercices beaucoup plus prolongés. Données personnelles des auteurs.

donc penser que l'effet de l'entraînement sur le muscle chez des sujets âgés ne dépend pas forcément de la GH.

# Protéines porteuses des somatomédines

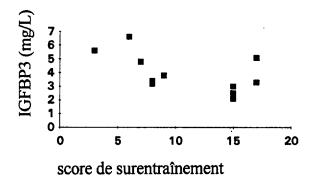
Les six protéines porteuses de l'IGF-1 et de l'IGF-2 (IGF-BPs ou *IGF binding proteins*) [101] ont été peu étudiées jusqu'à présent en médecine du sport. Les deux principales, IGF-BP1 et IGF-BP3 semblent cependant être modifiées dans le contexte de l'activité sportive. L'IGF-BP3 est un marqueur de l'action de la GH [7] tandis que l'IGF-BP1 est plutôt dépendante du contexte nutritionnel et inversement corrélée à l'insulinémie [13]. Toutes deux contribuent à moduler la concentration de somatomédine C/IGF-1 et l'équilibre entre les formes liées (inactives) et libres (actives) de ce facteur de croissance [101].

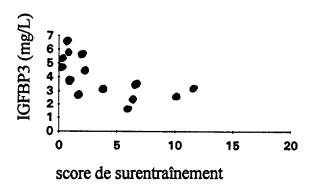
L'évolution physiologique de l'IGF-BPI et de l'IGF-BP3 au cours de la puberté a récemment été décrite par Juul et al [66], qui observent que l'IGF-BP3 est plus élevé chez les filles, et s'élève au cours de la puberté, avec un décalage chronologique par rapport à l'IGF-1. Ceci entraîne une élévation pubertaire du rapport IGF-1/IGF-BP3, ce rapport étant supposé représenter la fraction de l'IGF-1 biologiquement active. En revanche, l'IGF-BP1 décroît lors de la puberté, vraisemblablement en raison de l'augmentation de l'insulinosécrétion durant cette période.

La principale caractéristique de l'IGF-BP1 en médecine sportive, que l'on peut retrouver dans la littérature, est la mention faite à plusieurs reprises de son augmentation lors d'exercices très intenses et prolongés [56, 109]. Cette augmentation est inconstante et nous ne l'avons pas retrouvé chez des footballeurs professionnels au cours d'un exercice submaximal de 25 minutes (fig 3). Dans les conditions où elle se produit, une ingestion de boisson riche en glucides la réduit sans l'abolir [56]. Ces observations portent à penser que l'augmentation d'IGF-BP1 déterminée par l'exercice déplace les IGFs du complexe à fort poids moléculaire (strictement intravasculaire) vers des complexes plus légers. Ceci servirait à mobiliser les IGFs vers le muscle pour faciliter l'utilisation de glucose lorsque les stocks de glycogène déclinent, d'autant plus que l'IGF-BP1 potentialise l'action de l'IGF-1 [56]. Tout cela reste à confirmer. Nous avons observé chez des footballeurs de 1<sup>re</sup> division que l'IGFB-P1 est corrélée à la puissance aérobie W<sub>170</sub> [96] et qu'à l'issue d'une année gymnique entre octobre et juin, chez les gymnastes en cours de puberté, les concentrations d'IGF-BP1 s'abaissent [11, 96].

L'IGF-BP3 comme l'IGF-1 reflète l'action anabolisante globale du système somatotrope au cours des journées écoulées [7, 101]. Elle a moins été étudiée que l'IGF-BP1 dans le contexte de l'activité sportive. L'IGF-BP3 semble tout d'abord un indicateur de bonne forme physique, car elle est corrélée à des mesures ergométriques (force isométrique) dans plusieurs travaux distincts [11, 16, 17]. Elle est plus étroitement corrélée à la force isométrique de préhension que l'IGF-1 [17]. L'IGF-BP3 semble par ailleurs sensible aux perturbations nutritionnelles liées à l'entraînement intensif. Elle est ainsi abaissée dans un sous-groupe de gymnastes pressentant une hypozincémie profonde, ce qui suggérait que le déficit en zinc observé de certains entraînements puisse perturber l'axe GH/somatomédines, s'accompagnant d'une baisse de performance isométrique qui était clairement observée chez ces enfants [16]. Chez des gymnastes adolescents comparés à des témoins appariés, l'IGF-BP3 est abaissée de 25 %; à l'issue d'une année gymnique chez les gymnastes en cours de puberté l'IGF-BP3 s'abaisse encore [11, 96]. On peut ainsi penser que l'IGF-BP3 semblerait un indicateur du caractère excessif d'un entraînement, annonçant un risque de surentraînement. En faveur de cette hypothèse, des corrélations négatives (fig 4) retrouvées entre IGF-BP3 et score de surentraînement chez des footballeurs de 1<sup>re</sup> division et des volleyeurs de niveau international [96].

