

Adaptations métaboliques en réponse à la fatigue musculaire générée par l'activité contractile de haute intensité

Claire Thomas-Junius

▶ **To cite this version:**

Claire Thomas-Junius. Adaptations métaboliques en réponse à la fatigue musculaire générée par l'activité contractile de haute intensité. Physiologie du sport. Université Evry Val d'Essonne, 2011. tel-03195732

HAL Id: tel-03195732
https://insep.hal.science//tel-03195732

Submitted on 12 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR DES SCIENCES FONDAMENTALES ET APPLIQUEES
DEPARTEMENT STAPS

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme d'Habilitation à Diriger des Recherches

Adaptations métaboliques en réponse à la fatigue musculaire générée par l'activité contractile de haute intensité

Présentée le 1er Mars 2011

Claire THOMAS-JUNIUS

Maitre de Conférences

SPECIALITE « SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES » SECTION CNU 74

Jury :

David BISHOP (Professeur, Université de Melbourne, Australie)	
Frédéric CHARBONNIER (Professeur des Universités, Université Paris V, France)	
Philippe LOPES (Maître de Conférences, Université Evry Val d'Essonne, France)	Rapporteur
Jacques MERCIER (Professeur des Universités, Université Montpellier I, France)	
Rudy RICHARD (Professeur des Universités, Université Clermont-Ferrand, France)	Rapporteur
Renée VENTURA-CLAPIER (Directrice de Recherche, CNRS, Université Paris-Sud, France)	Rapporteur

Avant-propos

Je n'aurais pu écrire ce mémoire d'HDR si je n'avais eu le soutien amical et scientifique de Christine Hanon de l'INSEP, de Jacques Mercier de l'université Montpellier 1 et de David Bishop de l'université de Melbourne, qui m'ont permis de poursuivre en leur compagnie une activité de recherche riche en aventures humaines et scientifiques. Je vous en remercie sincèrement.

Je tiens par ailleurs à remercier chaleureusement Mme Renée Ventura-Clapier, Mr Rudy Richard et Mr Philippe Lopes, ainsi que Mr Frédéric Charbonnier qui me font l'honneur d'évaluer ce travail.

Mes remerciements s'adressent à l'ensemble de ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à l'aboutissement de ces travaux, et tout particulièrement :

A Jacques Mercier, Tu as activement participé à ma formation à la recherche, lorsque l'on s'est connu il y a de cela déjà 10 ans… Reçois tous mes remerciements pour me permettre de continuer à travailler avec toi et ton équipe,

A Elisabeth Rosnet, Un grand merci pour m'avoir chaleureusement ouvert les portes de la Mission Recherche de l'INSEP,

A David Bishop, Thank you for your coming in Paris for my HDR. Thank a lot David for your *fantastic* friendship starting in Montpellier 8 years ago, and for your invitation in Verona, I will try to come to Melbourne now. And thank Skype, isn't it Little M…?!!

A Philippe Lopes et Vincent Martin, mes fidèles collègues (et ancien collègue) du département STAPS pour leur soutien et leur amitié, avec qui je partage les mêmes valeurs pour notre travail,

Aux membres de la Mission Recherche de l'INSEP et de l'unité INSERM U1046 de l'université Montpellier 1, et en particulier à tous ceux avec qui je prends plaisir à collaborer (et plus… !), à savoir Karen Lambert, Dalila Laoudj-Chevinesse, Sylvain Dorel, Gael Guilhem, Antoine Couturier, Guiseppe Rabita, et Stéphane Perrey,

Sans oublier mes collègues du département STAPS de l'université d'Evry,

Aux étudiants que j'ai eu le plaisir d'encadrer et dont je continue de suivre le parcours de près ou de loin, Tom, Rémi, Pierrick et les autres…

Aux sujets des différentes manips sans qui rien n'aurait été possible,

Une mention particulière à Chantal Mathieu, Christian Miller, Jacques Quièvre, Bruno Gajer, Jean Michel Le Chevalier et Serge Morth,

Je remercie également l'ensemble des personnes avec qui je n'ai peut-être pas activement collaboré mais que j'ai pris un grand plaisir à côtoyer. De peur d'oublier quelqu'un, je vous laisse le soin de rajouter votre nom à cette liste…

Enfin, je tiens à remercier Alexander Graham Bell (l'inventeur du téléphone), sans qui je ne pourrais travailler quotidiennement avec mon Amie Christine depuis 13 ans ! Christine, ta complicité en tout domaine n'a pas de prix ! Mille mercis,

Et bien évidemment à Mes p'tits loups Clément et Mathieu, vers qui mon cœur de Maman est toujours tourné, et à toi Fabien pour … TOUT et tu le sais !

Sommaire

Présentation du document……4

Chapitre 1 :
Titre et travaux……5

Chapitre 2 :
Cadre théorique……19

Chapitre 3 :
Axe de recherche n°1 : Consommation d'oxygène et activité contractile intense……27
Travaux de recherche……28
Perspectives de recherche……35

Chapitre 4 :
Axe de recherche n°2 : Acidose, système tampon et activité contractile intense……39
Travaux de recherche ……40
Perspectives de recherche ……47

Chapitre 5 :
Axe de recherche n°3 : Transport du lactate et activité contractile intense ……51
Travaux de recherche ……52
Perspectives de recherche ……59

Chapitre 6 :
Axe de recherche n°4 : Respiration mitochondriale et activité contractile intense……64
Travaux de recherche ……65
Perspectives de recherche ……74

Chapitre 7 :
Conclusion générale……79

Bibliographie……81

Annexes :……91

Présentation du document

Ce mémoire en vue de l'obtention de l'Habilitation à Diriger des Recherches est articulé en sept chapitres suivis d'annexes. Le **Chapitre 1** présente mon parcours de formation, mon activité administrative, et mon activité scientifique ainsi que mes expériences d'encadrement de la recherche. Après un DEA à l'Institut National du Sport et de l'Education Physique (INSEP, Paris) encadré par le Pr Henry Vandewalle et le Dr Christine Hanon (Juin 2001), puis une formation doctorale en « Sciences du mouvement humain », encadrée par le Pr Jacques Mercier (Université Montpellier 1 – Thèse soutenue en décembre 2004), j'ai été recrutée comme maître de conférences à l'Université d'Evry Val d'Essonne (septembre 2005). Encore aujourd'hui, je continue de collaborer activement avec les deux équipes de mes laboratoires de formation. L'activité de recherche menée au sein de ces différentes structures m'a amenée à publier 17 articles dans des revues indexées ISI (ainsi que quatre actuellement soumis ou en révision). En plus de l'encadrement des étudiants de Licence et Master 1ère année, j'ai (co-)encadré plusieurs étudiants en Master 2 Recherche, et je co-encadre actuellement un étudiant en thèse. Le **Chapitre 2** de ce mémoire présente succinctement le cadre théorique. Il a pour vocation de permettre au lecteur d'appréhender le contexte théorique de physiologie énergétique dans lequel s'insèrent nos travaux. Dans les **Chapitres 3 à 6**, je développerai mes quatre axes de recherche, qui vont de l'exploration globale de l'Homme en mouvement (explorations à l'effort en laboratoire, tests de terrain) jusqu'à des études du métabolisme musculaire par des techniques d'investigations cellulaires et moléculaires. Dans chaque chapitre, après une description des résultats que nous avons obtenus, j'expose les projets de recherche qui me paraissent pertinents à réaliser à court ou moyen terme, ou en cours de réalisation, et qui s'inscrivent dans la continuité des travaux que nous avons réalisés avec mes collègues et mes étudiants. Le **Chapitre 7** nous permet de clôturer ce manuscrit par une conclusion générale, puis s'ensuit la **Bibliographie**. Enfin, des **Annexes** sont associées à de document. Elles regroupent l'ensemble des articles scientifiques relatifs aux données présentées les chapitres 3 à 6 et permettront au lecteur de trouver le détail de certaines informations présentées que très succinctement dans ce mémoire.

Chapitre 1 Titres et travaux

II. Publications scientifiques, congrès et contrats de recherche

Articles publiés dans des revues indexées ISI

Pour chaque publication, l'impact factor (IF 2009) de la revue et son classement AERES (section STAPS – mars 2010) figurent entre parenthèses

Année 2011

(A17) Hanon C, **Thomas C.** Consequences of efficient pacing strategies for 400-, 800- and 1500-m races on VO_2 response. ***Journal of Sport Sciences***. In press (IF: 1.6, A)

(A16) Hanon C, Rabate M, **Thomas C.** Effect of expertise on post maximal long sprint blood metabolite responses. ***Journal of Strength and Conditioning Research***. In press (IF: 1.5, A)

Année 2010

(A15) Bishop D, **Thomas C**, Moore-Morris T, Tonkonogi M, Sahlin K, Mercier J. Sodium bicarbonate ingestion prior to training improves mitochondrial adaptations in rats. ***American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism***. 299(2): E225-33, **2010.** (IF: 4.4, A+)

(A14) Hanon C, Lepretre PM, Bishop D, **Thomas C**. Oxygen uptake and blood metabolic response to a 400-m race. ***European Journal of Applied Physiology***. 109(2): 233-40, **2010.** (IF: 2.0, A+)

Année 2009

(A13) Bishop DJ, Edge J, Mendez-Villanueva A, **Thomas C**, Schneiker K. High-intensity exercise decreases muscle buffer capacity via a decrease in protein buffering in human skeletal muscle. ***Pfluger Archierve European Journal of Physiology***. 458(5): 929-36, **2009.** (IF: 3.8, A+)

(A12) Bentley DJ, Roels B, **Thomas C**, Ives R, Mercier J, Millet G, Cameron-Smith C. The relationship between monocarboxylate transporters 1 and 4 expression in skeletal muscle and endurance performance in athletes. ***European Journal of Applied Physiology***. 106(3): 465-71, **2009.** (IF: 2.0, A+)

(A11) Mounier R, Pialoux V, Roels C, **Thomas C**,·Millet G, Mercier J, Coudert J, Fellmann N, Clottes E. Effect of intermittent hypoxic training on HIF gene expression in human skeletal muscle and leukocytes. ***European Journal of Applied Physiology***. 205 (4): 515-524, **2009.** (IF: 2.0, A+)

Année 2008

(A10) Bishop DJ, Edge J, **Thomas C**, Mercier J. Effects of high-intensity training on muscle lactate transporters and post-exercise recovery of muscle lactate and hydrogen ions in women. ***American Journal of Physiology: Regulatory Integrative and Comparative Physiology***. 295 (6): R1991-1998, **2008.** (IF: 3.7, A+)

(A9) Hanon C, Leveque JM, **Thomas C**, Vivier L. Pacing strategy and VO_2 kinetics during a 1500-m race. ***International Journal of Sport Medicine***. 29: 206-211, **2008.** (IF: 1.6, A+)

Année 2007

(A8) **Thomas C**, Bishop D, Moore-Morris T, Mercier J. Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4 and NBC expressions in rat skeletal muscles: Influence of chronic metabolic alkalosis. ***American Journal of Physiology : Endocrinology and Metabolism.*** 293 (4): E916-22**, 2007.** (IF: 4.4, A+)

(A7) **Thomas C**, Perrey S, Ben Saad H, Delage M, Dupuy AM, Cristol JP, Mercier J. Effects of a supplementation of BCAA and antioxidants enriched-protein hydrolysate during exercise and recovery in humans. ***International Journal of Sport Medicine***. 28 (8): 703-12, **2007.** (IF: 1.6, A+)

(A6) Bishop DJ, Edge J, **Thomas C**, Mercier J. High-intensity exercise acutely decreases the membrane content of MCT1 and MCT4 and buffer capacity in human skeletal muscle ***Journal of Applied Physiology***. 102 (2): 616-21, **2007**. (IF: 3.7, A+)

(A5) Roels B, **Thomas C**, Bentley DJ, Mercier J, Hayot M, Millet G. Effects of intermittent hypoxic training on amino and fatty acid oxidative combustion in human permeabilized muscle fibers. ***Journal of Applied Physiology***. 102: 79-86, **2007**. (IF: 3.7, A+)

Année 2005

(A4) **Thomas C,** Perrey S, Lambert K, Hugon G, Mornet D, Mercier J. Monocarboxylate transporters, blood lactate removal after supramaximal exercise and fatigue indexes in humans. ***Journal of Applied Physiology*.** 98 (3): 804-9, **2005**. (IF: 3.7, A+)

(A3) **Thomas C**, Hanon C, Perrey S, Le Chevalier JM, Couturier A, Vandewalle H. Oxygen uptake response to an 800-m running race. ***International Journal of Sport Medicine***. 26 (4): 268-73, **2005**. (IF: 1.6, A+)

Année 2004

(A2) **Thomas C**, Sirvent P, Perrey S, Raynaud E, Mercier J. Relationships between maximal muscle oxidative capacity and blood lactate removal after supramaximal exercise and fatigue indexes in humans. ***Journal of Applied Physiology***. 97 (6): 2132-8, **2004**. (IF: 3.7, A+)

Année 2003

(A1) **Thomas C**, Hanon C, Le Chevalier JM, Couturier A, Vandewalle H. Estimation et répartition de la contribution anaérobie au cours d'un 800m couru sur le mode compétition. ***Science et Sport.*** 18: 2-33, **2003**. (0.1, NC)

Articles soumis ou en révision dans des revues indexées ISI

(AS1) **Thomas C**, Bishop D, Lambert K, Mercier J, Brooks GA. Effects of acute and chronic exercise on MCT1 and MCT4 contents in human skeletal muscles. Soumis (Janvier 2011) ***American Journal of Physiology: Regulatory Integrative and Comparative Physiology.*** (IF: 3.7, A+)

(AS2) **Thomas C,** Bishop D, Bernard O, Hanon C, Hayot M, Mercier J. The rate of adjustment of VO_2 during a rest-to-maximal exercise transition is related to the rate of maximal ADP-stimulated respiration in permeabilised muscle fibers. Soumis (Novembre 2010) ***European Journal of Applied Physiology*** (IF: 2.0, A+)

(AS3) **Thomas C**, Bernard O, Enea C, Jalab C, Hanon C. Metabolic and respiratory adaptations during intense exercise following long-sprint training of short duration. Révisions majeures (Janvier 2011) ***European Journal of Applied Physiology*** (IF: 2.0, A+)

(AS4) Hanon C, Bernard O, **Thomas C**. Blood lactate and acid-base balance during two different intervals sprint training regimens. Soumis (Janvier 2011) ***International Journal of Sports Medicine*** (IF: 1.6, A+)

Articles publiés dans des revues non indexées

C. Thomas. AEFA Réponses du métabolisme lactique au cours de sprints prolongés: Relation avec la performance. ***Revue de l'Association des Entraîneurs Français d'Athlétisme*** *(AEFA).* 190: 25-28, Juin **2008.**

C Hanon, JM Levêque, L Vivier, **C Thomas**. Time course of velocity and oxygen uptake during 1500-m realized with a strategy of best chronometric performance. ***New Studies in Athletics.*** 22: 115-22, **2007.**

Hanon C, **Thomas C**, Le Chevalier JM, Gajer B, Vandewalle H. How does VO_2 evolve during the 800m. ***New Studies in Athletics.*** 17 (2): 61-68, **2002.**

Hanon C, **Thomas C**, Le Chevalier JM, Gajer B, Vandewalle H. Comment évolue VO_2 au cours du 800m ? ***Revue de l'Association des Entraîneurs Français d'Athlétisme*** *(AEFA).* 167 : 85-87, Oct **2002.**

Thomas C. La diététique au service du sportif. ***Sport, Santé et Préparation Physique,*** Université Paris 12, Conseil Général du Val de Marne. **2003.**

Thomas C. Lutter contre la fatigue : entre réalité et illusion. ***Sport, Santé et Préparation Physique***, Université Paris 12, Conseil Général du Val de Marne. Oct **2002.**

Chapitre d'ouvrage

Mercier J. et **Thomas C.** Muscle traumatique et mécanique. Chapitre 1 : Notions générales introductives, De la fibre au métabolisme musculaire. Collection de pathologie locomotrice et de médecine orthopédique. ***MASSON*** **2005**

Colloques et congres

Communications orales

En anglais

European College of Sport Science, Antalya, Turquie, Juin **2010**
European College of Sport Science, Lausanne, Suisse, Juillet **2006**
Nutrition, Oxygen Biology and Medicine, Paris, Mars **2005**
European College of Sport Science, Clermont Ferrand, Juillet **2004**

En français

Journées des Sciences du Sport à l'INSEP, Paris, Novembre **2004**
23ème Congrès de la Société Française de Médecine du Sport, Toulouse, Octobre **2003**

Colloque de Biologie de l'Exercice Musculaire, Sousse, Tunisie, Mai **2003**
Colloque de l'Ecole Doctorale « Science Chimie et Biologie Santé 2 » de Montpellier, Avril **2003**
Colloque de Biologie de l'Exercice Musculaire, Clermont Ferrand, France, Mai **2001**

Communications affichées

European College of Sport Science, Estoril, Juillet **2008** (une communication)
European College of Sport Science, Lausanne, Juillet **2006** (une communication)
European College of Sport Science, Clermont Ferrand, Juillet **2004** (deux communications)
Société Française de Physiologie, Paris, Septembre **2004** (une communication)

Symposium invité

Thomas C.
Réponses du métabolisme lactique au cours de sprints prolongés : Relation avec la performance.
Conférence aux Journées des Sciences du Sport à l'INSEP, Paris, Novembre **2007**

Participation à des groupes de travail

« Méthodes de développement des qualités physiques du joueur de rugby de haut niveau et leur planification en vue de la prochaine Coupe du Monde 2011 ». Marcoussis, Mars et Juin **2009**

« Eclairage de la performance en athlétisme : Comprendre pour entraîner, Entraîner pour comprendre ». Paris, Novembre **2007**

Participation à la constitution du projet de labellisation INSERM du laboratoire LEPHE EA3872 et aux différentes réunions à ce sujet **2006-2007**

Etats Généraux du Sport en Languedoc Roussillon sur le thème : « Sport et Santé », Montpellier, Octobre-Novembre **2002**

Participation à des contrats de recherche

Projets financés :

Laboratoire	Organisme	Porteur du projet	Chercheurs associés	Année	Titre du projet financé	Montant
Laboratoire de Physiologie et Biomécanique de l'INSEP (Paris)	Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports	C. Hanon C. Thomas	D. Bishop S. Dorel PM. Leprêtre V. Martin S. Perrey	2009	Détermination des paramètres physiologiques impliqués dans la baisse de la consommation d'oxygène en fin d'épreuves supramaximales : effet de l'alcalose et incidences sur la performance	21 440 €
Laboratoire des Adaptations Physiologiques aux Activités Physiques (EA 3813)	Ministère Jeunesse et Sport	O. Bernard	C. Thomas C. Hanon	2008	Adaptations physiologiques induites par un entraînement de la capacité anaérobie.	13 200 €

Laboratoire de Physiologie et Biomécanique de l'INSEP (Paris)	Ministère Jeunesse et Sport	C. Hanon	C. Thomas PM. Leprêtre	2006	Evolution de la consommation d'oxygène et des paramètres métaboliques au cours d'un 400m.	20 240 €
LEPHE EA 3872	Bioseb	V. Billat	C. Thomas L. Hamard	2005	Validation du tapis roulant souris de chez Panlab	80 000 €
Groupe français de recherche sur l'entrainement en hypoxie	Comité International Olympique et Ministère Jeunesse et Sport	J.P. Richalet L. Schmitt	57 chercheurs	2001	Entraînement en hypoxie chez le sportif de haut niveau en endurance	Recherche multicentrique ; répartition du financement
Laboratoire de Physiologie EA 701 (Montpellier)	Laboratoires MERCK-Richelet MF (Paris)	J. Mercier	C. Thomas	2002	Effets d'une supplémentation nutritionnelle pendant l'exercice et la récupération	18 090 €

Demandes de financement de projet :