La signification physiologique des IGF-BPs au niveau de la fonction musculaire ne se limite probablement





**Fig 4.** Corrélation négative entre les taux sanguins d'insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) et le nombre d'items cochés sur la grille des signes psychocomportementaux précoces de surentraînement sportif proposée par le groupe de consensus « Surentraînement » de la Société française de médecine du sport. En haut : 14 footballeurs professionnels de  $1^{re}$  division (r = -0.75; p = 0.008); en bas 11 volleyeurs de niveau international (r = -0.627; p < 0.05). Ces données semblent indiquer que l'IGFBP3 s'abaisse fréquemment lorsqu'on dénombre plus de dix items traduisant une surcharge d'activité qui commence à être mal tolérée. Données personnelles des auteurs.

pas à être un reflet d'influences hormonales anabolisantes et de conditions nutritionnelles. Ces protéines ont une action régulatrice sur l'effet biologique des somatomédines, dont elles régulent la demi-vie dans le sang [101]. Le complexe de haut poids moléculaire (150 kDa) qui associe somatomédines et IGF-BP3 a ainsi une demi-vie de 14 à18 heures, tandis que les complexes de 40 à 5 kDa dont l'IGF-BP1 est un des principaux constituants n'ont que 30 minutes de demi-vie, la somatomédine C libre ayant quant à elle une demi-vie brève (12 minutes). Ainsi, les actions anabolisantes des somatomédines sont modulées par ces protéines porteuses : par exemple l'effet cicatrisant de la somatomédine C/IGF-1 est augmenté expérimentalement chez le rat par une administration conjointe

d'IGF-BP3 [48]. En est-il de même de l'effet anabolisant sur le muscle? Cette donnée n'est pas, à notre connaissance, encore documentée, mais la corrélation entre IGF-BP3 et force de préhension pourrait plaider en ce sens. Un autre aspect important de l'adaptation du muscle à l'exercice est son approvisionnement en glucides. Les IGF-BPs ont potentiellement un intérêt dans ce contexte puisqu'on prête à l'IGF-BP3 [25] et à l'IGF-BP1 [82] un effet modulateur sur l'action hypoglycémiante (insulin-like) de l'IGF-1.

# **CONCLUSION**

Il paraît logique de penser que l'entraînement harmonieusement pratiqué a des effets anabolisants du fait de son action stimulante sur le système somatotrope [8, 9]. mais ceci reste assez mal documenté. Si l'on insiste actuellement sur les effets néfastes d'un entraînement trop intensif sur la croissance et la puberté, une littérature un peu plus ancienne décrivait au contraire une accélération de la vitesse de croissance de garçons adolescents soumis à un entraînement sportif [36, 119]. Il est probable que la fonction somatotrope est dans les deux cas un mécanisme important de ces effets. On peut proposer pour schématiser l'ensemble de la littérature résumée plus haut que le sport exercerait une action biphasique: stimulant pour la fonction somatotrope, la croissance et l'anabolisme dans une mesure raisonnable, néfaste en cas de surcharge. De façon plus générale, les données de la littérature qui font de la GH, de l'IGF-1 et de l'IGF-BP3 des marqueurs de l'état physiologique de l'anabolisme des sportifs, proportionnels à des mesures ergométriques, suggèrent que ces paramètres de fonction somatotrope, lorsque leur signification sera mieux comprise et leur séméiologie mieux standardisée, puissent trouver une place dans l'exploration biologique médicosportive.

# RÉFÉRENCES

- 1 Allolio B, Schulte HM, Allerbeck D, Winkelmann W. Physical exercise potentiates the growth hormone (GH) response to 1-29 growth hormone releasing hormone (GRH). In: Jensen J, Christiansen C, eds. Abstract book of the First European Congress of Endocrinology, Copenhagen, 21-25 June 1987. 22
- 2 Banfi G, Marinelli M, Roi GS et al. Growth hormone and insulin-like growth factor I in arhletes performing a marathon at 4,000 m of altitude. *Growth Regul* 1994;4:82-6
- 3 Barak Y, Zadik Z, Karov Y, Hahn T. Enhanced response of human circulating erythroid progenitor cells to hGH and to IGF-I in children with insufficient growth hormone secretion. *Pediatr Res* 1992;32:282-5
- 4 Barron JL, Noakes TD, Lewy W, Smithe C, Millar. Hypothala-

- mic dysfunction in overtrained athletes. J Clin Endocrinol Metab 1985;60:803-6
- 5 Beshyah SA Freemantle C, Shahi M, Foale R, Johnston DG. Effects of long term hormone replacement in hypopituitary adults on body composition, exercise tolerance, and muscle strength [Abstract]. *J Endocrinol* 1994;140(suppl):166
- 6 Beshyah SA, Shahi M, Mayet J, Foale R, Johnston DG. Growth hormone and the cardiovascular system. In: Ranke MB, Christiansen JS, eds. The complexity of endocrine systems. Interactions of growth hormone, insulin-like growth factors and growth hormone releasing peptides. Mannheim: J&J Verlag, 1996:131-55
- 7 Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Gauggel E, Ziesel HJ, Bierich JR. A specific radioimmunoassay for the growth-hormone dependent somatomedin-binding protein:ee its use for diagnosis of GH deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1990:70:1292-8
- 8 Borer KT. Characteristics of growth-inducing exercise. *Physiol Behav* 1980;24:713-20
- 9 Borer KT. Exercise-induced facilitation of pulsatile growth hormone (GH) secretion and somatic growth. In: Laron Z, Rogol AD, eds. Hormones and sport. New York: Raven Press, 1989:21-35
- 10 Bouhaddioui L, Brun JF, Jacquemin JL et al. Immunoreactive somatidin C in children from Marocco: a biological marker of nutritional growth retardation. *Biomed Pharmacother* 1989;43:59-63
- 11 Bouix O, Brun JF, Fédou C et al. Exploration de gymnastes adolescents de classe sportive: quel suivi médical pour la croissance et la puberté? Science & Sports 1997;12:51-65
- 12 Buckler JMH. The relationsip between changes in plasma growth hormone levels and body temperature occurring with exercise in man. *Biomedicine* 1973;19:193-7
- 13 Brismar K, Hall K. Clinical applications of IGFBPI and its regulation. Growth Reg 1993;3:98-100
- 14 Brisson GR. Utilisation ergogénique de la somatotropine : une habitude bien implantée. Science & Sports 1989;4:1-6
- 15 Brun JF, Criqui C, Fédou C, Orsetti A. La réponse de GH à l'effort s'associe chez l'enfant à une élévation de la glycémie. Science & Sports 1986;1:347-9
- 16 Brun JF, Dieu-Cambrézy C, Charpiat A et al. Serum zinc in highly trained adolescent gymnasts. Biol Trace Elem Res 1995;47:273-8
- 17 Brun JF, Blachon C, Micallef JP et al. Protéines porteuses des somatomédines et force isométrique de préhension dans un groupe de gymnastes adolescents soumis à un entraînement sportif. Science & Sports 1996;11:157-65
- 18 Bunt JC, Boileau RA, Bahr JM, Nelson RA. Sex and training differences in human growth hormone levels during prolonged exercise. J Appl Physiol 1986;61:1796-1801
- 19 Casanueva F, Villanueva L, Penalva A, Vila T, Cabezas-Cerrato J. Free fatty acid inhibition of exercise-induced growth hormone secretion. *Horm Metab Res* 1981;13:348-50
- 20 Chalmers RJ, Bloom SR, Duncan G, Johnson RH, Sulaiman WR. The effect of somatostatin on metabolic and hormonal changes during and after exercise. Clin Endocrinol 1979;10:451-8
- 21 Chevenne D. Les somatidines. Ann Biol Clin 1991;49:69-91
- 22 Christensen SE, Jorgensen OL, Moller N, Orskou H. Characterisation of growth hormone release in response to external heating:ee comparison to exercise-induced release. *Acta Endocrinol* 1984;107:295-301
- 23 Christensen SE, Jorgensen OL, Moller J, Moller N, Orskou H. Body temperature elevation, exercise and serum prolactin concentration. Acta Endocrinol 1985;109:458-62
- 24 Christiansen JS, Herlitz H. Effects of growth hormone on renal