Laboratoire	Organisme	Porteur du projet	Chercheurs associés	Année	Titre de la demande de projet	Montant
Université d'Evry Val d'Essonne, Département STAPS	Université Franco-italienne	C. Thomas	D. Bishop	2009	Bourse de doctorat : Effets de l'entraînement sur le système de transport et d'oxydation du lactate : implications pour le diabète.	Non accepté
LEPHE EA 38 72 (Evry)	ANR	C. Thomas	V. Martin V. Billat	2006 et 2007	Effets des caractéristiques de l'exercice sur les adaptations fonctionnelles et moléculaires	Non accepté

Demandes de financement de projet en cours :

Laboratoire	Organisme	Porteur du projet	Chercheurs associés	Année	Titre de la demande de projet	Montant
Laboratoire de Physiologie et Biomécanique de l'INSEP (Paris)	St Yorre	C. Hanon C. Thomas	R.Delfour-Peyrethon	2010	Bourse de doctorat	En cours pour une convention CIFRE
Laboratoire de Physiologie et Biomécanique de l'INSEP (Paris)	Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports	C. Hanon C. Thomas	R.Delfour-Peyrethon	2011	Effets d'une supplémentation en bicarbonates de sodium sur la performance physique lors de prises aigues et chroniques chez des cyclistes élites	En cours

Evaluation de l'impact des articles publiés

n°	Revue	Année de publication	Facteur d'impact de la revue ISI	Nombre de citations *(au 12/01/2011) source scopus*
A17	*Journal of Sport Sciences*	In press	1.6	-
A16	*Journal of Strength and Conditioning Research*	In press	1.5	-
A15	*American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*	2010	4.4	-
A14	*European Journal of Applied Physiology*	2010	2.0	-
A13	*Pfluger Archierve European Journal of Physiology*	2009	3.8	1
A12	*European Journal of Applied Physiology*	2009	2.0	1
A11	*European Journal of Applied Physiology*	2009	2.0	3
A10	*American Journal of Physiology: Regulatory Integrative and Comparative Physiology*	2008	3.7	5
A9	*International Journal of Sport Medicine*	2008	1.6	3
A8	*American Journal of Physiology : Endocrinology and Metabolism*	2007	4.4	4
A7	*International Journal of Sport Medicine*	2007	1.6	2
A6	*Journal of Applied Physiology*	2007	3.7	10
A5	*Journal of Applied Physiology*	2007	3.7	16
A4	*Journal of Applied Physiology*	2005	3.7	29
A3	*International Journal of Sport Medicine*	2005	1.6	13
A2	*Journal of Applied Physiology*	2004	3.7	31
A1	*Science & Sport*	2003	0.1	-

III. Encadrements et co-encadrements de travaux de recherche

Doctorant

2010-2011 **Nom** : Rémi DELFOUR-PEYRETHON
Diplôme : Thèse de doctorat
Titre de la thèse: Perturbations métaboliques et exercice intense : Incidence sur les facteurs musculaires impliqués dans la performance
Taux d'encadrement : 50 % avec Christine HANON

Master 2ème année

2009-2010 **Nom** : Rémi DELFOUR-PEYRETHON
Diplôme : Master 2 Recherche : Entraînement : Biologie, Nutrition, Santé (Université Paris Descartes)
Titre du mémoire : Etude de l'oxygénation musculaire au cours d'un effort de pédalage supramaximal : acidose versus alcalose
Taux d'encadrement : 50 % avec Christine HANON
Devenir : Etudiant en première année de thèse en 2010-2011

Nom : Yacine FERGUEN
Diplôme : Master 2 Sciences et ingénierie mention « Biologie et Génome », Spécialité « Réponses biologiques à l'exercice » (UFR SFA - Université Evry Val d'Essonne)
Titre du mémoire : Comparaison de l'évolution de la cinétique de lactatémie en réponse à deux types d'entrainement anaérobie
Taux d'encadrement : 100%
Devenir : Etudiant en préparation physique à l'Université de Californie Santa Barbara en 2010-2011

Nom : Adrien TAOUJI
Diplôme : Master 2 Sciences de la société mention « Sport, usages sociaux et pédagogiques », Spécialité « Intervention sur les compétences sportives » (INSEP, Paris)
Titre du mémoire : Entraînement des muscles inspiratoires chez des coureurs de demi-fond de haut niveau
Taux d'encadrement : 50 % avec Christine HANON
Devenir : préparation le professorat de sport en 2010-2011

2008-2009 **Nom** : Mathieu RABATE
Diplôme : Master 2 Professionnel "Sport : usages sociaux et pédagogiques", Spécialité " Entraînement des sportifs de haut niveau ", (INSEP, Paris)
Titre du mémoire : Evolution de la capacité tampon en réponse à deux types d''entraînement anaérobie (capacité et puissance)
Taux d'encadrement : 50 % avec Christine HANON
Devenir : préparation le professorat de sport en 2010-2011

2007-2008 **Nom** : Amine LEBSIR
Diplôme : Master 2 Sciences et ingénierie mention « Biologie et Génome », Spécialité « Réponses biologiques à l'exercice » (UFR SFA - Université Evry Val d'Essonne)
Titre du mémoire : Etude des paramètres physiologiques impliqués dans la chute de la consommation d'oxygène au cours d'un test maximal
Taux d'encadrement : 100%
Devenir : perdu de vue

2006-2007 **Nom** : Elodie HENRY
Diplôme : Master 2 Sciences et ingénierie mention « Biologie et Génome », Spécialité « Réponses biologiques à l'exercice » (UFR SFA - Université Evry Val d'Essonne)
Titre du mémoire : Mesures des paramètres gazeux chez la souris FB1 et CD147 au cours d'un test incrémental : validation du tapis roulant Panlab par rapport au tapis Columbus
Taux d'encadrement : 100%
Devenir : Technicien d'études cliniques à l'Unité de Recherche Clinique Paris centre en 2010-2011

Master 1ère année

2009-2010 **Nom** : Brice OSWALD
Diplôme : *Master 1 Recherche : Entraînement : Biologie, Nutrition, Santé (Université Paris Descartes)*
Titre du mémoire : Réponse de la cinétique de la lactatémie et de la régulation de l'équilibre acido-basique après un entrainement a dominante anaérobie, relation à la ventilation
Taux d'encadrement : 100 %
Devenir : Etudiant en première année de PCEM pour devenir kiné en 2010-2011

2008-2009 **Nom** : Adrien TAOUJI
Diplôme : Master 1 Sciences de la société mention « Sport, usages sociaux et pédagogiques », Spécialité « Intervention sur les compétences sportives » (INSEP, Paris)
Titre du mémoire : Entraînement des muscles inspiratoires chez des coureurs de demi-fond de haut niveau
Taux d'encadrement : 50 % avec Christine HANON
Devenir : Etudiant en M2 pro en 2009-2010

2007-2008 Congé maternité

2006-2007 **Nom** : Amine LEBSIR :
Diplôme : Master 1 Sciences et ingénierie mention « Biologie et Génome », Spécialité « Réponses biologiques à l'exercice » (UFR SFA - Université Evry Val d'Essonne)
Titre du mémoire : Etude des conditions d'apparition d'hypoxémie au cours d'un test maximal
Taux d'encadrement : 100%
Devenir : Etudiant en M2 recherche en 2007-2008

2005-2006 **Nom** : Xavier MOREAU
Diplôme : Master 1 Sciences et ingénierie mention « Biologie et Génome », Spécialité « Réponses biologiques à l'exercice » (UFR SFA - Université Evry Val d'Essonne)
Titre du mémoire : Effet d'un programme d'entraînement de marche déterminé à partir de la balance glucido-lipidique, sur les réponses métaboliques et cardio-respiratoires chez des sujets obèses
Taux d'encadrement : 100%
Devenir : perdu de vue

2004-2005 **Nom** : Tom MOORE-MORRIS
Diplôme : Master 1 de Biologie Santé mention « Biologie Santé » (Université Montpellier II)
Titre du mémoire : Effet d'un entraînement intermittent à haute intensité et d'une alcalose métabolique sanguine sur la respiration mitochondriale chez le rat
Taux d'encadrement : 100 %
Devenir : Etudiant en post-doctorat à l'Université de Californie San Diego en 2010-2011

Master 1ère année

Au cours de ma thèse, Co-encadrement d'étudiants avec le Professeur Jacques MERCIER (50%)

2003-2004	Un étudiant de Maîtrise de Physiologie et Biologie cellulaire (Université Montpellier II)
	Deux étudiants de Maîtrise de Sciences Biologiques et médicales (Université Montpellier I)
2002-2003	Une étudiante de BTS Analyses biologiques (Cannes)
	Trois étudiants de Maîtrise de Sciences Biologiques et médicales (Université Montpellier I)
2001-2002	Deux étudiants de Maîtrise de Sciences Biologiques et médicales (Montpellier I)

Licence 3 STAPS option Entrainement

2009-2010	3 étudiants
2008-2009	4 étudiants
2007-2008	Congé maternité
2006-2007	3 étudiants
2005-2006	Congé maternité

Chapitre 2 Cadre théorique

Acide lactique, lactate !.... Au secours ! Voici de vilains mots selon la croyance populaire ! Voici venir le déchet mystique issu du muscle strié squelettique à l'exercice, et responsable de tous les maux possibles au cours de l'exercice: crampe, courbature, fatigue intense, lié à un manque d'oxygène… Mais halte là ! Est-ce que le lactate correspond vraiment à ce démon que tout le monde accable ? Sa production est-elle vraiment liée à un manque d'oxygène ? Est-il générateur d'acidose, ou est-ce plutôt une coïncidence ? S'accumule-t-il au sein des fibres musculaires ou bien peut-il être échangé ? Est-il un déchet ou au contraire peut-il participer à la fourniture de substrat pour le métabolisme énergétique ? Au travers de propositions de réponses, ce chapitre a pour vocation de permettre au lecteur d'appréhender le cadre théorique dans lequel s'insèrent mes travaux de recherche, avant d'en décliner les quatre axes thématiques.

Origine du lactate

Il était donc une fois un exercice physique de haute-intensité. Les contractions musculaires, nécessaires à sa réalisation, demandaient de l'énergie chimique sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). Pour répondre à cette requête, les fibres musculaires glycolytiques et oxydatives sollicitées au cours du dit-exercice, augmentaient leur métabolisme énergétique, c'est-à-dire élevaient leur consommation d'oxygène (VO_2), leurs flux métaboliques (oxydatif et glycolytique), et donc l'oxydation de substrats énergétiques afin de produire de l'ATP. Ainsi, pour satisfaire la demande en ATP, le débit oxydatif de production de l'ATP allait s'accroître d'une part, ainsi que le débit de production glycolytique de l'ATP, d'autre part. Tout d'abord, pour subvenir aux besoins des muscles squelettiques en oxygène, la fréquence et l'amplitude respiratoires, ainsi que la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique s'élevaient à l'exercice, accélérant le transport de l'oxygène. Puisque la vitesse d'ajustement du métabolisme oxydatif était lente, comparée au flux glycolytique, la cinétique de la consommation d'oxygène pouvait être décrite par un modèle mathématique exponentiel (150, 243). Par ailleurs, tandis que les fibres musculaires glycolytiques et oxydatives commençaient à accroître leur consommation d'oxygène dès le début de l'exercice de haute intensité, elles dégradaient immédiatement leur réserve en glycogène, qui est une réserve de glucose. Le glucose était ensuite dégradé en pyruvate par la voie de la glycolyse, permettant la formation de deux molécules d'ATP. Ce pyruvate connaissait alors deux destinés : (1) soit il rentrait dans la mitochondrie pour y être transformé et aboutir à la formation de 38 molécules d'ATP en consommant de l'oxygène par le mécanisme de la phosphorylation oxydative. C'est ce qu'on appelle classiquement la voie aérobie ; (2) soit il était converti en lactate par l'enzyme appelée « lactate déshydrogénase » (LDH). Ca y est, le lactate était formé. Reprenons maintenant cette histoire pour essayer de comprendre le choix de la destinée du pyruvate, et de celle du lactate ensuite, ainsi que l'origine de cette acidose « lactique » que l'on vilipende tant.

Ainsi, au cours de l'exercice de haute intensité, sous l'action des catécholamines et du système calcium-calmoduline, la dégradation du glycogène s'accélère fortement et engendre donc la formation d'une grande quantité de pyruvate. L'excès de pyruvate ainsi formé ne pourra pénétrer dans la mitochondrie, et s'accumulera dans le cytosol avant d'être converti en lactate. Comment expliquer alors le devenir du pyruvate ? Pour répondre à cette question, les données relatives aux activités enzymatiques maximales mesurées in vitro au niveau du quadriceps d'un sujet masculin (Cf Tableau récapitulatif (192)) peuvent nous renseigner. En effet, les fibres glycolytiques de type IIb connaissent une vitesse maximale de la LDH de l'ordre de 486 $\mu moles.min^{-1}.g^{-1}$ alors que la vitesse de l'alpha-cétoglutarate-déshydrogénase (une des enzymes limitante de la phosphorylation

oxydative à l'intérieur de la mitochondrie) n'est que de 5 µmoles.min^{-1}.g^{-1}. Aussi, ces résultats révèlent que la conversion du pyruvate en lactate est quasiment 100 fois plus rapide que son oxydation au sein de la mitochondrie. La formation de lactate au cours des exercices intenses n'est donc pas liée à un manque d'oxygène, mais est fonction des vitesses des réactions enzymatiques, et participe au maintien d'une production très rapide en ATP.

Le glycogène est constitué d'atomes de carbone (C), de proton (H) et d'oxygène (O) (CHO). Comme nous venons de le voir, sa dégradation nécessite une succession d'étapes biochimiques pour le transformer du glucose en pyruvate, puis en lactate. Au cours de ces réactions, des protons et des électrons sont libérés du glycogène et sont pris en charge par un transporteur d'électrons (NAD^+) pour former ainsi du $NADH_2$. La poursuite de la dégradation du glycogène et du glucose ne peut donc se faire que si ce transporteur est régénéré et a libéré ses électrons et ses protons, c'est-à-dire qu'il est revenu à la forme NAD^+. - Un premier moyen de régénération réside dans le système de navettes avec la mitochondrie qui va prendre en charge les électrons et protons du $NADH_2$. - Un deuxième moyen de régénération peut se faire grâce à l'enzyme lactate déshydrogénase dont on a déjà parlé. Cette enzyme va former du lactate à partir du pyruvate en permettant la régénération rapide du $NADH_2$ en NAD^+: Ainsi, la formation de lactate permet le maintien d'un flux rapide de dégradation du glycogène en régénérant très rapidement le $NADH_2$, tout en permettant une production extrêmement rapide d'ATP. Ceci s'avère donc extrêmement intéressant pour la performance au cours d'exercices de haute intensité sollicitant un fort flux glycolytique.

Origine des protons

N'oublions pas qu'en parallèle de la production de lactate, les protons s'accumulent au sein de la fibre musculaire (110). L'origine exacte des protons est sujet à débat dans la littérature scientifique (cf (31, 148, 210)), et est difficile à déterminer aujourd'hui du fait des différents facteurs biochimiques influençant leur production et leur élimination. Cependant, différents modèles proposés tentent d'expliquer que l'apparition de l'acidose coïncide avec la production de lactate pendant les contractions intenses du muscle strié squelettique ((201), (225); pour revue, lire (87)). Selon le modèle de Robergs et coll. (201), la production de lactate retarde, mais ne cause pas l'acidose, et le relargage des protons proviendrait de la réaction d'hydrolyse de l'ATP non-mitochondrial issue de la glycolyse, lorsque l'intensité d'exercice augmente au-delà d'un état stable. Le modèle de Stewart (225), quant à lui, propose que lorsqu'un ion lactate est produit, un déséquilibre ionique apparaît du fait de la charge négative de l'anion lactate. Il faut donc qu'une charge positive soit libérée dans le muscle pour compenser ce déséquilibre ionique, d'où une libération de proton à chaque ion lactate produit. Cependant, indépendamment de l'origine des protons, leur vitesse de production peut excéder leur vitesse d'élimination, ce qui conduira, dans ce cas, à une accumulation de protons intracellulaires au cours de l'exercice intense.

Cependant, alors que certaines études rapportent que l'implication de l'acidose dans le processus de la fatigue pourrait être limitée (183), l'accumulation de protons peut affectée la phosphorylation oxydative, certaines activités enzymatiques, et la régulation ionique de certains mécanismes (73, 119, 223). L'élimination des protons intracellulaire pendant un exercice intense peut alors se faire, d'une part, par la capacité tampon musculaire et différents systèmes de transport membranaires au niveau musculaire, et d'autre part, au niveau sanguin, par

l'hémoglobine et les ions bicarbonates (aussi présents dans les compartiments musculaire et interstitiel). L'augmentation de la ventilation permettra ensuite d'éliminer cette acidose métabolique via l'élimination de CO_2 au niveau pulmonaire.

Echanges sarcolemmaux du couple lactate/H^+

Avant de s'intéresser à la destinée du lactate et du proton, rappelons par quel système spécifique sont transportés le lactate et le proton du muscle vers le sang et du sang vers le muscle ou vers les fibres avoisinantes, à la fois au cours de l'exercice, mais aussi au cours de la récupération. Il s'agit en effet d'un système de transporteurs protéiques spécifiques insérés dans les membranes des fibres musculaires squelettiques. Ils appartiennent à la famille des transporteurs de monocarboxylates (MCT). Deux isoformes ont été majoritairement décrites dans les muscles squelettiques : il s'agit de MCT1 et MCT4. Ils ont la particularité de transporter un proton pour chaque molécule de lactate échangée (120), dans le sens du gradient de concentration. On associe à MCT4 une grande capacité de transport du lactate avec une faible affinité (rôle potentiel dans l'extrusion du lactate) et à MCT1 une faible capacité de transport avec une forte affinité (rôle potentiel dans le captage du lactate), les deux isoformes pouvant bien entendu participer aux échanges du couple lactate/proton dans les deux sens. Ces transporteurs jouent donc un rôle important dans la régulation du pH intramusculaire pendant l'exercice de haute-intensité (126). Ils régulent la majorité des efflux de protons (120, 122, 123), en complément de d'autres systèmes, tel que l'échangeur sarcolemmal sodium-proton aussi activé. En effet, pendant l'exercice, l'élimination du couple lactate/H^+ par les MCTs excède la somme de l'élimination des protons par l'échangeur Na^+/H^+ et le système bicarbonate-dépendant (121, 123, 189). Par ailleurs, l'élimination des protons peut aussi se faire par des systèmes tampons intracellulaires (protéines et phosphates, et système tampon métabolique) (23). Mais qu'en est-il pour l'élimination du lactate maintenant ?

Comme les fibres glycolytiques, majoritairement productrices, possèdent peu de mitochondries, le lactate est exporté par les MCT du fait du gradient de concentration de lactate et de proton au cours de l'exercice intense et de sa récupération. Que devient-il ? Soit il est capté par les fibres lentes avoisinantes dans un même muscle, qui vont ensuite le métaboliser. Soit, il est déversé dans le sang, provoquant ainsi une augmentation de la lactatémie. Ce lactate circulant peut ensuite être capté par le cœur qui l'utilisera comme substrat énergétique, mais sera surtout capté au niveau des fibres lentes actives à l'exercice ou préalablement actives si l'on se situe en période de récupération (34). Ces échanges de lactate entre les fibres rapides qui le produisent et les fibres lentes qui le consomment se font donc grâce à un système de navettes appelé « navettes extracellulaires du lactate », mettant en jeu les transporteurs de lactate (34). Le lactate est donc un intermédiaire métabolique et non un déchet, puisqu'il peut servir de substrat énergétique aux fibres lentes pendant l'exercice grâce au métabolisme oxydatif. En effet, le lactate est retransformé en pyruvate au niveau de ces fibres, lequel est ensuite métabolisé au sein des mitochondries pour produire de l'énergie (34). Par ailleurs, une partie de ce lactate capté par les fibres musculaires pourra être transaminé, c'est-à-dire transformer en acide aminé, ou bien pourra servir à reconstituer les réserves en glycogène pendant la récupération par le mécanisme que l'on appelle la néoglycogenèse (57, 75). Ce dernier mécanisme aura lieu principalement au niveau des fibres rapides (57).