- function and electrolyte and water balance. *Endocrinol Metab* 1994;1(suppl A):64-6
- 25 Clark RG, Morteensen D, Reifsnyder D. Recombinat human IGFBP3: effects on the glycemic and growth promoting activities of rhIGF1 in the rat. *Growth Reg* 1993;3:50-3
- 26 Convertino VA. Blood volume: its adaptation to endurance training. Med Sci Sports Exerc 1991;23:1338-48
- 27 Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Hesp R, Sonksen PH. Growth hormone treatment in growth hormone deficient adults. I. Effects on muscle mass et strength. *Appl Physiol* 1991;70:688-94
- 28 Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM, Hesp R, Sonksen PH. Growth hormone treatment in growth hormone deficient adults. II. Effects on exercise performance. Appl Physiol 1991;70:695-700
- 29 Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA, Sonksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. Clin Endocrinol 1992;37:387-97
- 30 Cuneo RC, Wallace LD. Growth hormone, insulin-like growth factors and sport. *Endocrinol Metab* 1994;1:3-13
- 31 Degerblad M, Almqvist O, Grunditz R et al. Physical and psychosocial capabilities during substitution therapy with recombinant growth hormone in adults with growth hormone deficiency. Acta Endocrinol 1990;123:185-93
- 32 Devesa J, Lima L, Lois N et al. Reasons for the variability in growth hormone (GH) responses to GHRH challenge: the endogenous hypothalamic-somatotroph rhythm (HSR). *Clin Endocrinol* 1989;30:367-77
- 33 Devesa J, Lima L, Tresguerres JAF. Neuroendocrine control of growth hormone secretion in humans. *Trends Endocrinol Metab* 1992;3:175-83
- 34 DeVol DL, Rotwein P, Sadow JL, Novakofski J, Bechtel PJ. Activation of insulin-like growth factor gene expression during work-induced skeletal muscle growth. Am J Physiol 1990;259:E89-95
- 35 Deyssig R, Frisch H, Blum WF, Waldhor T. Effect of growth hormone treatment on hormonal parameters, body composition and strength in athletes. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;128;313-8
- 36 Ekblom B. Effects of physical training in adolescent boys. *J Appl Physiol* 1969;27:350-5
- 37 Farrell PA, Garthwaite TL, Gustafson AB. Plasma adrenocorticotropin and cortisol responses to submaximal and exhaustive exercise. J Appl Physiol 1983;55:1441-4
- 38 Felsing NE, Brasel JA, Cooper DM. Effect of low and high intensity exercise on circulating growth hormone in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:157-62
- 39 Fu YK, Arkins S, Wang BS, Kelley KW. A novel role for growth hormone and insulin-like growth factor-I. Priming neutrophils for superoxide anion secretion. *J Immunol* 1991;146:1602-8
- 40 Galbo H, Houlston ME, Christensen NJ et al. The effect of water temperature on the hormonal response to prolonged swimming. *Acta physiol Scand* 1979;105:326-37
- 41 Galbo H. Hormonal and metabolic adaptation to exercise. New York: Georg Thieme Verlag, 1983
- 42 Garandeau P. Activité musculaire et hormone de croissance. Dimensions 1983;5:8-9
- 43 Glick SM, Roth J, Yalow RS, Berson SA. The regulation of growth hormone secretion. Recent Prog Horm Res 1965;21:241-83
- 44 Gordon SE, Kraemer WJ, Vos NH, Lynch JM, Knuttgen HG. The effect of acid-base balance on the growth-hormone response to acute high intensity exercise. J Appl Physiol 1994;76:821-9
- 45 Grindeland RE, Roy R, Edgerton VR. Exercise and growth hormone have synergistic effects on skeletal muscle and tibias of suspended rats. FASEB J 1991;5:A1037

- 46 Grossman A, Bouloux P, Price P et al. The role of opioid peptides in the hormonal responses to acute exercise in man. Clin Sci 1984;67:483-91
- 47 Guézennec CY, Serrurier B, Mérino D, Lienhard F, Bigard X. Atrophie musculaire induite par l'immobilisation et l'hypokinésie. Influences hormonales et applications thérapeutiques. Rev Fr Endocrinol Clin 1991;32:149-63
- 48 Hamon GA, Hunt TK, Spencer EM. In vivo effects of systemic IGF-1 alone and complexed with IGFBP3 on corticosteroid suppressed wounds *Growth Reg* 1993;3:53-6
- 49 Hansen AP. The effect of intravenous glucose infusion on the exercise-induced serum growth hormone rise in normals and juvenile diabetics. Scand J Clin Lab Invest 1971;28:195-205
- 50 Hansen AP. The effect of adrenergic receptor blockade on the exercise-induced serum growth hormone rise in normal and juvenile diabetics. J Clin Endocrinol 1971;33:807-12
- 51 Hansen AP. The effect of intravenous infusion of lipids on the exercise-induced serum growth hormone rise in normal and juvenile diabetics. Scand J Clin Lab Invest 1971;28:207-12
- 52 Hansen AP. Serum growth hormone response to exercise in nonobese and obese normal subjects. Scand J Clin Lab Invest 1973;31:175-8
- 53 Hansen AP, Weeke J. Fasting serum growth hormone levels and growth hormone responses to exercise during normal menstrual cycles and cycles of oral contraception. Scand J Clin Lab Invest 1974;34:199-205
- 54 Hartley LH, Mason JW, Hogan RP et al. Multiple hormonal responses to prolonged exercise in relation to physical training. *J Appl Physiol* 1972;33:607-10
- 55 Hooghe R, Kooijman R, Hooghe-Peters EL. Growth hormone and insulin-like growth factor I are haematopoietic and lymphoid growth and differentiation factors. In: Ranke MB, Christiansen JS, eds. The complexity of endocrine systems. Interactions of growth hormone, insulin-like growth factors and growth hormone releasing peptides. Mannheim: J&J Verlag, 1996:45-67
- 56 Hopkins NJ, Jakeman PM, Cwyfan-Huhes S, Holly JMP. Changes in circulating insulin-like growth factor binding preotein 1 (IGFBP1) during prolonged exercise: effect of carbohydrate feeding. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1887-90
- 57 Howlett TA. Hormonal responses to exercise and training: a short review. Clin Endocrinol 1987;26:723-42
- 58 Hunter WM, Fonseka CC, Passmoire R. The role of growth hormone in the mobilization of fuel for muscular exercise. Q J Exp Physiol 1965;50:406-16
- 59 Hussain MA, Schmitz O, Mengel A et al. Comparison of the effects of insulin-like growth factor-I and growth hormone on substrate oxidation and on insulin sensitivity in growth hormone-deficient humans. J Clin Invest 1994;94:1126-33
- 60 Hussain MA, Schmitz O, Christiansen JS, Zapf J, Froesch ER. Metabolic effects of insulin-like growth factor 1. In: A Juul, JOL Jorgensen, eds. Growth hormone in adults. Physiological and clinical aspects. Cambridge: Cambridge University Press, 1996:91-106
- 61 Iranmanesh A, Lizzarralde G, Veldhuis JD. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half life of endogenous GH in healthy men. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:1081-8
- 62 Jahreis G, Kauf E, Fröhner G, Schmidt HE. Influence of intensive exercise on insulin-like growth factor 1, thyroid and steroid hormones in female gymnasts. *Growth Regulation* 1991;1:95-9
- 63 Johannessen A, Hagen C, Galbo H. Prolactin, growth hormone, thyrotropin, 3,5,3'-triiodothyronine and thyroxine responses to exercise after fat and carbohydrate-enriched diet. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:56-61