Enfin, le lactate peut aussi être capté au niveau du foie pour permettre la synthèse de nouvelles molécules de glucose.

La figure ci-contre (Figure 1) illustre schématiquement l'origine du lactate à partir du glycogène et du glucose, ainsi que son devenir associé à celui des ions H^+.

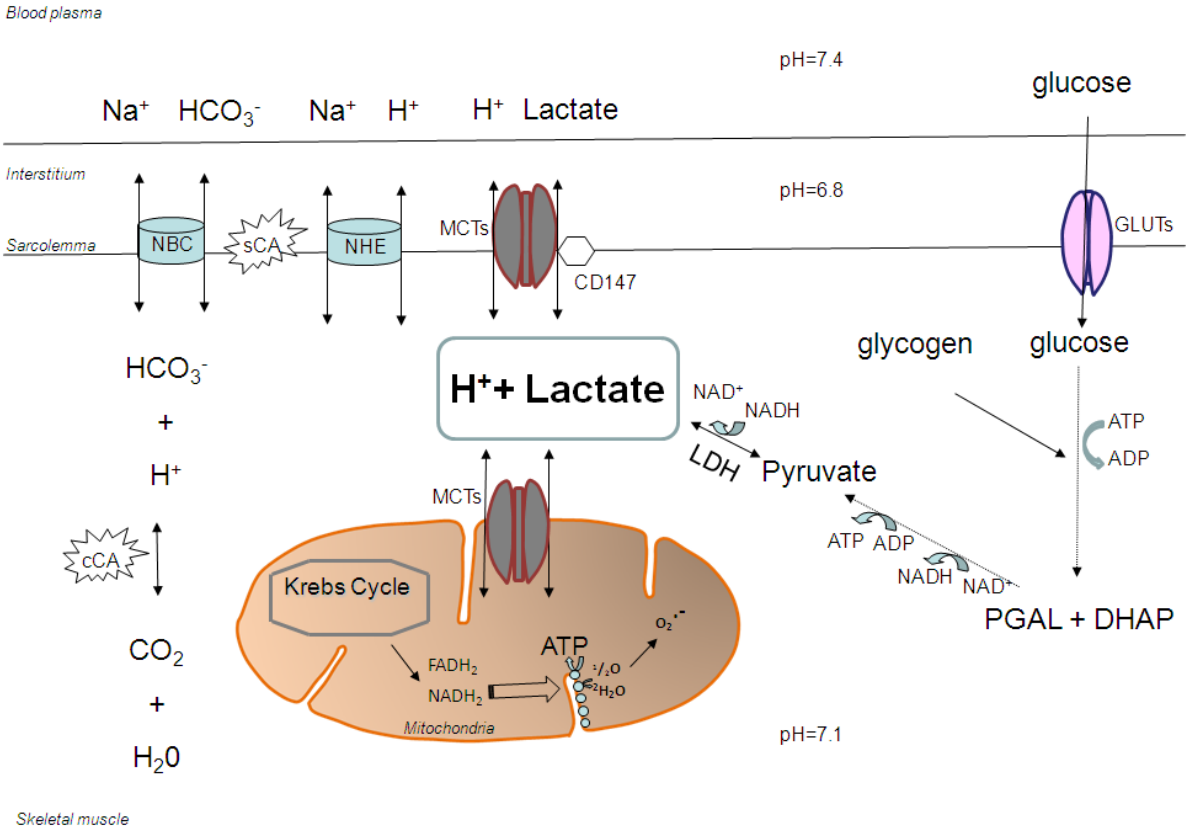


Figure 1 : Présentation schématique de la régulation de lactate et de protons (Thomas et coll. Soumis)
Carbonic anhydrase (CA) represent cytosolic (cCA) and membrane-bound (sCA) CA isoforms. NBC: sodium-bicarbonate co-transporter. NHE: Na^+-H^+ exchanger isoform. MCTs: monocarboxylate transporters (lactate-proton co-transporter). GLUTs: glucose transporters. CD147: cluster of differentiation 147. PGAL: phosphoglyceraldehyde. DHAP : dihydroxyacetonephosphate. LDH: lactate dehydrogenase. Valeurs de pH au repos dans le plasma, le milieu interstitiel et le muscle squelettique

Capacité maximale oxydative

Comme on l'accable encore maintenant, le lactate n'est donc pas un déchet mais un intermédiaire métabolique. Il s'avère intéressant de ne pas négliger à l'entraînement le développement du métabolisme aérobie puisqu'il contribue en grande partie à l'élimination du lactate. De plus, la récupération active accélère sa métabolisation. En effet, une grande partie du lactate est reconvertie en pyruvate pour être ensuite oxydé dans les mitochondries.

Ainsi, le pyruvate et le lactate entrent dans la mitochondrie pour y être oxydés, conduisant à la production d'équivalents réduits qui seront utilisés par la chaîne respiratoire (Figure n°2). Cette dernière est une chaîne d'oxydo-réduction composée de plusieurs protéines et d'enzymes formant des couples redox, localisés dans la membrane interne de la mitochondrie selon un ordre qui dépend de leur potentiel d'oxydo-réduction. La chaîne respiratoire assure ainsi l'acheminement des électrons fournis par les équivalents réduits (NADH et

$FADH_2$) jusqu'à l'accepteur final d'électrons, à savoir l'oxygène. L'apport des électrons à la chaîne respiratoire se fait par le NADH produit par la pyruvate déshydrogénase ou les déshydrogénases appartenant au cycle de Krebs ou à la β-oxydation, au niveau du complexe I ou *NADH/ubiquinone réductase*, par le succinate, au niveau du complexe II ou *succinate/ubiquinone réductase* et par le $FADH_2$ produit par les déshydrogénases de la navette glycérol-3-phosphate et certaines enzymes de la β-oxydation au niveau de l'ubiquinone ou coenzyme Q.

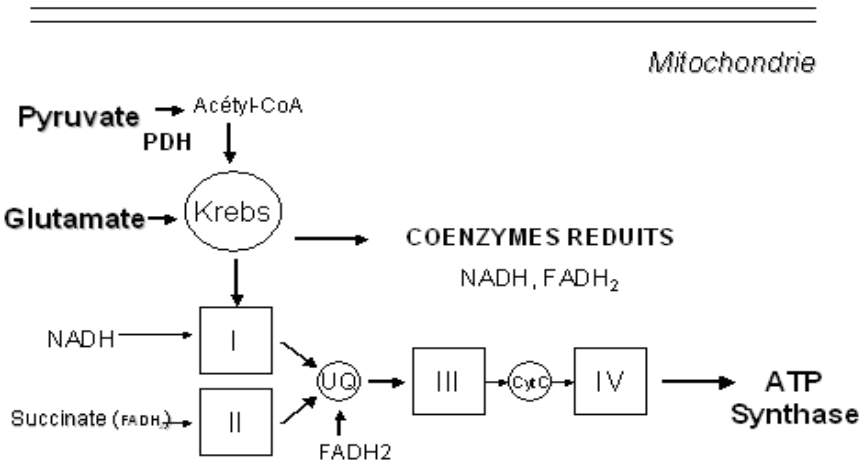


Figure 2 : Schéma de la chaîne respiratoire avec les quatre complexes I, II, III, IV

Les électrons sont ensuite acheminés vers l'oxygène moléculaire par le complexe III (aussi appelé *ubiquinol/cytochrome c réductase* ou *complexe cytochrome bc1*) et par le complexe IV (ou *cytochrome c oxydase*). L'énergie libérée progressivement le long de la chaîne respiratoire est en partie récupérée pour générer de l'ATP par phosphorylation oxydative.

Maintenant, après avoir évoqué les flux métaboliques (glycolytique et oxydatif) producteurs d'ATP, nous allons nous intéresser au rôle des navettes Phosphocréatine/Créatine dans la fourniture d'ATP au niveau des têtes de myosine, et essayer de comprendre le continuum qui existe entre la mitochondrie qui produit l'ATP et les têtes de myosines qui le consomme. Attardons-nous au contrôle des navettes Phosphocréatine/Créatine par les créatines kinases. En effet, le système des créatines kinases contrôle l'utilisation de l'ADP par les mitochondries des muscles oxydatifs afin de répondre à une forte activité contractile. De nombreux travaux ont mis en évidence le rôle très important de la créatine kinase (CK) dans le métabolisme énergétique musculaire (135, 239, 251, 252). Cette enzyme catalyse le transfert réversible d'un groupement phosphate entre la phosphocréatine et l'ADP dans la réaction suivante : $MgADP^- + PCr^{2-} + H+ \Leftrightarrow MgATP^{2-}$ + créatine.

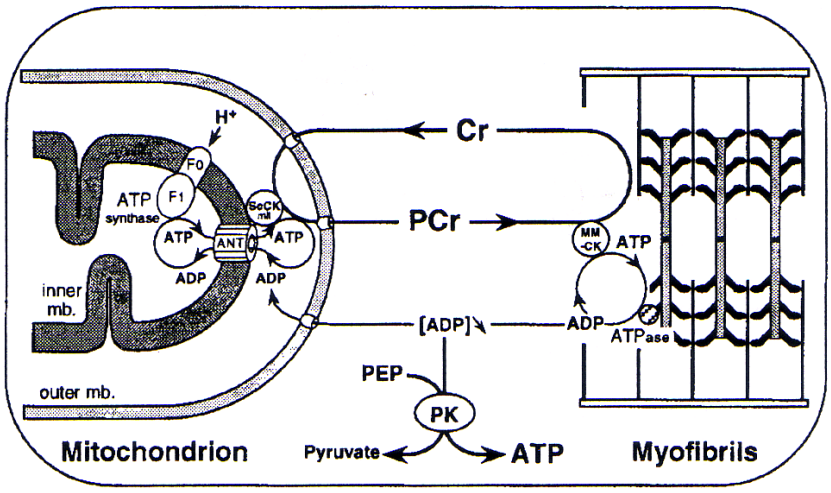


Figure 3: Représentation schématique des navettes de la créatine (BeCKmi : Créatine Kinase mitochondriale, MM-CK : Créatine Kinase cytosolique), d'après Saks et coll. (213)

Dans les fibres oxydatives, la créatine kinase mitochondriale permet via la PCr d'alimenter le système de transport d'énergie (Figure n°3). Cette isoforme est localisée sur le côté extérieur de la membrane interne de la mitochondrie près de l'adénine nucléotide translocase. Pendant la contraction musculaire, la PCr est dégradée. La diminution du rapport PCr/Cr, via la conservation de l'équilibre de la créatine kinase, va alors accroître localement la concentration en ADP à côté de l'adénine nucléotide translocase, ce qui va stimuler la respiration. Comme le montre la figure n°3, l'ATP synthétisé est alors transporté à travers l'adénine nucléotide translocase et phosphoryle la créatine via la CK mitochondriale (mi-CK). La phosphocréatine ainsi formée diffuse dans le compartiment cytosolique jusqu'à la CK cytosolique localisée près des ATPases. La Cr et la PCr jouent le rôle de navette entre les sites d'utilisation d'énergie (myofibrilles et pompes à calcium) et la mitochondrie, ce qui permet d'éviter de larges fluctuations des concentrations de substrats et de produits. Aussi, l'évolution du rapport PCr/Cr agit sur la respiration dans les fibres oxydatives en modulant la concentration en ADP dans l'espace intermembranaire via le système de navette de la créatine. Cette navette peut ainsi être considérée comme un amplificateur du signal cytosolique de l'ADP dans les fibres oxydatives, notamment mis en évidence sur fibres perméabilisées par l'adjonction de créatine (172, 239). Aussi, la mi-CK fonctionne comme un régulateur du niveau d'ADP et d'ATP dans le compartiment mitochondrial des fibres oxydatives en particulier, ce qui permet un contrôle direct de la respiration mitochondriale.

De la physiologie intégrée à une approche cellulaire

Aussi, pour fournir de l'énergie nécessaire à la contraction musculaire, nous ne pouvons plus parler de trois métabolismes anaérobie alactique et lactique, aérobie, qui interviennent successivement et indépendamment pour produire de l'énergie au cours de l'exercice de haute-intensité, mais plutôt d'un continuum entre la dégradation de glycogène/glucose, l'oxydation du pyruvate par la mitochondrie pour fournir de l'ATP, ou sa transformation en lactate, et l'existence des navettes phosphocréatine/créatine assurant la régénération des stocks de phosphocréatine au niveau des têtes de myosine. Ce bref exposé, constituant une partie de mes contenus d'enseignements auprès des étudiants de L3 Entrainement et Master Recherche en sciences et techniques des activités physiques et sportives, nous permet d'appréhender maintenant les différents axes

thématiques de mon activité de recherche. Ils s'inscrivent dans le cadre général de la physiologie énergétique, et comprennent donc quatre axes principaux, qui vont de l'exploration globale de l'Homme en mouvement (explorations à l'effort en laboratoire, tests de terrain) jusqu'à des études du métabolisme musculaire par des techniques d'investigations cellulaires et moléculaires. Ces axes portent sur l'exercice de haute-intensité générant de haut-niveau de fatigue musculaire et les réponses adaptatives qui en résultent au niveau (1) de la cinétique du prélèvement d'oxygène, (2) de l'équilibre acido-basique et du système tampon, (3) des échanges du lactate au niveau sarcolemmal, ainsi qu'au niveau (4) de la capacité maximale oxydative.

Chaque axe de recherche va être maintenant détaillé, et comprend une partie de synthèse des travaux de recherche suivis des perspectives qui en découlent.

Chapitre 3 Axe de recherche n°1 : Consommation d'oxygène et activité contractile intense

Ce premier axe de travail de recherche est le fruit d'une collaboration depuis 10 ans avec le Dr Christine Hanon du Laboratoire de Biomécanique et Physiologie de la Mission Recherche de l'INSEP, réalisé au fil des ans avec le concours de différents collègues, à savoir Henry Vandewalle, Jean Michel Le Chevalier et Stéphane Perrey (Thomas et coll. (230)), Laurence Vivier et Jean-Michel Levêque (Hanon et coll. (98)) ainsi que Pierre-Marie Leprêtre (Hanon et coll. (97)).

Cet axe de recherche concerne les réponses cardio-respiratoires au cours des disciplines athlétiques de 400, 800 et 1500-m courues en situation de compétition. Notre intérêt s'est porté sur ces exercices supramaximaux de haute-intensité, menés à l'épuisement, dans des situations réelles de compétition, avec une très forte sollicitation énergétique comme le reflète les concentrations de lactate mesurées par Lacour et coll. à l'issue de courses réalisées par des athlètes de niveau international (141). Ces disciplines ont la particularité d'être courues avec de fortes variations de vitesse dans le but d'obtenir la meilleure performance, ce qui devrait affecter les réponses physiologiques, et notamment la réponse du prélèvement en oxygène.

Aussi, nous nous sommes intéressés à la cinétique de VO_2 au cours de ces épreuves, et en particulier à déterminer si la valeur de VO_2max était atteinte par les athlètes au cours de ces épreuves brèves et intenses, et si l'état stable obtenu était maintenu. Pour répondre à ces différentes questions, nous avons pu travailler avec un appareil portatif de mesure des échanges gazeux, le K4 (Cosmed, Italie), qui nous a permis de tester les athlètes en condition réelle de compétition.

Travaux de recherche

Cinétique de VO_2 et épreuves de demi-fond 800-1500m

(A3) **Thomas C**, Hanon C, Perrey S, Le Chevalier JM, Couturier A, Vandewalle H. Oxygen uptake response to an 800-m running race. ***International Journal of Sport Medicine***. 26 (4): 268-73, **2005**. (IF: 1.6, A+)

(A9) Hanon C, Leveque JM, **Thomas C**, Vivier L. Pacing strategy and VO_2 kinetics during a 1500-m race. ***International Journal of Sport Medicine***. 29: 206-211, **2008.** (IF: 1.6, A+)

De nombreux travaux se sont attachés à évaluer la dépense énergétique au cours d'épreuves de type supramaximal uniquement sur tapis roulant à puissance constante. Nos études (97, 98, 230) ont permis de mettre en évidence que les données apportées par une évaluation directe de la dépense énergétique en situation de performance s'avéraient contradictoires avec les résultats obtenus sur tapis roulant (à vitesse constante). Pour exemple, Spencer et Gastin (221), ainsi que Draper et coll. (58, 59) ont conclu au fait que la VO_2max n'était pas atteinte au cours de 800 ou 1500 mètres réalisés sur tapis roulant. Nos travaux (98, 230) réalisés sur piste selon le modèle de répartition d'effort de la compétition, montrent le contraire. De fait, sur piste après un départ plus rapide que la vitesse moyenne de la course, les athlètes atteignent respectivement leur VO_2max en moyenne après 45 s et 56 s sur 800 et 1500-m.

L'importance d'une estimation en situation réelle apparaissait donc nécessaire. Il est en effet possible de remarquer que la réalisation d'une performance pour des épreuves qui durent entre 45 sec et 5 min environ, est systématiquement basée sur un départ rapide suivi d'un plateau et le plus souvent d'une chute de vitesse dans la dernière partie de l'épreuve. Ce constat, valant aussi bien pour la course à pied, pour le cyclisme sur piste que pour le kayak en ligne, ne peut être expliqué uniquement par des raisons stratégiques de placement dans le peloton ou de virage de la piste puisque le déroulement dans l'espace de ces disciplines est totalement différent (ligne droite en kayak, taille de la piste différente en cyclisme et en athlétisme). Ainsi, en course à pied, une étude statistique (80) réalisée sur une centaine de courses de 800 m (1 min 40 sec à 1min 54 sec d'effort) a permis de dégager un modèle de répartition de l'effort, mettant en évidence l'intérêt d'un départ rapide puisque la totalité des records est établie selon cette répartition. Ce même travail, réalisé sur 400 puis 1500-m a permis d'aboutir aux mêmes conclusions (96, 100). Enfin, Bishop et coll. (20) ont pu montrer au cours d'une épreuve de 2 min réalisée en kayak que la performance optimale était supérieure après un départ rapide en comparaison avec une course réalisée à puissance constante. Ces résultats sont confirmés en course par Duffield et coll. (62) qui montrent que le délai d'inertie de VO_2 est plus court sur les distances les plus courtes où les vitesses de départ sont donc les plus rapides. Si nos études réalisées en course ont permis de démontrer que les athlètes atteignent leur VO_2max au cours d'épreuves de demi-fond réalisées sur piste, elles ont également mis en évidence une chute de VO_2 observée pour tous les sujets (800 m) ou pour une majorité d'entre eux (1500 m) en fin de course. Cette chute est significativement liée, à celle du volume courant (VT) ($r = 0,98$, $P < 0,05$) et à la diminution de vitesse ($r = 0,93$, $P < 0,05$), malgré le fait que la vitesse reste toujours supérieure à la vitesse associée à VO_2max (VMA : vitesse maximale aérobie) comme l'illustre la figure ci-dessous où la VMA de ces sujets est de 19,9 km.h^{-1} en moyenne.

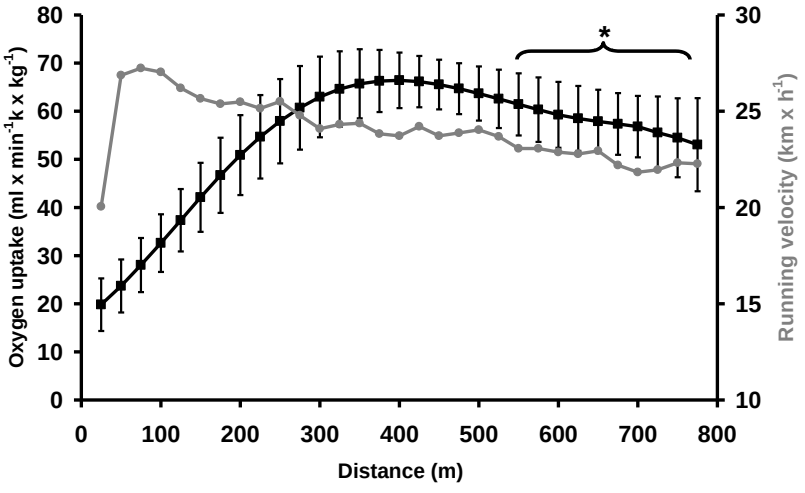


Figure 4: Evolution de la cinétique de la consommation d'oxygène (oxygen uptake) et de la vitesse de course (running velocity) au cours d'un 800 m couru sur le mode compétition. La vitesse finale de course est supérieure à la vitesse maximale aérobie de 19,9 ± 0,2 km.h^{-1}. D'après Thomas et coll. (230).