- 64 Jorgensen JOL Pedersen SA, Thuesen L et al. Beneficial effects of growth hormone treatment in GH-deficient adults *Lancet* 1989:i:1221-5
- 65 Jorgensen JOL, Pedersen SA, Thuesen L et al. Long term growth hormone treatment in growth hormone deficient adults. Acta Endocrinol 1991:125:449-53
- 66 Juul A, Dalgaard P, Blum WF et al. Serum levels of insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) in healthy infants, children and adolescents: the relation to IGFI, IGFII, IGFBPI, IGFBP2, age, sex, body mass index and pubertal maturation. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:2534-42
- 67 Juul A, Hjortskov N, Jepsen LT et al. Growth hormone deficiency and hyperthermia during exercise: a controlled study of sixteen GH-deficient patients. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3335-40
- 68 Kanaley JA Boileau RA, Bahr JA, Misner JE, Nelson RA. Substrate oxidation and GH responses to exercise are independent of menstrual phase and status. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24:873-80
- 69 Karagiorgos A, Garcia JF, Brooks GA. Growth hormone response to continuous and intermittent exercise. *Med Sci Sports* 1979;11:302-7
- 70 Kelly PJ, Eisman JA, Stuart MC, Pocock NA, Sambrook PN, Gwinn TH. Somatomedin C, physical fitness, and bone density. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:718-23
- 71 Kindermann W, Schnabel A, Schmitt WM, Biro G, Cassens J, Weber F. Catecholamines, growth hormone, cortisol, insulin and sex hormones in anaerobic and aerobic exercise. *Eur J Appl Physiol* 1982;49:389-99
- 72 Knochel JP. Catastrophic medical events with exhaustive exercise: «white collar rhabdomyolysis». Kidney Int 1990;38:709-19
- 73 Koivisto V, Hendler R, Nadel E, Felig P. Influence of physical training on the fuel hormone response to prolonged low intensity exercise. *Metabolism* 1982;31:192-7
- 74 Kraemer WJ, Fleck SJ, Dziados JE et al. Changes in hormonal concentration after different heavy-resistance exercise protocols in humans. J Appl Physiol 1993;75:594-604
- 75 Kraemer WJ, Marchitelli LJ, Gordon SE et al. Hormonal and growth factor responses to heavy-resistance exercise protocols. *J Appl Physiol* 1990;69:1442-50
- 76 Kraemer RR, Blair MS, McCaferty R, Castracane VD. Runninginduced alterations in growth hormone, prolactin, triiodoyhyronine, and thyroxine concentrations in trained and untrained men and women. Res Q Exerc Sports 1991;64:69-74
- 77 Kraemer WJ, Aguilera BA, Terada M et al. Responses of IGF-I to endogenous increases in growth hormone after heavy resistance exercise. J Appl Physiol 1995;79:1310-5
- 78 Lambert MI, Hefer JA, Millar RP, MacFarlane PW. Failure of commercial oral aminoacid supplements to increase serum growth hormone concentrations in male body builders. *J Int J Sports Nutr* 1993;3:298-305
- 79 Legros P et le groupe « Surentraînement ». Le surentraînement. Science & Sports 1992;7:51-7
- 80 Leung DW, Spencer SA, Cachianes G et al. Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. *Nature* 1987;330:537-43
- 81 Lewis UJ, Sinha YN, Haro LS. Variant forms and fragments of human growth hormone in serum. Acta Paediatr 1994;399(suppl):29-31
- 82 Lewitt MS, Denuer GS, Cooney GJ, Baxter RC. IGFBP1 modulates blood glucose levels. *Endocrinology* 1991;129:2254-6
- 83 Luger A, Watschinger B, Deuster P, Svoboda T, Clodi M, Chrousos GP. Plasma growth hormone and prolactin responses to graded levels of acute exercise and to a lactate infusion. *Neuroendocrinology* 1992;56:112-7
- 84 Manore MM. Vitamin B6 and exercise. Int J Sport Nutr 1994;4:89-103

- 85 Martin JB. Functions of central nervous system neurotransmitters in regulation of growth hormone secretion. Fed Proc 1980;39:2902-6
- 86 Mayer G, Wessel J, Kobberling J. Failure of naloxone to alter exercise-induced growth hormone and prolactin release in normal men. Clin Endocrinol 1980;13:413-6
- 87 Momoi T, Yamanaka C, Tanaka R et al. Elevation of serum creatine phosphokinase during growth hormone treatment in patients with multiple pituitary hormone deficiency. Eur J Pediatr 1995;154:886-9
- 88 Moller N, Jorgensen JOL, Schmitz O et al. Effects of a growth hormone pulse on total and forearm substrate fluxes in humans. Am J Physiol 1990;258:E86-91
- 89 Moller J, Jorgensen JOL, Moller N, Hansen KW, Pedersen EB, Christiansen JS. Expansion of extracellular volume and suppression of atrial natriuretic peptide after growth hormone administration in normal man. J Clin Endocrinol Metab 1991:72:768-72
- 90 Moller N. Growth Hormone and human in vivo metabolism. In: Juul A, Jorgensen JOL, eds. Growth hormone in adults. Physiological and clinical aspects. Cambridge: Cambridge University Press, 1996;75-90
- 91 Moller N. Effects of growth Hormone on human fluid homeostasis. In: Juul A, Jorgensen JOL, eds. Growth hormone in adults. Physiological and clinical aspects. Cambridge: Cambridge University Press, 1996:220-33
- 92 Moretti C, Fabbri A, Gnessi L et al. Naloxone inhibits exerciseinduced release of PRL and GH in athletes. Clin Endocrinol 1983;18:135-8
- 93 Nicklas BJ, Ryan AJ, Treuth MM et al. Testosterone, growth hormone and IGF-I response to acute and chronic resistive exercise in men aged 55-70 years. Int J Sports Med 1995;16:445-50
- 94 Nielsen B. Heat stress causes fatigue. Exercise performance during acute and repeated exposures to hot, dry environments. In: Marconnet P, Komi B, Sejersted OM, eds. Muscle fatigue mechanisms in exercise and training. *Med Sports Sci* 1992;34:207-17
- 95 Opstad PK. Alterations in the morning plasma levels of hormones and the endocrine responses to bicycle exercise during prolonged strain. The significance of energy and sleep deprivation. Acta Endocrinol 1991;125:14-22
- 96 Orsetti A, Bun JF, Bouix O, Monnier JF, Fédou C. Hormone somatotrope, somatomédine C et protéines porteuses des somatomédines dans trois groupes de sportifs soumis à un entraînement intensif: marqueurs de l'intensité d'entraînement. In: XVIe congrès national scientifique de la Société française de médecine du sport, Strasbourg, 20-22 juin 1996
- 97 Padayatty SJ Perrins EJ, Belchetz PE. Octreotide treatment increases exercise capacity in patients with acromegaly. Eur J Endocrinol 1996;134:554-59
- 98 Pyka G, Taaffe DR, Marcus R. Effects of a sustained program of resistance training on the acute growth hormone response to resistance exercise in older adults. *Horm Metab Res* 1994;26:330-3
- 99 Poehlman ET, Copeland KC. Influence of physical activity on insulin-like growth factor 1 in healthy younger and and older men. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:1468-73
- 100 Rennie MJ, Johnson RH. Effects of an exercise-diet program on metabolic changes with exercise in runners. J Appl Physiol 1974;37:821-5
- 101 Rosenfeld RG, Pham H, Cohen P. Insulin-like growth factor binding proteins and their regulation. Acta Paediatr 1994;83(suppl 399):154-8
- 102 Saini J, Bothorel B, Brandenberger G, Candas V, Follenius M. Growth hormone and prolactin response to rehydration during exercise: effect of water and carbohydrate solutions. Eur J Appl Physiol 1991;61:61-7
- 103 Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sönksen PH. The effect of