Qu'en est-il maintenant de la cinétique de VO_2 au cours des épreuves de sprint-long sollicitant fortement le métabolisme énergétique, comme en témoignent les travaux d'Hirvonen et coll. (106) et durant moins d'une minute ? Sur ces distances, les études préalables ont pu montrer que la valeur de VO_2max n'était pas atteinte quand l'épreuve était réalisée sur tapis roulant à puissance constante (104). Par ailleurs, le délai le plus faible

pour atteindre VO_2max (45 s) correspond à la durée d'un 400 m de bon niveau et pourrait ainsi infirmer la possibilité d'atteindre VO_2max. Néanmoins, les vitesses de départ (jusqu'à 10 $m.s^{-1}$ pour des coureurs élites) étant supérieures (8 et 7 $m.s^{-1}$ sur 800 et 1500-m), il est possible d'avancer l'hypothèse que le temps d'inertie de la cinétique d'O_2 peut être réduit à moins de 45 sec. De plus, est ce qu'une chute de VO_2 peut être observée comme sur 800 m et 1500 m ? Pour répondre à ces questions, nous nous sommes proposés d'étudier la cinétique de VO_2 au cours d'un 400 m couru sur le mode compétition et au cours d'un 300 m reproduisant exactement les temps de passage du test du 400 m afin de déterminer le statut acido-basique des athlètes préalablement à la chute inexorable de vitesse dans la dernière ligne droite où le niveau de fatigue est extrême.

Cinétique de VO_2 et épreuves de sprint-long de 400m

(A14) Hanon C, Lepretre PM, Bishop D, **Thomas C**. Oxygen uptake and blood metabolic response to a 400-m race. ***European Journal of Applied Physiology***. 109(2): 233-40, **2010.** (IF: 2.0, A+)

Le 400 m est une épreuve particulière pendant laquelle les différents métabolismes énergétiques sont sollicités de façon maximale ou quasi maximale. Il a été montré que le pic de consommation d'oxygène pouvait atteindre entre 80 et 90% de VO_2max (63, 221). De plus, Duffield et coll. (63) ont estimé que la contribution anaérobie pendant une course de 400 m était également importante et pouvait atteindre entre 57 à 65 % des besoins énergiques totaux. L'importance de cette contribution est également démontrée par la relation significative ($r = 0.85$, $P < 0.01$) entre la stimulation de la glycolyse, estimée par les niveaux de concentration maximale de lactate (supérieure à 20 $mmol.l^{-1}$) et la vitesse moyenne soutenue pendant la course de 400 m chez des athlètes élites (141).

Nos résultats indiquent qu'au cours d'une course de 400 m, les athlètes bien entraînés sont capables d'atteindre 94 % de leur VO_2max en moins de 25 s. Cette valeur pic de VO_2 (VO_2pic) est plus élevée que celles préalablement observée dans des études comparables où les sujets pouvaient atteindre 82 % (63), et 89 % (221) de VO_2max au cours d'un 400 m réalisé sur le terrain. A notre connaissance, c'est la première fois que des valeurs relatives sont atteintes aussi rapidement dans une épreuve de course. Comme l'a mentionné P Gastin (82) dans sa revue de question, il a été montré que VO_2 peut atteindre jusqu'à 90 % des valeurs maximales des athlètes après 30 à 60 s (78, 84, 89, 191). Cependant, les études citées dans cette revue sont toutes basées sur des épreuves brèves et intenses de pédalage avec un départ rapide (test de Wingate ou exercice « all-out »). De plus, les études basées sur la manipulation de la stratégie de course au cours d'exercices maximaux ont pu montrer que la VO_2 peut être augmentée en utilisant un départ de type « all-out » (20, 83) ou une stratégie type départ de compétition (98, 230). Ces différents départs rapides peuvent engendrer une plus grande dégradation de phosphocreatine (PCr) au début de l'exercice (106). De façon similaire, le pourcentage élevé de VO_2pic observé dans notre étude comparativement aux études antérieures, peut être mis en relation avec l'intensité du départ réalisé par nos sujets entraînés, puisqu'un pic de vitesse de 8.37 $m.s^{-1}$ (soit 164.2 % v-VO_2max), possible par un départ en starting-block, a été atteint entre 50 et 75 m de course. Ces différences dans les valeurs relatives de VO_2pic observées dans les études relatives au 400 m peuvent être également dues à l'échantillonnage de VO_2, puisque nous avons volontairement utilisé une fenêtre de 5 s afin d'avoir au moins 10 points. En effet, les auteurs tels que Duffield et coll. (63) et Spencer et Gastin (221) ayant pour but de déterminer les contributions des systèmes énergétiques n'avaient pas besoin d'utiliser une fenêtre de moyennage aussi

petite. La vitesse et la consommation d'O_2 n'étant jamais stable au cours du 400 m, une large fenêtre d'échantillonnage a pour effet de lisser et donc de diminuer les valeurs pic. Nous pouvons donc conclure que la consommation d'oxygène peut atteindre des valeurs proches des valeurs maximales au cours d'un exercice de course bref et intense pourvu que la vitesse et la durée de l'exercice soient suffisantes.

De plus, une chute de VO_2 correspondant à 15 % de la valeur de VO_{2pic} a été observée dans le dernier 100 m du 400 m pour tous les athlètes (Figure 5); confirmant en cela les résultats préalables déjà observés au cours d'exercices de course épuisants réalisés à puissance constante (177, 185) et sur le terrain (98, 230). Par ailleurs, bien que non discuté par les auteurs respectifs, ce phénomène apparaît sur les figures d'autres études réalisées sur le terrain en kayak ou en cyclisme (20, 249, 250). Néanmoins, les études antérieures réalisées sur 400 m n'observaient pas de chute de VO_2. Cette fois encore, ceci peut être expliqué par le choix des fenêtres d'échantillonnage utilisées par les auteurs (200m (63) et 30 s (114)) qui ne permettent pas d'observer ce phénomène au cours d'un exercice aussi court. Nummela et coll. (177) qui avaient observé une chute de VO_2 à la fin d'un exercice maximal de 50 s sur tapis roulant utilisaient également un moyennage sur 5 s.

Par ailleurs, dans le dernier 100 m de la course de 400 m, on observe une diminution significative du pH (de 7,18 après 300 m de course à 7,00 après 400 m de course, soit une augmentation de près de 60 % du nombre de protons) et une diminution significative de la $[HCO_3^-]$ (de 10,7 après 300 m de course à 4,9 $mmol.l^{-1}$ après 400 m de course, soit une diminution de l'ordre de 54 %). Les valeurs de pH et de $[HCO_3^-]$ mesurées au début de la chute de VO_2 (300 m) sont significativement corrélées linéairement aux valeurs finales de VO_2 (97). Cette « aggravation » de l'état métabolique observée à la fin du 400 m, est conforme aux valeurs de bicarbonates relevées dans le sang après une compétition d'aviron (173) ainsi qu'aux valeurs de capacité tampon musculaire que nous avons observées à la fin d'un exercice épuisant de 45 s (25). Ainsi, les chutes de VO_2 et de vitesse pourraient entre autre être liées à des inhibitions de la phosphorylation oxydative consécutives à l'acidose dans les muscles actifs (119) et par conséquent à la déplétion d'ATP observée à la fin de la course de 400 m race (106).

De plus, Dempsey et coll. (51) ont préalablement démontré que l'accumulation des ions H^+ pouvait induire des perturbations physiologiques dans le système de transport d'O_2. De fait, pendant les courses de 400, 800 et 1500 mètres, les sujets présentent des valeurs de fréquence respiratoire et de volume courant particulièrement élevées. Ces résultats peuvent indiquer que les coureurs hyperventilent dans le but de partiellement compenser l'acidose métabolique et de maintenir une pression alvéolaire partielle en O_2 optimale (168). Il est à noter que la ventilation continue d'augmenter alors que VO_{2pic} a déjà été atteint (51). De plus, une fatigue des muscles respiratoires et une diminution du volume courant ont déjà été démontrées au cours d'exercices épuisants (81), ce qui pourrait indiquer une réduction de la force des muscles inspiratoires. Au cours d'exercices maximaux sollicitant l'ensemble du corps, la combinaison d'un pH très bas et d'une faible capacité vitale (non mesurée dans cette étude) comme démontré par Nielsen et al 1999) pourrait devenir critique pour la pression artérielle en oxygène (PaO_2) et par conséquent pour VO_2 (51).

Comparaison de la chute de VO_2 sur les trois épreuves 400, 800 et 1500 m

(A17) Hanon C, **Thomas C.** Consequences of efficient pacing strategies for 400-, 800- and 1500-m races on VO_2 response. ***Journal of Sport Sciences***. In press (IF: 1.6, A)

Si l'on fait maintenant la comparaison de ces trois épreuves supramaximales menées à l'épuisement (99), nous pouvons observé que la vitesse finale décroit significativement sur les trois distances, avec la plus lente vitesse observée dans le dernier 100 m du 400 m (diminution de 23% par rapport à la valeur pic) contre seulement une diminution de 12 et 4 % respectivement sur 800 et 1500 m. De plus, dans le dernier 100 m, la chute de VO_2 est d'autant plus importante que l'exercice est bref et intense chez tous les athlètes (15,6% au cours du 400 m contre 9,9% au cours du 800 m) mais n'est pas systématique chez les coureurs de 1500 m. Enfin, l'amplitude de cette chute est corrélée avec la diminution du volume courant dans le dernier 100 m de chaque distance ($r = 0,85$, $P < 0,0001$) et avec la concentration maximale de lactate sanguin ($r = 0,55$, $P < 0,005$).

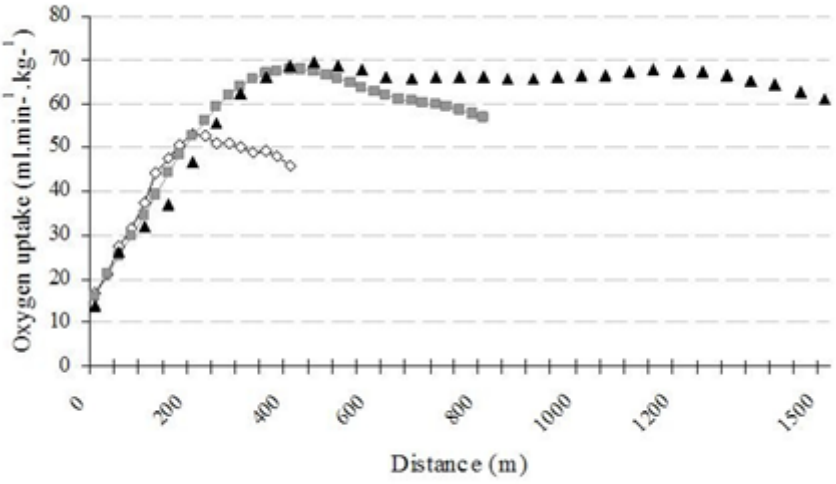


Figure 5: Comparaison des cinétiques moyennes de VO_2 au cours du 400, 800 et 1500 mètres avec un moyennage de 50 m pour une meilleure représentation graphique. D'après Hanon et Thomas (99).

Par ailleurs, nous tenons à souligner que ce phénomène de chute ne peut relever d'un problème méthodologique lié à nos appareils de mesure des échanges gazeux (le K4 (Cosmed), le K4b2 (Cosmed) et le Quarck (Cosmed)). Ces appareils sont utilisés à l'heure actuelle par de nombreux chercheurs (19, 250) et ont fait l'objet de validation pour des exercices sous-maximaux et maximaux (64, 103). De plus, les différents auteurs qui ont rapporté une chute de VO_2 avaient utilisé d'autres appareils. Nummela et Rusko (177) avaient utilisé un analyseur des gaz Sensormedics 2900Z fonctionnant avec une chambre de mélange, alors qu'Astrand et coll. (4) avaient utilisé des sacs de Douglas. De leur coté, afin de s'affranchir de ce problème d'ordre méthodologique, Perrey et coll. (185) avaient employé deux appareils, à savoir un analyseur des gaz de type CPX/D Medical Graphics et un spectromètre de masse de type Marquette MGA-110A, fonctionnant tous les deux en cycle par cycle. De plus, comme nous l'avons préalablement précisé, la fenêtre de moyennage de la cinétique de VO_2 est un élément à prendre en compte pour évaluer la chute de VO_2, notamment sur les épreuves de courtes durées

(inférieure à 1 min). Enfin, afin d'établir un consensus dans la définition de la chute de VO_2, nous considèrerons maintenant comme effective cette chute de VO_2 si elle supérieure ou égale à 5 ml et supérieure ou égale à 10 % entre la valeur pic de VO_2 atteinte au cours du test considéré et la valeur finale de VO_2 moyennée sur au moins 5 sec.

Cinétique de VO_2 et exercices supramaximaux

Résumé :

Nous avons mis en évidence une atteinte de la consommation d'oxygène maximale au cours des épreuves de demi-fond courts de 800 et 1500 m, et une atteinte de 94 % de la VO_{2max} au cours du 400 m, et ce dans un délai d'autant plus court que l'exercice est court et intense. La vitesse finale décroit significativement sur les trois distances, avec une vitesse la plus lente observée dans le dernier 100 m du 400 m (diminution de 23 % par rapport à la valeur pic) contre seulement une diminution de 12 et 4 % respectivement sur 800 et 1500 m. Dans le dernier 100 m, la chute de VO_2 est d'autant plus importante que l'exercice est bref et intense chez tous les athlètes (15,6 % au cours du 400 m contre 9,9% au cours du 800 m) mais n'est pas systématique chez les coureurs de 1500 m. L'amplitude de cette chute est corrélée avec la diminution du volume courant dans le dernier 100 m de chaque distance ($r = 0,85$, $P < 0,0001$) et avec la concentration maximale de lactate sanguin ($r = 0,55$, $P < 0,005$), et n'est observée que pour des épreuves sollicitant ou s'approchant de VO_2max.

De plus, il a été démontré que les évolutions de la VO_2 et de la vitesse étaient fortement corrélées dans les derniers 200 m et qu'à la fois la chute de vitesse et la VO_2 finale observées au cours du 400 m étaient liés aux valeurs d'acidose mesurées à 300 m de course. Nous pouvons donc faire l'hypothèse que des mécanismes communs peuvent expliquer la chute de VO_2 et de vitesse. La question qui reste est celle de la causalité de l'un ou l'autre des paramètres.

Enfin, à partir de nos données expérimentales et de celles de la littérature, nous avons défini un critère permettant de considérer la chute de VO_2 comme effective lorsque la différence entre la valeur pic de VO_2 atteinte au cours du test considéré et la valeur finale de VO_2 moyennée sur au moins 5 sec est supérieure ou égale à 5 ml et supérieure ou égale à 10 %.

Publications : 4 articles publiés dans des revues indexées ISI
Contrats de recherche : 3 contrats (Ministère de la jeunesse et des sports et de la vie associative)
Encadrement : 3 étudiants de L3 (stage recherche) et 1 étudiant de M2 Recherche

Dans la continuité de ces travaux, nous avons bien entendu souhaité appréhender les mécanismes potentiels sous-jacents à la chute de VO_2. La puissance (constante ou variable) et l'acidose métabolique sont deux facteurs qui ont retenu notre attention, et dont nous avons voulu tester l'influence sur la chute de VO_2 en étudiant les différentes étapes de la chaîne de transport de l'oxygène.

Perspectives de recherche

Observations d'une chute de VO_2 au cours d'exercices menés à l'épuisement

Nos précédentes études ont donc mis en exergue, que suite à un état stable, une diminution de VO_2 pouvait se produire à la fin d'épreuves exhaustives d'intensité sévère à supramaximale. Cette diminution de VO_2 en fin d'exercice a été mise en évidence au cours d'épreuves courues selon une stratégie de compétition : chez tous les athlètes au cours d'un 800m (230), chez 8 athlètes sur 12 lors d'un 1500m (98) et chez tous les athlètes sprinteurs sur 400m (97). L'analyse attentive des figures présentées dans les articles princeps d'Astrand et Saltin (4), de Gastin et Lawson (84), de Yamamoto et Kanehisa (249), de Zamparo et coll. (250) et de Bishop et coll. (20) fait apparaître, semble-t-il, le même phénomène, que ce soit sur bicyclette ergométrique ou kayak. La particularité de toutes ces études repose sur la stratégie de gestion de l'effort au cours de l'épreuve, avec à savoir un départ très rapide suivi inexorablement d'une chute de vitesse (ou de puissance) jusqu'à la fin de l'exercice, mais qui se maintient toujours à un niveau de vitesse (ou de puissance) supérieur à la vitesse maximale aérobie. On peut aussi s'interroger sur le fait que la chute de VO_2 pourrait être liée à la chute de vitesse, mais différentes études menées sur un exercice exhaustif à puissance constante ont relaté aussi ce phénomène de chute de VO_2. Ainsi, Perrey et coll. (185) ont mis en évidence lors d'une épreuve sous maximale effectuée à 95 % de VO_2max et conduite jusqu'à l'épuisement, une décroissance de VO_2 ($P < 0,01$) lors de la dernière phase de sa cinétique chez 7 sujets d'endurance entraînés sur 13. De même, Nummela et Rusko (177) ont décrit au cours d'un 400 m, réalisé sur tapis roulant et mené jusqu'à l'épuisement, une baisse significative de VO_2 ($P < 0,05$) en fin d'exercice, chez 13 sujets sur 14. Enfin, Billat et coll. (19) ont observé le même phénomène au cours d'épreuves de 800 et 1500 mètres chez certains de leurs sujets.

Hypothèses permettant d'expliquer la chute de VO_2

Aussi, quelque soit la répartition de l'effort, il ressort comme point commun de ces études un épuisement volontaire des sujets ainsi qu'une sollicitation d'un pourcentage élevé de VO_2max, alors que les intensités, et donc les durées d'effort, sont différentes. La chute de VO_2 peut donc être un des facteurs interférant avec la chute de vitesse, mais ceci n'est pas systématique. D'un point de vue physiologique, nous pouvons émettre différentes hypothèses sur les facteurs susceptibles de contribuer à la chute de VO_2, bien que les causes théoriques de cette chute de VO_2 aient été peu examinées. Néanmoins, Perrey et coll. (185) avancent plusieurs hypothèses non exclusives : une chute du débit cardiaque et/ ou de la différence artério-veineuse en O_2 imputable à une vasoconstriction dans les muscles actifs, une diminution de la saturation artérielle en O_2 et/ou une inhibition des phosphorylations oxydatives. De plus, une fatigue des muscles respiratoires a pu être démontrée lors d'exercices épuisants (116). La chute du volume courant qui peut selon Gallagher et coll. (81)

témoigner d'une réduction de la force des muscles inspiratoires, a par ailleurs été mise en évidence dans les précédentes études où une chute de VO_2 avait été observée (98, 185, 230).