- treatment with recombinant growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. N Engl J Med 1989;321:1797-803
- 104 Silverman HG, Mazzeo RS. Hormonal responses to maximal and submaximal exercise in trained and untrained men of various ages. J gerontol A Biol Sci Med Sci 1996;51:B30-7
- 105 Smith AT, Clemmons DR, Underwood LE, BenEzra V, McMurray R. The role of exercise on plasma somatomedin C/insulin-like growth factor 1 concentrations. Metabolism 1987;36:533-9
- 106 Snegovskaya V, Viru A. Elevation of cortisol and growth hormone levels in the course of further improvement of performance capacity in trained rowers. *Int J Sports Med* 1993;14:202-6
- 107 Sotsky MJ, Shilo S, Shamoon H. Regulation of counterregulatory hormone secretion in man during exercise and hypoglycaemia. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:9-16
- 108 Spiler IJ, Molitch ME. Lack of modulation of pituitary hormone stress response by neural pathways involving opiate receptors. J Clin Endocrinol Metab 1980;50:516-20
- 109 Suikkari AM, Sane T, Seppälä M, Yki-Järvinen H, Karonen SL, Koivisto VA. Prolonged exercise increases serum insulin-like growth factor-binding protein concentrations. J Clin Endocrinol Metab 1989;68:141-4
- 110 Sutton JR, Jones NL, Toews CJ. Growth hormone secretion in acid base alterations at rest and during exercise. Clin Sci Mol Med 1976;50:241-7
- 111 Sutton J, Lazarus L. Growth hormone in exercise: comparison of physiological and pharmacological stimuli. *J Appl Physiol* 1976;41:523-7
- 112 Sutton JR. Effect of acute hypoxia on the hormonal response to exercise. *J Appl Physiol* 1977;42:587-92
- 113 Taaffe DR, Jin IH, Vu TH, Hoffman AR, Marcus R. Lack of effect of recombinant human growth hormone on muscle morphology and insulin-like growth factor expression in resistancetrained elderly men. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:421-5
- 114 Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocrine Rev* 1994;15:80-101
- 115 Thompson DL, Weltman JY, Rogol AD, Metzger DL, Veldhuis JD, Weltman A. Cholinergic and opioid involvement in release of growth hormone during exercise and recovery. *J Appl Physiol* 1993;75:870-8
- 116 VanHelder WP, Casey K, Goode RC, Radomski WM. Growth hormone regulation in two types of aerobic exercise of equal oxygen uptake. Eur J Appl Physiol 1986;55:236-9
- 117 VanHelder WP, Casey K, Radomski WM. Regulation of growth hormone during exercise by oxygen demand and availability. *Eur J Appl Physiol* 1987;56:628-32
- 118 Vasankari T, Kujala U, Taimela S, Torma A, Irjala K, Huhtaniemi I. Effects of a longacting somatostatin analog on pituitary, adrenal, and testicular function during rest and acute exercise: unexpected stimulation of testosterone secretion. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:3298-303
- 119 Weltman A, Janney C, Rians CB et al. The effects of hydraulic resistance strength training in prepubertal males. *Med Sci Sports Exerc* 1986;18:629-38
- 120 Weltman A, Weltman JY, Schurrer R, Evans WS, Veldhuis JD, Rogol AD. Endurance training amplifies the pulsatile release of growth hormone: effects of training intensity. *J Appl Physiol* 1992;72:2188-96
- 121 Weltman A, Weltman JY, Hartman ML et al. Relationship between age, percentage body fat, fitness, and 24-hour growth hormone release in healthy young adults: effects of gender. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:543-8
- 122 Whitehead HM, Gilliland JS, Allen IV, Hadden DR. Growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency:

- effect on muscle fiber size and proportions. *Acta Paediatr* 1989;(suppl 356):65-7
- 123 Whitehead HM, Atkinson AB, Kennedy AL, Hadden DR. The growth-hormone treatment of adults with growth hormone deficiency: beneficial effects related to an increase in lean body mass. J Endocrinol Invest 1990;13(suppl 2):53
- 124 Wiedermann CJ, Niedermuhlbichler M, Beimpold H,
- Braunsteiner H. In vitro activation of neutrophil soft heaged by recombinant growth hormone. *J Infect Dis* 1991;164:1017-20
- 125 Yarasheski KE, Zachweija JJ, Angelopoulos TJ, Bier DM. Short-term growth hormone treatment does not increase muscle protein synthesis in experienced weight lifters. *J Appl Physiol* 1993;74:3073-6