Acidose et chute de VO_2

Il a par ailleurs été démontré que l'acidose métabolique induite à l'exercice pouvait provoquer différentes perturbations physiologiques dans la chaîne de transport de l'oxygène (51). Or récemment, nous avons mis en exergue une forte relation inverse entre la chute de VO_2 dans le dernier 100 m d'une course de 400 m et l'acidose sanguine à 300 m de course ($r = - 0.76$, $P < 0.05$) et la déplétion en ions bicarbonates ($r = - 0.67$, $P < 0.05$) (97). De plus, la baisse de VO_2 était inversement corrélée à la valeur de saturation artérielle en oxygène (SaO_2) mesurée à la première minute de récupération ($r = - 0.73$, $P < 0.05$). Une relative désaturation artérielle est susceptible de s'installer à l'exercice à des intensités voisines de VO_{2max} (52), et pourrait provoquer sa chute avant l'épuisement total de l'athlète (53). De leur côté, Nielsen et coll. (174) ont montré qu'une supplémentation en bicarbonate au cours d'une épreuve maximale de 2000 m en aviron, atténuait l'acidose métabolique et consécutivement la désaturation artérielle, ce qui nous laisse spéculer sur une possible atténuation de la baisse de VO_2 lorsque l'acidose est compensée. Enfin, Jubrias et coll. (119) ont démontré que l'acidose pouvait inhiber les mécanismes de phosphorylations oxydatives au cours de l'activité musculaire, ce qui pourrait conduire potentiellement à une baisse de VO_2. Ceci irait dans le sens des travaux de Hirvonen et coll. (106) qui ont observé une baisse de la concentration en ATP musculaire dans le dernier 100 m d'une épreuve de 400 m, pouvant témoigner d'un moins bon rendement oxydatif lié aux perturbations métaboliques.

Acidose et prise de bicarbonate

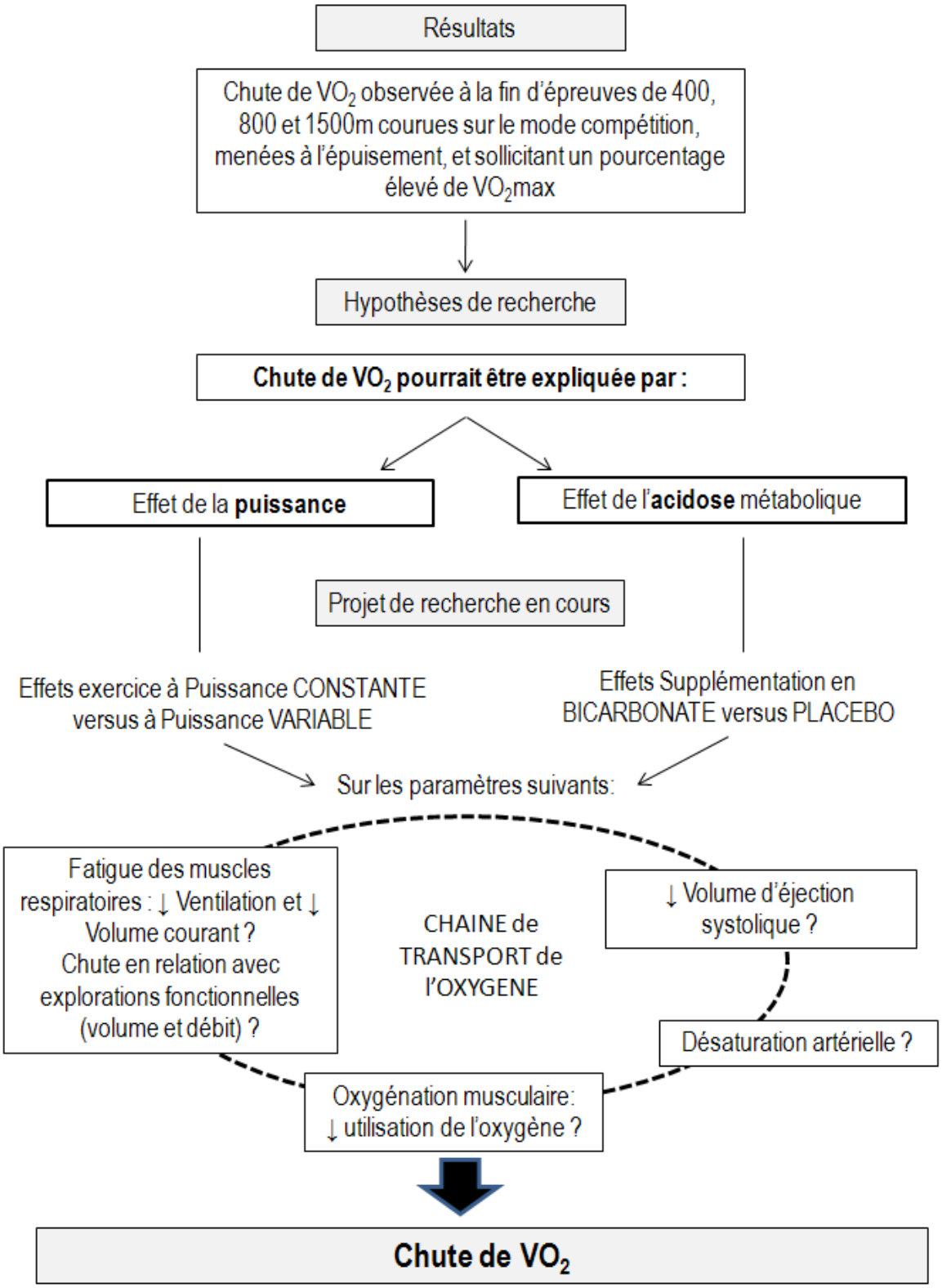
L'ingestion de bicarbonate avant l'exercice est connu pour réduire l'acidose induite au niveau des muscles squelettiques, du milieu interstitiel et du compartiment sanguin pendant des contractions musculaires répétées et intenses (149, 226). Certaines études ont observé un effet positif sur la performance (161, 245), tandis que d'autres ne rapportent aucun effet (33, 131). Dans le cadre de notre travail, l'ingestion de bicarbonate contre placebo nous permettrait d'étudier précisément le rôle de l'accumulation de protons sur les différentes étapes de la chaîne de transport de l'oxygène puisqu'il a été montré une diminution de la réponse de VO_2 après la prise de bicarbonate au cours d'un exercice d'intensité sous-maximale, i.e. 80 % de VO_2max (17). Nous pouvons ainsi émettre l'hypothèse d'une minimisation de la chute de VO_2 en situation d'alcalose.

Pour répondre à ces questions, avec Christine Hanon, nous avons réuni différents collègues, chacun spécialiste, à savoir David Bishop (équilibre acido-basique), Sylain Dorel (cyclisme et tests supramaximaux), Pierre-Marie Leprêtre (système cardiaque), et Stéphane Perrey (oxygénation musculaire et préfrontale), ainsi que notre étudiant en Thèse Rémi Delfour-Peyrethon. Après l'obtention d'un financement du Ministère de la Jeunesse et des Sports et de la vie associative, tous ensemble nous avons testé des athlètes cyclistes entrainés au cours d'un test à puissance constante -afin de déterminer si la chute de VO_2 peut se produire indépendamment de la chute de vitesse- et au cours de deux tests all-out de 1 min 10 (équivalent du 1 km sur piste en cyclisme) après supplémentation en double aveugle en bicarbonate versus placebo -afin de tester l'impact de l'acidose sur la chute de VO_2-. Nous nous proposons d'étudier maintenant les réponses cardiorespiratoires (mesurées à l'aide

d'un appareil de mesures des échanges gazeux, le Cosmed Quarkb^2 (Rome, Italie), d'un appareil de mesure des paramètres cardiaques, le Physioflow (Manatec Biomedical, Paris, France), et d'un spiromètre électronique Spirobank II (Rome, Italie) ainsi que les réponses métaboliques (mesurées à l'aide d'un système NIRO-300 (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japon) pour l'oxygénation musculaire et d'un appareil i-STAT (Abbott, Les Ulis, France) pour la détermination des gaz du sang et du lactate sanguin, au cours de ces tests, où nous avons bien observé des chutes de VO_2. Les résultats sur l'impact des variations de l'équilibre acido-basique sur l'oxygénation musculaire et la performance constitueront une première partie du travail de thèse de Rémi Delfour-Peyrethon.

Faisabilité : Une collaboration avec cinq collègues nous a permis à Christine Hanon et moi, d'établir ce projet de recherche, qui a été financé par le Ministère de la Jeunesse, des Sports et de la Vie Associative. Les données expérimentales ont été recueillies en 2010 au Laboratoire de Biomécanique et Physiologie de l'INSEP, et sont actuellement en cours de traitement et d'interprétation. Quatre pistes se dégagent : les effets de la puissance constante sur la chute de VO_2 et les paramètres de la chaine de transport de l'oxygène (Hanon et coll.), les perturbations métaboliques régulées par la prise de bicarbonate versus placebo et leurs incidences sur (1) la chute de VO_2 et les paramètres cardiaques et musculaires (Leprêtre et coll.), et (2) sur la chute de VO_2 et la régulation de l'équilibre acido-basique contrôlé par le système ventilatoire (Thomas et coll.). Enfin, les facteurs de la performance (Bishop et coll.), ainsi que les causes de la baisse de l'oxygénation préfrontale observée seront de même étudiés (Perrey et coll.).

Synthèse de l'Axe 1



Chapitre 4 Axe de recherche n°2 : Acidose, système tampon et activité contractile intense

Ce deuxième axe de recherche a été développé à l'issue de ma thèse par une étroite collaboration avec le Pr David Bishop rencontré il y 8 ans, au sein du Laboratoire de Physiologie des Interactions dirigé par le Pr Jacques Mercier, puis s'est poursuivit par un travail collectif entre l'université d'Evry, l'INSEP (avec le Dr Christine Hanon), et l'université de Poitiers (avec le Dr Olivier Bernard).

Comme nous l'avons précisé dans la partie théorique, l'élimination des protons pendant un exercice intense est régulée par différents systèmes de transport membranaire, par la capacité tampon intramusculaire (βm), et par les ions bicarbonates et l'hémoglobine au niveau sanguin. Dans cette partie, nous allons nous intéresser aux réponses de la capacité tampon au niveau musculaire et aux perturbations métaboliques, suite à des exercices et des entrainements réalisés à haute-intensité, puis déterminer l'incidence du niveau d'expertise sur les perturbations métaboliques et la performance, avant d'énoncer des perspectives de recherche.

Travaux de recherche

Effets de l'exercice et de l'entrainement sur la capacité tampon musculaire

Les travaux présentés dans ces deux études suivantes relèvent d'expérimentations réalisées en Australie par David Bishop et Johann Edge, au cours desquelles des biopsies musculaires ont été prélevées, puis envoyées à Montpellier par UPS, où nous avons ensuite effectué différents dosages musculaires avec David Bishop. Cette partie est dédiée à la mémoire de Johann Edge.

(A6) Bishop DJ, Edge J, **Thomas C**, Mercier J. High-intensity exercise acutely decreases the membrane content of MCT1 and MCT4 and buffer capacity in human skeletal muscle ***Journal of Applied Physiology***. 102 (2): 616-21, **2007**. (IF: 3.7, A+)

(A13) Bishop DJ, Edge J, Mendez-Villanueva A, **Thomas C**, Schneiker K. High-intensity exercise decreases muscle buffer capacity via a decrease in protein buffering in human skeletal muscle. ***Pfluger Archierve European Journal of Physiology***. 458(5): 929-36, **2009.** (IF: 3.8, A+)

La capacité tampon du muscle strié squelettique (βm in vitro) est estimée classiquement par titration d'un homogénat musculaire avec un acide fixe, et évalue la contribution des tampons physicochimiques, tels que des résidus histidine liés à des protéines, des dipeptides contenant des noyaux imidazoles et des phosphates à l'intérieur du muscle. Cette estimation de βm ne prend, cependant, pas en compte les tampons métaboliques « dynamiques » tels que la rephosphorylation de l'ADP en PCr. En 1998, Pilegaard et coll. (186) ont étonnamment observé une baisse de la capacité tampon musculaire juste après un exercice excentrique intense chez le rat. De notre coté, nous avons aussi mis en évidence qu'un exercice de haute intensité de 45 s était associé à une diminution aigue de βm post-exercice chez des femmes modérément entrainées (25). Les résultats de cette première étude chez l'homme nécessitaient d'être confirmés, et nous devions déterminer si cette réponse était une réponse typique à l'issue de différents types d'exercices de haute-intensité, et si elle était observée chez tous les sujets (homme et femme, entraînés et non entraînés). En effet, les réponses métaboliques diffèrent entre les hommes et les femmes (69) et entre les sujets entraînés et non-entraînés (101). Aussi, il se pourrait que les variations de βm diffèrent alors en fonction des populations étudiées et du niveau d'entraînement. Par ailleurs, il nous semblait intéressant de déterminer lequel ou lesquels des tampons physico-chimiques mesurés par la technique de titration subissait(ent) une diminution à l'issue de ces activités

contractiles intenses (c'est-à-dire les phosphates intramusculaires, les dipeptides et les résidus histidine des protéines, notamment de la carnosine (N-β-alanyl-histidine). Dans ce contexte, nous avons évalué la capacité tampon du muscle avant et immédiatement après différents types d'exercice de haute intensité : exercice réalisé à 120 % de VO_2max et exercice de sprints répétés (6 x 4 s de sprint all-out entrecoupés de 21 s de récupération), ainsi qu'avant et après un entrainement intermittent de six semaines à haute intensité pour déterminer s'il existait un effet protecteur avec l'entrainement.

Pour information, la mesure de la capacité tampon musculaire totale se fait à partir d'un homogénat (c'est-à-dire qu'on broie le muscle dans une solution contenant du fluoride de sodium) et la mesure de la capacité tampon musculaire déprotéinée se fait à partir d'un homogénat identique où l'on ajoute de l'acide sulfosalycilique avant centrifugation à 1000 g pendant 10 min pour détruire les protéines (181). Ensuite, on mesure le pH à l'aide d'une microélectrode à pH connectée à un pHmètre. Après cette mesure initiale, on ajuste le pH de l'homogénat à 7,2 avec de l'hydroxyde de sodium, puis on titre jusqu'à un pH de 6,2, c'est-à-dire que l'on ajoute successivement 2 µl d'acide chlorhydrique à 10 mM, puis on détermine la capacité tampon à l'aide de la quantité d'acide que l'on a ajouté. Plus on a ajouté d'acide pour atteindre la valeur de pH de 6,2, plus la capacité tampon du muscle est importante puisque le muscle résiste à l'acidose induite.

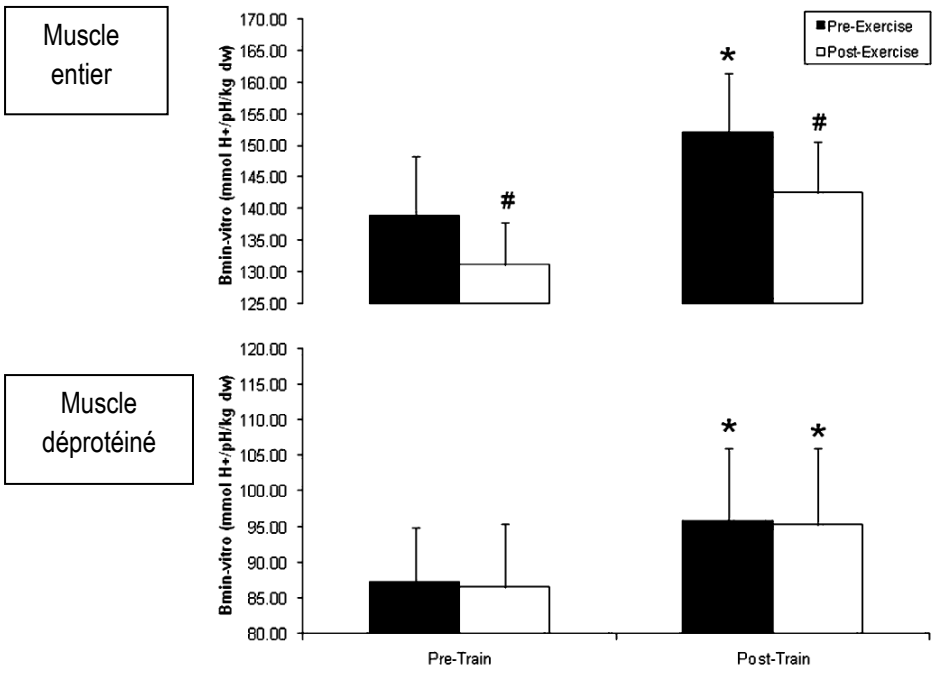


Figure 6: Evolution de la capacité tampon musculaire mesurée par titration ($\beta m_{in\ vitro}$; mmol H^+ kg de muscle sec d.w.$^{-1}$ pH^{-1}) avant (en noir) et après (en blanc) exercice dans le muscle entier et dans le muscle déprotéiné avant et après six semaines d'entrainement intermittent à haute intensité chez des femmes actives. P < 0.05: augmentation significative après l'entrainement. # P < 0.05, différence significative entre pre et post-exercice. * différence significative entre pre et post entrainement. D'après Bishop et coll. (23).

Que nous apprend cette Figure 6 ? La capacité tampon totale du muscle diminue après un exercice de haute intensité chez tous les sujets (A), alors que la capacité tampon non-protéique ne varie pas (B), et ce avant et après entrainement en sprints. Aussi, pour des valeurs de pH musculaire comprise dans cette étude entre 6,61 et 6,78 post-exercice, nous pouvons conclure que la diminution de βm totale est liée à la diminution de la part protéique, et donc mettre en cause l'histidine, seul acide aminé à exercer une fonction tampon dans la gamme

physiologique de pH intracellulaire (109). Sa diminution pourrait relever d'un ou plusieurs facteurs, à savoir (1) une perte de protéines musculaires au niveau du muscle, et/ou (2) un relargage de résidus histidine à partir de protéines, et/ou (3) des modifications chimiques du noyau imidazole appartenant à l'histidine. D'autres études sont nécessaires maintenant pour étudier la perte de protéines après un exercice bref (inférieur à 3 min) et intense (supérieur à VO_{2max}), et de déterminer la cinétique de régénération.

Par ailleurs, si l'entrainement ne protège pas des effets délétères de l'exercice aigu, nos résultats montrent qu'il augmente la capacité tampon totale du muscle, qui résulte à la fois d'une augmentation de la part protéique et de la part non-protéique de la capacité tampon (23). Ceci ne semble pas résulter d'une modification de la concentration de phosphate intracellulaire après entrainement (101), mais pourrait être expliqué en partie par une augmentation de la carnosine déjà observée après entrainement (180, 212, 227). De plus, la baisse de βm totale post-effort est positivement corrélée à βm totale mesurée au repos, cette dernière étant donc un facteur plus important que le type d'exercice réalisé (continu ou répété). Ces résultats signifient aussi que les athlètes entrainés connaissent une variation plus importante de leur capacité tampon au cours de l'exercice intense que les sujets peu ou pas entraînés.

Nous avons ainsi mis en évidence que des exercices de haute intensité (sprint isolé et sprints répétés) provoquaient une baisse significative de la capacité tampon musculaire (βm), qui pourrait s'expliquer par une baisse de la part protéique de la capacité tampon, en particulier par une diminution des résidus histidine. De plus, la baisse de βm est en relation avec le niveau initial de repos, ce dernier étant augmenté par l'entrainement. En revanche, l'entrainement à haute intensité ne protège pas des effets délétères de l'exercice sur la diminution de la βm après un exercice intense

Après avoir étudié les paramètres au niveau musculaire, intéressons-nous maintenant aux effets de l'exercice et de l'entrainement en sprint sur les perturbations métaboliques au niveau sanguin et sur la performance.

Effets de l'exercice et de l'entrainement sur les perturbations métaboliques au niveau sanguin

(A14) Hanon C, Lepretre PM, Bishop D, **Thomas C**. Oxygen uptake and blood metabolic response to a 400-m race. ***European Journal of Applied Physiology***. 109(2): 233-40, **2010.** (IF: 2.0, A+)

Lorsque nous avons étudié les réponses métaboliques à l'issue d'une course de 400 m, nous avons demandé aux athlètes de reproduire exactement les mêmes variations de vitesse et de s'arrêter après 300 m de course afin d'étudier leur état métabolique avant la dernière ligne droite où la vitesse de course et l'amplitude des foulées, en particulier, diminuent fortement (96). Nos résultats suggèrent que cette chute de vitesse dans le dernier 100 m est d'autant plus importante que les valeurs sanguines de pH ($r = - 0,69$, $P < 0,05$) et de concentration de bicarbonate ($r = - 0,83$, $P < 0,01$) sont faibles après 300 m de course (97). Cette chute de vitesse de course peut être le résultat d'un mécanisme de régulation complexe régulé par le système nerveux central sur la base des informations périphériques et visant à préserver l'homéostasie. La corrélation significative entre les valeurs métaboliques à 300 m (pH et $[HCO_3^-]$ sanguin) et la chute subséquente de la vitesse de course, suggère que la capacité des athlètes à finir vite, dépend de la gestion du niveau d'acidose à l'approche de la ligne d'arrivée. En effet, les protons affectent à la fois les processus métaboliques et contractiles (73, 223), et

peuvent donc jouer un rôle dans le développement de la fatigue (244), et affecter ainsi la performance lors d'exercice à haute intensité (1).

Comme nous venons de le voir, les exercices de sprint de haute intensité provoquent d'importantes perturbations et altérations métaboliques au niveau musculaire et sanguin, où malheureusement l'entrainement ne joue pas de rôle protecteur. Lorsque ce type d'exercice de sprint est répété chroniquement avec l'entrainement, de nombreuses adaptations intramusculaires se produisent afin d'améliorer la capacité à combattre l'accumulation de certains métabolites jouant un rôle dans la fatigue (219), mais aussi la capacité à produire de l'énergie, par une amélioration des voies glycolytique (170) et oxydative (41).

(AS3) **Thomas C**, Bernard O, Enea C, Jalab C, Hanon C. Metabolic and respiratory adaptations during intense exercise following long-sprint training of short duration. Révisions majeurs (Janvier 2011) ***European Journal of Applied Physiology*** (IF: 2.0, A+)

(AS4) Hanon C, Bernard O, **Thomas C**. Blood lactate and acid-base balance during two different intervals sprint training regimens. Soumis (Janvier 2011) ***International Journal of Sports Medicine*** (IF: 1.6, A+)

Par ailleurs, l'analyse de la performance post-entrainement relève généralement de tests maximaux de sprint menés à l'épuisement (160), ou bien d'exercices classiques d'endurance (41), mais ne permet pas d'analyser les adaptations liées à l'entrainement dans des conditions identiques de tests (101). Dans ce contexte, avec Christine Hanon, Olivier Bernard et mes étudiants de M1 et M2 recherche, et L3 entrainement (stage découverte de la recherche), nous avons pu observer pendant la récupération d'un test maximal réalisé à une même puissance constante avant et après six séances d'entrainement en sprint sur deux semaines, une diminution de la vitesse nette du relargage et de l'accumulation de lactate associée à une réduction du pic de lactate. Ces résultats peuvent être expliqués, d'une part par une modification du flux glycolytique (42, 74, 203), en particulier de la phosphofructokinase, une enzyme clef de la glycolyse, mais aussi par une réduction du gradient de concentration de lactate au niveau sarcolemmal entre le muscle et le compartiment sanguin (le calcul de la vitesse de relargage dépendant du gradient de concentration, du volume sanguin et de la capacité d'échange du lactate ; ces deux derniers paramètres n'étant pas modifiés, on en déduit que seule la variation du gradient explique la modification de la vitesse de relargage). Une augmentation de l'expression des transporteurs de lactate suite à l'entrainement en sprint (18, 38) peut contribuer à la modification du gradient de lactate (60). Ces adaptations métaboliques remarquées en seulement six séances rejoignent les résultats de Burgomaster et coll. (38, 41), qui ont observé simultanément des améliorations du contenu sarcolemmal en transporteurs de lactate (38) et de la capacité oxydative musculaire (41) en une et deux semaines respectivement.

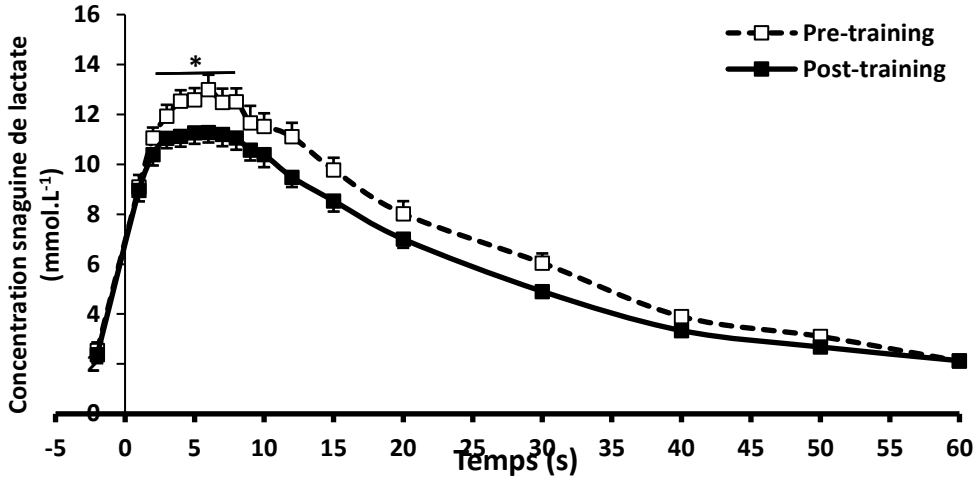


Figure 7: Cinétique de l'évolution de la concentration de lactate pendant la récupération d'un exercice constant de 70 s avant (carré blanc) et après (carré noir) six sessions d'entrainement en sprint. Les différences entre les concentrations de lactate sont significatives entre la 3ème et la 7ème minute de récupération. D'après Thomas et coll. (En révisions).

Par ailleurs, la durée de récupération entre chaque sprint pourrait jouer un rôle dans ces adaptations suite à un entrainement en sprint. En effet, la majorité des études ont travaillé sur les effets de l'entrainement en sprint avec des ratios de 1:3 à 1:9 entre le durée du sprint et la durée de la récupération (38-41, 101, 112, 152, 169, 204), ce qui correspond à de « l'interval training ». Cette courte durée de récupération provoque une diminution de l'intensité au cours des sprints répétés (11), associée à une diminution de la contribution glycolytique au profit d'une augmentation progressive de la part énergétique du métabolisme aérobie (27, 28, 79, 113). Etonnamment, les méthodes d'entrainement prescrites dans les livres spécialisés en sprint (5, 171) et utilisées par les entraineurs, préconisent des durées de récupération beaucoup plus longues (jusqu'à 15-20 min), avec un ratio durée d'exercice/durée de récupération de 1:20 dans le but d'améliorer la performance en sprint long. Ces durées de récupérations plus longues permettraient d'exacerber la sollicitation de la voie glycolytique, de produire un fort déséquilibre acido-basique (170), et de minimiser la sollicitation de la voie oxydative (206). Aussi, en comparant les effets de deux types d'entrainement en sprint ayant la même quantité de travail, mais avec des récupérations soit courtes (7 à 8 min), soit longues (15 à 16 min), nous avons observé des tendances ($0,07 < P < 0,11$) au niveau des variations des réponses métaboliques sanguines (pH, $[HCO_3^-]$) entre deux groupes de 8 sujets soumis à des durées de récupération différentes. Cependant, d'un point de vue statistique, la taille de l'effet est supérieure à 0,7 et 0,8 pour les baisses de pH et d'ions bicarbonates respectivement, ce qui tendrait à démontrer des différences significatives avec des durées de récupération plus longue, qui ne peuvent être mises en évidence du fait de la faible taille de notre échantillon. Ces résultats peuvent compléter ceux de Johann Edge et coll. (65), qui avaient décrit des effets délétères des récupération de courtes durées de récupération (1 min) comparés à des durées de récupération de 3 min au cours d'exercices intermittent de 2 min. En effet, le groupe qui s'entrainait avec des récupérations de 1 min ont présenté des diminutions de l'ordre de 13% de la capacité tampon suite à cinq semaines d'entrainement, alors que la capacité tampon augmentait de 6 % dans le groupe avec 3 min de récupération.

Performance et perturbations métaboliques : effets de l'expertise

(A16) Hanon C, Rabate M, **Thomas C.** Effect of expertise on post maximal long sprint blood metabolite responses. ***Journal of Strength and Conditioning Research***. In press (IF: 1.5, A)

Afin de poursuivre sur cette thématique, nous nous sommes alors interrogés sur l'impact du niveau d'expertise sur les réponses métaboliques, puisque les athlètes de haut niveau présentent systématiquement de meilleures performances que les athlètes régionaux. Le niveau d'activité contractile qui en résulte chez les athlètes élites peut provoquer de haut niveau de perturbations métaboliques au niveau sanguin (pouvant refléter les changements au niveau musculaire), notamment avec l'atteinte de concentrations élevées de lactate sanguin (> 25 mmol.l^{-1}) (141), de fortes baisses de pH (pH sanguin = 6,74 après une compétition d'aviron (173) et 6,88 après une course de 400 m (132), et de fortes déplétions en ions bicarbonates (~ 5 mmol.l^{-1}) (173). Aussi, l'acidose métabolique induite chez ces athlètes pourrait avoir des effets physiologiques délétères, puisqu'il a été reporté que l'acidose pouvait inhiber l'activité contractile (73), inhiber la phosphorylation oxydative (119), et diminuer la saturation en oxygène de l'hémoglobine (198). Ces données sur les effets délétères de l'acidose sur la performance et le métabolisme pourraient apparaître en contradiction avec le fait que les athlètes élites soient capables d'atteindre des niveaux extrêmes de perturbations métaboliques. Cette remarque irait pourtant dans le sens des résultats que nous avons décrits précédemment, à savoir que plus le niveau initial de capacité tampon musculaire est élevé (lié à l'entrainement à haute intensité), plus sa baisse est importante après un exercice (23).

Cependant, peu de travaux comparatifs des réponses métaboliques existent entre les athlètes de haut niveau et les athlètes de niveau régional. Aussi, dans le cadre de l'accompagnement scientifique réalisé par Christine Hanon chez les athlètes sprinteurs de l'équipe de France d'athlétisme, nous avons pu évaluer 1) ces athlètes en situation réelle d'entraînement à l'issue d'un test maximal de sprint-long de 300 m, ainsi que 2) mes étudiants du département STAPS d'Evry qui étaient athlètes de niveau régional. Nous avons ainsi observé que les athlètes élites étaient capables d'accumuler des quantités plus élevées de lactate et de proton que les athlètes régionaux au cours d'une charge de travail identique, et de dépléter de façon plus importante leur réserve sanguine de bicarbonates ; toutes ces modifications étaient significativement corrélées au niveau de performance au 300 m exprimée en pourcentage du record du monde.

En effet, dans le but de réaliser leur meilleure performance, les deux catégories d'athlètes ont atteint des niveaux de fatigue musculaire très élevés au cours de ce test, mis en évidence par une chute importante de la vitesse de course, et de fortes perturbations métaboliques, potentiellement associées à des altérations de la capacité tampon musculaire (23) et du système de transport de lactate/proton (que nous développerons au chapitre suivant) (25, 71, 77). Nous pouvons ainsi postuler que l'entrainement quotidien ne protège donc pas les meilleures athlètes des effets délétères de l'exercice intense, mais leur permet de supporter de plus fortes acidoses, donc de supporter un plus haut niveau de fatigue comparativement aux athlètes de niveau régional.

Perturbations métaboliques : effet de l'exercice et de l'entraînement

Résumé :

Effets de l'exercice et de l'entrainement sur la capacité tampon musculaire

Nous avons mis en évidence que des exercices de haute intensité (sprint isolé et sprints répétés) provoquaient une baisse significative de la capacité tampon musculaire (βm), qui pourrait s'expliquer par une baisse de la part protéique de la capacité tampon, en particulier par une diminution des résidus histidine. De plus, la baisse de βm est en relation avec le niveau initial de repos, ce dernier étant augmenté par l'entrainement. En revanche, l'entrainement à haute intensité ne protège pas des effets délétères de l'exercice sur la diminution de la βm après un exercice intense.

Effets de l'exercice et de l'entrainement sur les perturbations métaboliques au niveau sanguin

La diminution de la vitesse dans le dernier 100 m d'une course de 400 m est inversement reliée aux réserves en bicarbonate et à l'état d'acidose après 300 m de course. Par ailleurs, seulement six séances d'entrainement en sprint provoquent une diminution de la vitesse nette de relargage et de l'accumulation de lactate associée à une amélioration de la performance au cours d'un sprint long de 300 m. Ces améliorations s'accompagnent de modifications de l'équilibre acido-basique associées à des variations des paramètres ventilatoires. Cependant, la différence de durée de récupération entre les sprints provoque des adaptations métaboliques similaires, bien que certaines tendances puissent se dégager.

Performance et réponses métaboliques

Les performances au cours de sprint long sont significativement différentes entre les athlètes élites et régionaux, et entrainent des perturbations métaboliques différentes en fonction du niveau d'expertise. Ici encore, l'entrainement ne protège pas de l'apparition de ces perturbations, mais permet de retarder la baisse du niveau d'activité contractile au cours du sprint long en supportant de plus grand niveau d'acidose.

Publications : 4 articles publiés et 2 soumis, dans des revues indexées ISI

Contrats de recherche : 1 contrat (Ministère de la jeunesse et des sports et de la vie associative) et fonds propres des laboratoires de l'université Montpellier 1 et de l'INSEP

Encadrement : 5 étudiants de L3 entrainement stage Recherche, 1 étudiant M1 et 2 étudiants de M2 Recherche

Différentes perspectives de recherche peuvent s'ouvrir suite à ces études, mais sont limitées à ce jour par l'utilisation de la biopsie musculaire en France, et par le fait que peu d'expérimentations sont réalisables avec les athlètes élites dont l'entrainement est déjà programmé en vue des Jeux Olympiques de 2012 et des Championnats du Monde de 2011. Cependant, un projet de recherche, consécutif au projet de recherche sur la chute de VO_2 est développé par le laboratoire de Biomécanique et Physiologie de l'INSEP en partenariat avec la Fédération Française de Cyclisme en la personne de Florian Rousseau (entraineur de l'équipe de France de cyclisme sur piste). Ce projet sera restreint uniquement à une exploration globale de l'Homme en mouvement, par l'évaluation de paramètres métaboliques au niveau sanguin et par l'évaluation de critères de performance et de fatigue.

Perspectives de recherche

Acidose et supplémentation en bicarbonate de sodium

Nous avons vu que les exercices de haute intensité provoquent des changements de concentration en métabolites et en ions au sein du muscle squelettique et du compartiment sanguin, en particulier des ions H^+. Donc, une meilleure capacité de régulation des ions H^+ pendant un exercice de haute intensité permettrait de maintenir les contractions musculaires intenses et de poursuivre plus longtemps l'exercice. Nous avons par ailleurs décrit plusieurs mécanismes intervenant dans la régulation du pH musculaire et sanguin. Il a de plus été rapporté qu'une capacité tampon musculaire élevée était associée à de meilleures performances pendant des exercices de sprints continus courts (30-60 s) et longs (1-2 min) (15, 170). Au niveau sanguin, l'hémoglobine et les ions bicarbonates sont les deux principaux tampons permettant de réguler la production d'ions H^+. Aussi, seule une supplémentation en bicarbonate de sodium permet d'augmenter la capacité tampon totale du compartiment extracellulaire.

Ainsi, une supplémentation de 0,3 $g.kg^{-1}$ de poids de corps de bicarbonate de sodium est la forme la plus fréquemment utilisée pour augmenter la capacité tampon extracellulaire, et ce en prise unique 60 à 90 min avant le début de l'exercice (cf revue (162)). Afin d'éviter des troubles digestifs, on recommande de prendre en 15 min, environ une vingtaine de gélules de 1 g de bicarbonate de sodium fabriquées en pharmacie (21 gélules pour une personne de 70 kg), avec 500 ml d'eau, puis d'attendre 45 min au repos. Après un échauffement d'environ 30 min, les effets de l'alcalose seront ainsi bénéfiques 1h30 après la prise, sur une durée de 2h30 environ. Comparées à la situation placebo, des valeurs de pH et des concentrations supérieures de bicarbonate et de lactate sont notées après une supplémentation en bicarbonate (ou citrate) de sodium suite à des exercices intenses (22, 66, 222). L'état d'alcalose induit favorise un gradient de pH entre le compartiment intra- et extracellulaire, pouvant expliquer un relargage plus important de lactate. Cette différence de lactatémie pourrait aussi être attribuée, selon certains auteurs, à une production d'énergie anaérobie supérieure en situation d'alcalose (22, 108), ce qui pourrait s'expliquer aussi par une moindre inhibition de la glycolyse par l'acidose du liée à l'extrusion des protons via le gradient de pH.

Par ailleurs, à ce jour, les effets de l'alcalose sur la performance d'exercices de haute intensité divergent. Après supplémentation en bicarbonate de sodium, les performances sur 400 m (88) et 800 m (245) sont certes améliorées, de même que sur des exercices intenses continus de 200 m en natation (147) et de course jusqu'à

l'épuisement (entre 19 et 23 km.h^{-1}) (236). Cependant, d'autres auteurs n'ont noté aucun effet de la modification de la capacité tampon extracellulaire sur le temps d'épuisement à 110 % (200) et 120 % (220) de la puissance pic en cyclisme. Les mêmes résultats contradictoires sont observés pour des exercices intenses répétés (effets positifs de la supplémentation (2, 22 , 163) versus pas d'effet (3, 47, 194, 237)) : pour exemple, le travail total est augmenté au cours de cinq sprints all-out de 6 secondes entrecoupés d'une récupération de 24 secondes après une supplémentation en bicarbonate versus placebo chez 8 femmes actives (22), alors qu'aucune différence significative n'est observée entre les deux conditions (supplémentation et placebo) au cours de 20 sprints de 24 secondes à 100 % de v-VO_2max espacés de 26 secondes de récupération chez des jeunes hommes en bonne santé (194).

Pourquoi ces divergences de résultats ? Il est vrai que les études sont difficilement comparables, mais on peut noter que l'absence d'effets bénéfiques de la supplémentation en bicarbonate, pourrait relever d'un délai de 60 min trop court entre la prise et le début de l'exercice intense continu (200, 220), du niveau de la population étudiée (peu entrainée (220, 238)), de la masse musculaire mise en jeu (course versus cyclisme (200, 220)), de la faible différence de pH entre les deux conditions (3), de l'intensité trop faible de l'exercice (238), du délai de récupération entre les sprints… Il serait cependant intéressant de comprendre pourquoi d'autres études montrent au contraire des effets bénéfiques avec ces mêmes critères. Par ailleurs, l'ensemble de ces protocoles ne se base pas sur l'enchainement classique d'épreuves que l'on peut observer au cours d'une compétition ou d'une séance d'entraînement. Dans ce contexte, nous avons pour but de déterminer les effets d'une supplémentation en bicarbonate sur une épreuve de cyclisme simulant une compétition de 1 km, et sur deux types de séances d'entrainement en cyclisme sur piste.

Dans un premier temps, nous nous proposons de comparer, chez des sujets entrainés, les réponses métaboliques, des indices de fatigue et de performance au cours d'un test de 1min10 (ce qui correspond à l'équivalent en temps à une distance de 1 km réalisée en compétition), réalisé 90 min après une supplémentation aigue en bicarbonate de sodium (0,3 g.kg^{-1}) ou une prise de placebo (0,2 g.kg^{-1}) de carbonate de calcium. Afin de permettre une reproductibilité entre les tests, la puissance est imposée et contrôlée par l'ordinateur relié à la bicyclette ergométrique (Lode Excalibur Sport, Groningen, The Netherlands) pendant les vingt premières secondes (delta 30 entre la puissance maximale aérobie et la puissance pic), puis les 50 dernières secondes doivent être réalisées jusqu'à l'épuisement. Nous pouvons ainsi déterminer des index de fatigue entre la puissance après 20 secondes et la puissance finale, et évaluer la charge de travail réalisé dans les deux conditions, afin de déterminer les effets de l'acidose sur l'apparition de la fatigue et la performance. Par ailleurs, le ressenti musculaire et général est apprécié respectivement par l'utilisation d'une échelle CR10 (de 1 à 10) et d'une échelle de Borg (de 6 à 20).

Nous nous proposons de comparer ensuite dans un second temps, chez les cyclistes sur piste élites du pôle France, les réponses métaboliques au cours de séances lactiques de répétitions de 1 km réalisé (1) à une puissance contrôlée par l'entraineur lors de la phase de développement de leur potentiel anaérobie (Décembre 2010), et (2) à une allure de compétition de type all-out lors de la phase compétitive (Mai 2011). Les sprints seront entrecoupés de période de récupération de 20 min, avec une prise au préalable d'une supplémentation aigue en bicarbonate de sodium ou de placebo (0,2 g.kg^{-1} de carbonate de calcium) 90 min avant la séance. La fatigue musculaire générée par ces séances d'entrainement sera évaluée par un test de détente verticale (178),

réalisé après l'échauffement et à l'issue de la séance par un accéléromètre (Myotest, Talence, France), et le ressenti musculaire et général sera de même apprécié par l'utilisation d'une échelle CR10 et d'une échelle de Borg. Ce deuxième projet constituera une partie d'investigation expérimentale sur le terrain chez des sportifs élites dans le cadre de la thèse de Rémi Delfour-Peyrethon.

Faisabilité : Ce projet de recherche s'inscrit dans une collaboration avec l'entraineur de l'équipe de France de cyclisme sur piste et le laboratoire de Biomécanique et Physiologie de l'INSEP. Nous avons commencé à travailler sur la première partie du projet lors de l'expérimentation sur la chute de VO_2, et avons poursuivi en décembre 2010 avec les athlètes élites entrainés par Florian Rousseau pour la deuxième partie du projet, avant de finir en Mai 2011. Le financement des expérimentations et les gratifications des sujets se font grâce à un contrat de recherche du Ministère de la jeunesse, des sports et de la vie associative.

Synthèse de l'Axe 2

Résultats

Effets de l'exercice et de l'entrainement à haute intensité sur les perturbations métaboliques

	Exercice	Entrainement
Muscle	Diminution de la capacité tampon musculaire après exercice épuisant (exercice constant et répété) *Liée à part protéique de la capacité tampon => baisse potentielle des résidus histidine* Baisse dépend du niveau initial de repos	Pas d'effet protecteur de l'entrainement « interval training » sur la baisse de la capacité tampon musculaire post-exercice
Sang	Etat d'acidose sanguine et déplétions des réserves en bicarbonate inversement reliés à la diminution de la vitesse de course dans le dernier 100 m d'une course supramaximale de 400 m	Diminution accumulation et relargage de lactate après seulement six séances de sprints Mais pas d'effets du délai de récupération sur les adaptations métaboliques Cependant amélioration de la performance au 300 m

Degrés de perturbations métaboliques fonction du niveau d'expertise (Athlètes élites versus athlètes de niveau régional) et reliés à la performance

Projets de recherche

Effets de l'exercice et de l'entrainement à haute intensité sur les perturbations métaboliques

Déterminer les effets de l'ACIDOSE, grâce à une SUPPLEMENTATION en BICARBONATES, sur l'apparition de la FATIGUE et sur les PERTURBATIONS METABOLIQUES

Cyclistes sur piste de niveau national	Cyclistes sur piste élites, préparant les jeux olympiques
Sprint continu de 1 min 10 (~1 km) (en laboratoire)	Séance d'entrainement de 4 répétitions de sprints d'1 km (~1 min 10) entrecoupés de récupération de 20 min (sur piste)
allure constante sur les 20 première sec puis all-out sur les 50 dernières sec	en période de développement du potentiel anaérobie (allure constante) et en période compétitive (allure all-out)

Chapitre 5 Axe de recherche n°3 : Transport du lactate et activité contractile intense

Cet axe de recherche a débuté au cours de mes travaux de thèse avec le Pr Jacques Mercier, puis nous avons continué à travailler ensemble sur cette thématique avec le Pr David Bishop. Par ailleurs, j'ai été associée à différents études avec le Groupe français d'entrainement en hypoxie (Dr Belle ROELS et Pr Grégoire MILLET (Université Montpellier 1), Dr David BENTLEY (Université de Sydney)). Les travaux sur cette thématique ont été financés par les Laboratoires MERCK-MF et le Comité International Olympique (CIO) en partenariat avec le Ministère français de la jeunesse et des sports (2 contrats de recherche), ainsi que par les fonds propres du laboratoire de Physiologie des Interactions EA4202 de Montpellier.

Travaux de recherche

Présentation des transporteurs du lactate

(AS1) **Thomas C**, Bishop D, Lambert K, Mercier J, Brooks GA. Effects of acute and chronic exercise on MCT1 and MCT4 contents in human skeletal muscles. Soumis (Janvier 2011) ***American Journal of Physiology: Regulatory Integrative and Comparative Physiology***. (IF: 3.7, A+)

Une revue de littérature, que j'ai écrite en collaboration avec David Bishop, Karen Lambert, Jacques Mercier et George Brooks, est en cours de soumission dans l'American Journal of Physiology : Regulatory Integrative and Comparative Physiology. Cette revue fait la synthèse des travaux de la littérature de ces dix dernières années, relatifs aux adaptations des MCT en réponse à l'exercice aigu et chronique, puis s'attarde sur les facteurs cellulaires et moléculaires qui peuvent contrôler l'expression des MCT et les échanges musculaires de lactate en réponse à l'activité contractile. Aussi, je renvoie le lecteur à cet article pour une description détaillée de la régulation de ces transporteurs sur laquelle nous reviendrons ultérieurement (228). Par ailleurs, au cours de nos travaux de recherche, que je vais présenter maintenant, nous nous sommes intéressés aux relations entre la performance et les indices de fatigue et le niveau d'expression des transporteurs de lactate (Bentley et coll. (16) et Thomas et coll. (231)), aux effets de l'exercice de haute intensité, en aigu (Bishop et coll. (25)) et en chronique (Thomas et coll. (229) et Bishop et coll. (24)), sur la régulation de l'expression de ces transporteurs sarcolemmaux en situation d'acidose

D'un point de vue méthodologique, les résultats présentés dans les études suivantes procèdent de la quantification des protéines membranaires de transport du lactate, MCT1 et MCT4, par la technique du Western Blot à partir d'un homogénat musculaire issu d'une biopsie du vaste externe chez l'homme ou d'un muscle de rat. En résumé, la détection des isoformes musculaires de MCT repose : 1) sur l'isolement des protéines membranaires du muscle squelettique (membranes issues du sarcolemme, des tubules-T, du réticulum sarcoplasmique, des mitochondries, des pools intracellulaires), suivie 2) d'une électrophorèse des protéines sur gel dénaturant et 3) d'un transfert sur membrane de PVDF, 4) puis de la reconnaissance par des anticorps polyclonaux produits chez le lapin, dirigés contre une vingtaine d'acides aminés de la partie COOH-terminale de l'isoforme ciblée. 5) Le fragment constant de ces anticorps est reconnu par un deuxième anticorps couplé à une enzyme permettant sa révélation : la phosphatase alcaline ou la peroxydase. C'est cette dernière que nous avons utilisé au sein du laboratoire de Montpellier depuis l'étude d'Eydoux et coll. (71). S'en suit alors une révélation sur film argentique basée sur le principe de la photographie.

Transporteurs du lactate et performance

(A4) **Thomas C,** Perrey S, Lambert K, Hugon G, Mornet D, Mercier J. Monocarboxylate transporters, blood lactate removal after supramaximal exercise and fatigue indexes in humans. ***Journal of Applied Physiology*.** 98 (3): 804-9, **2005**. (IF: 3.7, A+)

(A12) Bentley DJ, Roels B, **Thomas C**, Ives R, Mercier J, Millet G, Cameron-Smith C. The relationship between monocarboxylate transporters 1 and 4 expression in skeletal muscle and endurance performance in athletes. ***European Journal of Applied Physiology***. 106(3): 465-71, **2009.** (IF: 2.0, A+)

L'accumulation de lactate et de protons dans le compartiment cytosolique du muscle actif à l'exercice intense peut être limitée grâce à une capacité de transport élevée de ces ions au travers de la membrane sarcolemmale, ce qui pourrait permettre de lutter contre les effets négatifs de l'acidose cellulaire (224). En effet, malgré les divergences au sein de la littérature (142, 175, 182), il a été démontré que les protons (209) et le lactate (107) pouvaient contribuer à l'apparition de la fatigue musculaire pendant l'activité contractile musculaire. Le lien entre l'apparition de la fatigue et les échanges du lactate a été mis en évidence par l'observation d'une relation inverse entre la capacité de transport du lactate et un index de fatigue ($r = - 0.33$; $P < 0.05$) mesuré au cours d'un test maximal de 50 sec d'extension du genou réalisé par une seule jambe chez une population hétérogène en activité physique (187). On peut noter que le coefficient de corrélation est très faible, et que lorsqu'on isole le groupe d'athlètes de cette étude, aucune relation n'a été observée entre la capacité de transport sarcolemmal du lactate et les index de fatigue, signifiant que d'autres facteurs participent à la capacité à soutenir un exercice de haute intensité pour ces athlètes.

Cependant, nous avons nous aussi rapporté des résultats convergents dans le sens d'une limitation de la fatigue par les échanges de lactate. Nous avons ainsi observé des relations inverses entre des index de fatigues mesurés au cours de tests supramaximaux continu (test all-out de 1 min) et intermittent (10 sprints répétés de 10 s entrecoupés de 30 s de récupération) et le contenu membranaire en MCT1 ($r = - 0.54$, $P < 0.05$ et $r = - 0.58$, $P < 0.05$ respectivement), mais pas avec celui en MCT4, chez une population de quinze jeunes hommes comprenant des profils d'entrainement différents (231). Etonnamment, ces résultats ne concordent pas avec ceux que nous avons obtenus chez une population homogène d'athlètes entrainés en cyclisme, où les contenus des deux isoformes MCT1 et MCT4 n'étaient pas corrélés avec la performance mesurée au cours de tests maximaux de 2 et 10 min sur bicyclette ergométrique réalisés à la plus haute puissance possible (16). Puisque les données disponibles sont limitées chez l'homme au sujet des relations entre le contenu en MCT et la performance, ces divergences peuvent provenir de la population étudiée (homogène ou hétérogène en niveau d'entrainement), et/ou des différents effets du contenu en MCT sur la performance en fonction du niveau d'intensité de l'exercice. Toutefois, on peut supposer que l'augmentation du contenu en MCT avec l'entrainement devrait permettre de réduire la fatigue musculaire et de participer à l'amélioration de la performance pendant les exercices de haute intensité.

On peut s'interroger maintenant sur l'impact d'un exercice unique sur le contenu membranaire en MCT. Est-ce que l'exercice, et en particulier la fatigue musculaire engendrée ainsi que l'acidose, peuvent provoquer des modifications du contenu sarcolemmal en MCT ? Nous allons tenter de répondre à cette question à partir de nos données expérimentales confrontées à celle de la littérature.

Transporteurs du lactate et exercice

(A6) Bishop DJ, Edge J, **Thomas C**, Mercier J. High-intensity exercise acutely decreases the membrane content of MCT1 and MCT4 and buffer capacity in human skeletal muscle ***Journal of Applied Physiology***. 102 (2): 616-21, **2007**. (IF: 3.7, A+)

Malgré le nombre limité de travaux de recherche sur les effets de l'exercice sur le contenu en MCT, il apparaît que MCT1 et MCT4 appartiennent à une classe de protéines pouvant être régulée, soit négativement, soit positivement, et ce très rapidement à l'issue d'un unique exercice. En effet, un exercice prolongé de faible intensité peut augmenter transitoirement le contenu en MCT chez l'homme (94) et chez le rat (45), avec une augmentation de ces isoformes qui perdurent 2 à 6 jours après 5-6h d'entrainement à 60 % de VO_2max chez des sujets sédentaires (94). De même, pendant 16 h d'exercice intermittent intense sur bicyclette ergométrique (6 min d'exercice par heure à 90% de VO_2max pendant 16 heures), une élévation rapide du contenu en MCT4 (24 %) a été notée chez des sujets sédentaires, alors qu'aucune variation n'était observée pour MCT1. Etonnamment, le résultat inverse (aucune variation de MCT4 mais associée à une augmentation de MCT1) a été observé deux heures après un test de temps limite réalisé à 110 % de la vitesse minimale qui sollicite VO_2max (v-VO_2max) chez des athlètes modérément entrainés en endurance (18). Récemment, avec David Bishop, Johann Edge et Jacques Mercier, nous avons observé chez six femmes actives, une réduction significative du contenu sarcolemmal en MCT1 (- 24 %) et MCT4 (- 26 %) après un exercice très épuisant de 45 s à 200 % de VO_2max sur bicyclette ergométrique (25). Ces résultats vont toutefois dans le sens de ceux de Tonouchi et coll. (235), qui avaient rapporté une diminution du contenu membranaire en MCT1 (- 10 %) et MCT4 (- 25 %) immédiatement après 10 min de stimulations électriques de haute intensité chez le rat. Du fait du nombre limité d'études, il nous est difficile de réconcilier ces différentes données contradictoires, qui peuvent résulter cependant de différents facteurs tels que le type d'exercice (durée, intensité, continu ou intermittent) et le type de sujets testés (entrainés versus sédentaires, homme versus femme). Mais nous pouvons essayer maintenant d'envisager ces données autrement, en tenant compte cette fois du délai entre le début de l'exercice et le moment où à lieu la biopsie, et non du délai entre le début de la récupération et le moment de la biopsie.

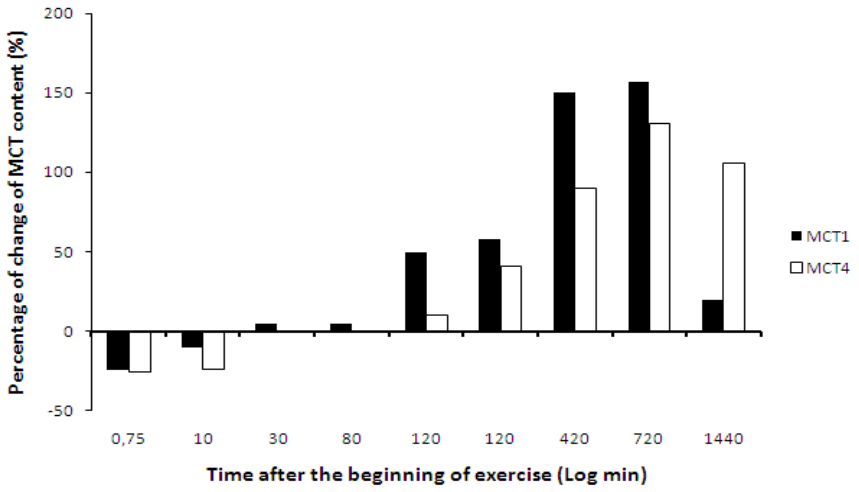


Figure 8: Cinétique potentielle des contenus en MCT1 et MCT4 mesurés pendant la récupération, mais dont la cinétique est prise en compte à partir du délai entre le début de l'exercice et le moment où à lieu la biopsie (Données issues des études de Bishop et coll. (25), Tonouchi et coll. (235), Eydoux et coll. (70, 71), Bickham et coll. (18), Coles et coll. (45)). D'après Thomas et coll. Soumis

Ainsi, si nous portons notre attention sur le délai entre le début de l'exercice, et non entre le début de la récupération, et la biopsie (Figure 8), on peut observer une diminution rapide du contenu en MCT1 et MCT4 (~ -20 to 25 %) entre 45 s (25) et 10 min (235), aucune modification entre 30 min à 1 h 20 (70, 71), puis une augmentation du contenu en MCT1 (+ 50-60 %) 2 h après le début de l'exercice (18, 45). Par ailleurs, le contenu en MCT1 reste élevé 7, 12 et 26 h après le début de l'exercice dans les muscles oxydatif (RG : red gastrocnemius) et glycolytique (WG : white gastrocnemius) du gastrocnemius, et dans le soleus (Sol) de rats (45) avant de diminuer. Alors qu'aucun changement de MCT4 n'est relevé chez l'homme 2 h après le début du test de temps limite à 110 % de v-VO_2max, une élévation du contenu en MCT4 a été observée dans le RG et le Sol 2 h après le début de l'exercice chez le rat, avec un pic d'accroissement se produisant 12 h après (45). On peut noter que les protéines MCT4 sont encore régulées positivement 26 h après le début de l'exercice (45).

Aussi, il ressort que 5 à 24 h après le début de l'activité contractile, une élévation du contenu en MCT se produit après une brève diminution. Nous sommes conscients que cette cinétique hypothétique du contenu de MCT en réponse à un unique exercice se doit d'être confirmée, puisqu'elle est basée sur peu d'études qui préconisent des exercices physiques différents réalisés par diverses populations. D'autres études sont ainsi nécessaires pour déterminer si la baisse du contenu en MCT immédiatement après l'exercice résulte de l'intensité de l'exercice et/ou du délai de prélèvement de la biopsie depuis le début de l'exercice, et si cette baisse est une réponse aigue à l'exercice, indispensable pour participer ensuite aux adaptations induites par l'entrainement. On peut relever cependant, que cette cinétique potentielle corrobore des cinétiques de régulations négatives et positives de protéines musculaires après un exercice en force (145), et renforce l'idée d'effets cumulatifs des régulations positives après chaque séance d'entrainement conduisant ainsi à une augmentation du contenu en MCT après une session d'entrainement sur plusieurs semaines ou plusieurs mois.

Nous pouvons reporter maintenant notre attention sur les effets de l'entrainement sur la régulation du contenu en MCT, et en particulier aux effets chroniques de l'acidose induite à chaque séance d'entrainement que nous avons étudiés.

Transporteurs du lactate et exercice chronique

(A8) **Thomas C**, Bishop D, Moore-Morris T, Mercier J. Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4 and NBC expressions in rat skeletal muscles: Influence of chronic metabolic alkalosis. ***American Journal of Physiology : Endocrinology and Metabolism.*** 293 (4): E916-22**, 2007.** (IF: 4.4, A+)

(A10) Bishop DJ, Edge J, **Thomas C**, Mercier J. Effects of high-intensity training on muscle lactate transporters and post-exercise recovery of muscle lactate and hydrogen ions in women. ***American Journal of Physiology: Regulatory Integrative and Comparative Physiology***. 295 (6): R1991-1998, **2008.** (IF: 3.7, A+)

La régulation du pH musculaire dépend de plusieurs mécanismes, incluant les protéines membranaires (125), l'anhydrase carbonique sarcolemmale (85), et bien entendu la capacité tampon intracellulaire. Les principales protéines de transport qui régulent le pH musculaire sont l'échangeur sodium/proton (NHE), les MCT et le cotransporteur sodium/bicarbonate (NBC). Ce dernier transporteur a été identifié dans le muscle strié squelettique chez l'homme (129, 137) et chez le rat (137). Par ailleurs, il a été montré in vitro sur des ovocytes de xénopes, que les protéines MCT1 et NBC pouvaient coopérer fonctionnellement, puisque la capacité de transport

du lactate augmente lorsque ces deux protéines sont co-exprimées (14). En effet, l'amélioration de l'activité de transport de MCT1 semble principalement liée à la dissipation du gradient de proton avec le transport du bicarbonate par les protéines NBC. Mais que savons-nous maintenant de l'évolution du contenu de ces protéines en réponse à l'entrainement ?

De nombreux travaux ont étudié les effets de différentes formes d'entrainement sur les contenus en MCT (cf revue synthèse Thomas et coll. soumis), alors que peu se sont intéressés aux réponses à l'entrainement du contenu en NHE et à notre connaissance, aucun n'a porté sur les contenus en NBC. L'expression de MCT1 est stimulée par une session d'entrainement en endurance, alors que l'expression des deux isoformes s'élève après un entrainement en force (127) et en sprint (18). A la différence de MCT4 (127), le type d'activité contractile ne semble pas déterminant dans l'augmentation de l'expression de MCT1. En revanche, l'expression de la protéine échangeur sodium/proton (124) et la capacité tampon (66) ne semble augmenter qu'en réponse à un entrainement de haute-intensité générateur d'acidose. Ces résultats suggèrent que la réduction de pH intracellulaire pourrait être un stimulus important pour l'augmentation de l'expression des MCT et peut être aussi de l'expression de NBC, qui semblent interagir in vitro pour contribuer aux échanges de lactate et de proton. Dans ce cadre, nous avons étudié les effets de l'acidose générée par un entrainement intermittent à haute intensité chez le rat (6-12 x 2 min à 80 puis 100 % de VMA, récupération 1 min, 5 x par semaine, pendant 5 semaines), en augmentant la capacité tampon extracellulaire par la prise de bicarbonate de sodium (ou d'eau pour le placebo) 15 min avant chaque séance d'entrainement (229). Nous avons ainsi observé que ce type d'entrainement effectué avec différents niveaux d'accumulation de protons ($pH_{musculaire}$ = 6,81 ± 0,04 avec le placebo versus 6,96 ± 0,04 avec supplémentation en bicarbonate de sodium) permettait un accroissement du nombre de protéines au niveau du muscle oxydatif (sol : Soléus), et que l'acidose provoquait des effets délétères seulement sur l'expression de MCT4, caractérisée par une moindre augmentation de cette protéine post-entrainement en situation d'acidose (prise de placebo) par rapport en situation d'alcalose (prise de bicarbonate de sodium) (Figure 9).

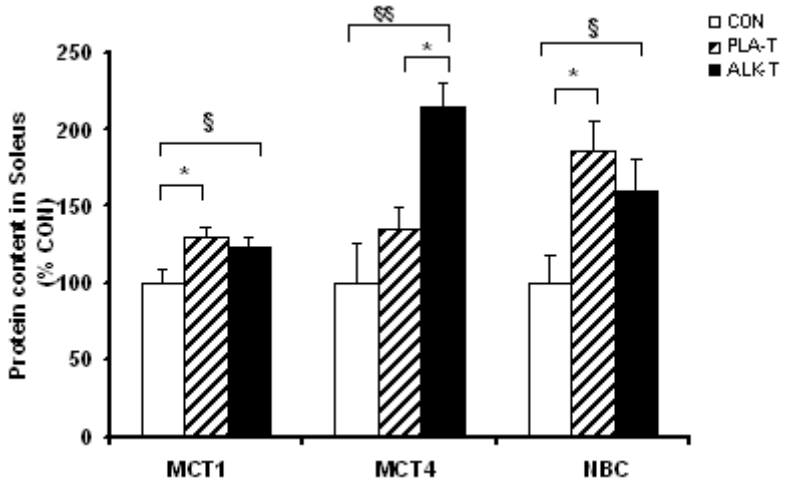


Figure 9: Contenus en MCT1 et MCT4 (monocarboxylates transporters 1 et 4) et NBC (sodium-bicarbonate transporter) dans des prépérations de membanes de muscle de soleus chez des rats entrainés pendant cinq semaines à haute intensité et supplémentés en Bicarbonate (ALK-T) ou en Placebo(PLA-T) avant chaque séance d'entrainement (données en % des valeurs contrôles). D'après Thomas et coll. (229)

Les différences d'accumulation de protons n'ont en revanche pas affecté l'expression de NBC et MCT1 en réponse à l'entrainement. Ces résultats relatifs à la différence de régulation de l'expression de MCT1 et MCT4 sont néanmoins en accord avec des études précédentes (30, 102, 128), qui ont démontrées que la régulation de l'expression des MCT était isoforme-spécifique.

Par ailleurs, les mécanismes sous-jacents responsables de l'augmentation de MCT4 en situation d'alcalose n'ont pu être déterminés à partir de cette étude. Cependant, les flux de lactate/proton pourraient jouer un rôle crucial pour stimuler l'expression de MCT4 (128). Il a été reporté dans ce sens, une amélioration des efflux de protons depuis les fibres musculaires lorsque la capacité tampon extracellulaire était augmentée (153). Aussi, on peut envisager que l'alcalose provoque un plus grande relargage de lactate et de proton depuis les muscles actifs (149) stimulant ainsi l'expression de MCT4.

Cependant, étonnamment, nous n'avons pas observé, l'année suivante, de modification de l'expression des MCT en réponse à un entrainement de haute intensité (6-12 x 1 min à 100 % de VO_2max, récupération 1 min, 3 x par semaine, pendant 5 semaines) provoquant une même acidose musculaire lors de notre étude précédente ($pH_{musculaire}$ = 6,81). Une première explication pourrait provenir du choix du protocole d'entrainement entre nos deux études, où le nombre de séance par semaine est différent (5 versus 3) ainsi que le temps de récupération (1 min au lieu de 2 min). Il s'agit ainsi de la première étude chez l'homme où le programme d'entrainement consiste en des intervalles d'exercices longs et intenses (120 s à 100 % de VO_2max), entrecoupés de courte période de récupération de seulement 1 min (rapport durée exercice/durée récupération = 2/1). Des effets bénéfiques de l'entrainement intermittent à haute intensité sur les échanges de lactate ont ainsi été démontrés lorsque les durées des exercices sont beaucoup plus courtes (30 à 60 s) avec des périodes de récupération de 90 à 180 s, soit un rapport durée exercice/durée récupération ≤ 1/2 (128, 138, 188). De plus, il a été rapporté que de plus longues périodes de récupération (20 min) entre des intervalles d'exercices de haute intensité permettaient une meilleure élimination du couple lactate/proton (211). Ainsi, des durées de récupérations trop courtes par rapport à la durée de l'exercice pourraient atténuer ou empêcher les effets bénéfiques de l'entrainement de se développer, comme cela a été observé pour la capacité tampon musculaire après un entrainement intense avec de courtes durées de récupération par rapport à des durées plus longues (65).

Enfin, pour essayer de comprendre pourquoi nous observons des effets différents sur l'expression des MCT en réponse à des entrainements intermittents intenses avec le même niveau d'acidose, on peut s'intéresser au choix des sujets. Certes, dans un cas il s'agit d'études chez l'animal avec un effet de l'entrainement uniquement observable sur un muscle purement oxydatif alors que pour la seconde étude, nous avons analysé des échantillons de muscle mixte de vaste externe. De plus, les sujets de nos deux études sont de sexe différent, à savoir une population féminine dans l'étude où nous n'observons ni d'effet de l'entrainement ni d'effet de l'accumulation de proton. En accord avec ce résultat, il a été observé que la capacité de transport n'est pas améliorée après un entrainement intermittent chez des rattes (208). En revanche, un traitement à la testostérone provoque une augmentation du nombre de MCT1 et de MCT4 dans des muscles de rat (68). D'autres études sont donc, à ce jour, nécessaires pour clarifier l'influence du genre dans les adaptations de l'expression des MCT en réponse à l'entrainement et d'essayer de comprendre l'impact du délai de récupération sur les adaptations métaboliques, et en particulier l'expression des MCT chez l'homme.

Transport du lactate et exercice

Résumé :

Nos travaux ont démontré le rôle positif du contenu en de l'isoforme 1 du transporteur du lactate (monocarboxylate transporter 1 : MCT1) dans le retard de l'apparition de la fatigue au cours d'exercices de sprint continu ou répétés, alors que la performance en endurance ne semble pas affectée par le contenu en MCT1 et MCT4. Ces divergences peuvent cependant provenir de la population étudiée (homogène ou hétérogène en niveau d'entrainement), et/ou de l'intensité de l'exercice étudié.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence des effets délétères de l'exercice unique mené à l'épuisement sur le contenu musculaire en MCT1 et MCT4. A travers une synthèse des travaux de la littérature, nous avons mis en évidence une cinétique de l'expression des MCT1 et MCT4 à partir du début de l'exercice et non à partir du début de la récupération. Tous ces travaux montrent une diminution de l'expression des MCT dans les minutes qui suivent l'exercice, puis 30 min à 1h30 après le début de l'exercice, un retour au niveau basal, et enfin une augmentation de l'expression des deux isoformes qui perdurent pendant 24 h. Cette cinétique n'est qu'hypothétique et mérite d'être confirmée.

Enfin, nous avons essayé de comprendre les effets de l'entrainement intermittent intense engendrant une forte accumulation de protons sur l'expression des MCT et des systèmes tampons dans le muscle. Dans un cas, nous avons observé chez des rats une augmentation du MCT1 et du NBC (cotransporteur sodium/bicarbonate) sans effet du niveau d'accumulation de protons. En revanche, une baisse de l'acidose pendant l'entrainement, induite par la prise de bicarbonate de sodium, provoque une surexpression du contenu en MCT4. Cependant, nous n'avons pas observé de modifications de l'expression des MCT dans une seconde étude sur les effets de l'entrainement intense, chez des jeunes femmes sportives. Ces divergences pourraient être liées à la durée de récupération qui était plus courte (et qui pourrait donc affecter les effets bénéfiques de l'activité contractile sur l'augmentation des MCT) et aux genres de nos deux populations de sujet, et au type de muscle étudié chez l'homme (vaste externe) et chez l'animal (soleus et EDL).

Publications : 5 articles publiés et 1 soumis dans des revues indexées ISI

Contrats de recherche : 2 contrats (MERCK-MF, Comité International Olympique) et fonds propres du laboratoire de l'université Montpellier 1

Encadrement : 1 étudiant de M1

Au travers de nos résultats expérimentaux et de la revue de littérature que nous avons écrite, différents pistes s'ouvrent à nous pour poursuivre notre recherche sur cette thématique. Après une présentation d'un travail de recherche mené par le Dr Karen Lambert sur les effets des variations de flux métaboliques (indépendamment de l'activité contractile) sur les échanges de lactate, nous nous intéresserons aux différentes approches pour étudier les effets aigus de l'exercice sur l'expression des MCT en relation avec le niveau d'acidose.

Perspectives de recherche

Effets des variations des flux métaboliques sur les échanges du lactate

Les modifications de la capacité de transport du lactate au sein du muscle squelettique peuvent résulter, outre le nombre de transporteurs MCT, de l'activité contractile musculaire, ou bien de facteurs hormonaux (68, 242), de l'hypoxie (157, 195), ou d'altérations métaboliques (165, 166, 196, 197). Il s'agit maintenant de s'intéresser aux mesures de l'activité de transport du lactate et à l'expression des protéines MCTs.

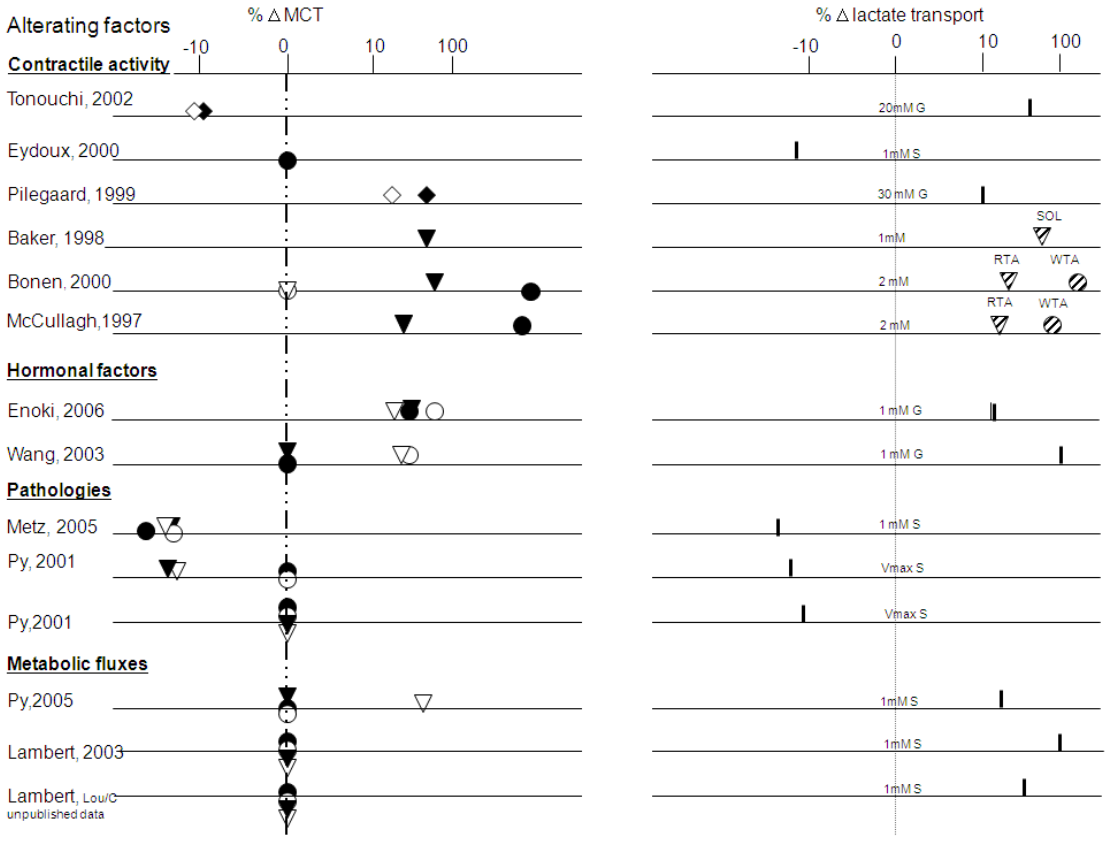


Figure 10: Représentation du contenu en MCT1 et MCT4 (en % des valeurs contrôles) dans le muscle squelettique et de la capacité de transport mesurée à partir de muscle ou de vésicules de sarcolemme (petites vésicules (S) ou vésicules géantes (G), D'après Thomas et coll. Soumis

▼ MCT1 exprimé dans du muscle oxydatif

▽ MCT4 exprimé dans du muscle oxydatif

● MCT1 exprimé dans du muscle glycolytique

○ MCT4 exprimé dans du muscle glycolytique

◆ ◇ MCT1 et MCT4 respectivement dans des muscles sans spécification de la typologie

Capacité de transport du lactate mesurée dans des muscles oxydatifs et glycolytiques

Capacité de transport du lactate mesurée dans des vésicules de sarcolemme

Par ailleurs, comme le montre la figure 10, nous avons mis en évidence à partir des différents résultats de la littérature, une dissociation entre le contenu musculaire en MCT et la capacité de transport du lactate (Thomas et coll. soumis). En effet, la capacité de transport du lactate peut être modifiée sans variations de l'expression de MCT1 et MCT4 en réponse à des facteurs hormonaux (242), des pathologies (196, 197), et des variations des flux métaboliques (195), alors que l'activité contractile chronique de haute intensité semble affecter à la fois l'expression des MCT et l'activité de transport (10, 158, 188).

Au cours de l'exercice, l'activité contractile et les flux métaboliques augmentent simultanément, ces deux mécanismes pouvant participer aux modifications de la capacité de transport du lactate et à l'augmentation des MCT. Afin de dissocier les effets de l'activité contractile de ceux des flux métaboliques sur les variations de la capacité de transport du lactate et de l'expression des MCT, il est possible de manipuler expérimentalement les apports nutritionnels. Il a ainsi été montré qu'une restriction calorique (143) ou un régime riche en sucrose (144) permettaient de modifier les flux métaboliques en l'absence d'activité contractile et dans des situations non-pathologiques. En effet, du fait de la modification de disponibilité en substrat, la restriction calorique diminue le flux glycolytique (143) alors qu'un régime riche en sucrose l'accélère (144), ce qui devrait avoir des conséquences sur le métabolisme lactique. Dans ce contexte, nous pouvons émettre l'hypothèse que la capacité de transport du lactate pourrait être modifiée sans modification de l'expression des transporteurs de lactate. Afin de vérifier ces hypothèses, le Dr Karen Lambert du laboratoire Inserm U1046 de l'université de Montpellier 1 a mesuré la capacité de transport du lactate et l'expression des MCT chez des rats qui présentent une diminution de leur charge métabolique, les rats Lou/C modèles de restriction calorique spontanée à long terme, et chez des rats, qui présentent une augmentation de leur charge métabolique liée à une semaine de régime riche en sucrose, puis a comparé les données à celles d'un groupe contrôle.

Ce travail, auquel Karen Lambert m'a ensuite associée, est en cours d'écriture. Les premiers résultats indiquent que les flux métaboliques sont bien modifiés par rapport aux contrôles, et que la capacité du transport du lactate est augmentée en réponse à l'accélération et au ralentissement du flux glycolytique alors que l'expression des deux isoformes MCT1 et MCT4 n'est pas modifiée. Ces résultats préliminaires suggèrent donc que la régulation du système de transport du lactate est influencée par la modification de la vitesse du flux glycolytique. Par ailleurs, aucune variation de la capacité de transport du lactate n'a été rapportée après des sessions d'entrainement réalisées à faible intensité (10, 71, 130, 187), donc ne sollicitant pas ou très peu la glycolyse (37), ce qui confirmerait que la modification du flux glycolytique, notamment avec les exercices de haute intensité, est une condition nécessaire pour améliorer la capacité de transport. On peut de plus spéculer qu'en situation d'entrainement à haute intensité, l'alternance des modifications des flux métaboliques au cours de périodes d'exercice et de récupération pourrait peut-être participer à l'augmentation de la capacité de transport du lactate tandis que l'activité contractile pourrait jouer un rôle avec la libération de calcium et de radicaux libres sur l'élévation de l'expression des MCT.

Ces raisonnement n'étant bien entendu qu'hypothétiques, nécessitent d'autres études pour confirmer le rôle des variations des flux métaboliques, en particulier des variations du flux glycolytique, dans l'augmentation des capacités de transport du lactate en réponse à l'exercice chronique de haute intensité. A suivre donc, après une confrontation et discussion des résultats du travail de Karen Lambert avec les données de la littérature…

Effets de l'exercice aigu sur les échanges du lactate

Pour poursuivre sur cette thématique relative aux échanges du lactate, nous nous proposons maintenant, de reprendre certaines questions que nous avons émises dans notre revue de synthèse sur les cinétiques d'expression de MCT1 et MCT4 suite à des exercices réalisés en aigu, et d'essayer de comprendre quels sont les facteurs impliqués dans la régulation de l'expression de ces protéines. Ce projet entre dans le cadre du travail de thèse de Rémi Delfour-Peyrethon et sera réalisé lors de son séjour prévu à Melbourne en 2011-2012 dans le laboratoire de David Bishop à l'université Victoria de Melbourne (Australie). Actuellement, une demande de financement est en cours auprès de l'entreprise Vichy St Yorre pour une convention CIFRE et un financement de la partie expérimentale. Dans le cas d'une réponse négative pour le financement du plan expérimental, nous comptons déposer alors une demande lors de l'appel à projet du Ministère de la jeunesse, des sports, et de la vie associative au premier semestre 2011.

Nous avons montré dans notre revue de synthèse un effet de la durée de la récupération sur la cinétique d'expression des transporteurs. Il nous paraîtrait intéressant d'essayer de comprendre, maintenant, les mécanismes qui régissent la baisse du contenu en MCT à l'issue d'un exercice, puis de confirmer la cinétique d'expression des MCT post-exercice et de tester l'effet d'une deuxième séance 24 h après pour déterminer ou non l'existence d'un effet cumulatif avec la répétition d'exercice. Ainsi, si nous reprenons nos observations de la baisse du contenu en MCT1 et MCT4 suite à des contractions intenses de 45 s (25) et de celles de Tonouchi et coll. (235) suite à 2 x 5 min, nous pouvons supposer que les vitesses d'élimination des ions lactate et proton au niveau musculaire pourraient être réduites en conséquence de la baisse du nombre de transporteurs, et nous pouvons alors nous interroger sur la concordance de ces résultats avec certaines données de la littérature. En effet, une diminution de la capacité de transport sarcolemmal du lactate a été rapportée après un exercice mené à l'épuisement chez des rats sédentaires (72 ± 19 min (61) et 80 ± 9 min (71)) et chez des rats entrainés en endurance (204 ± 11 min (71)). Cependant, une baisse de la capacité de transport du lactate a aussi été observée après un exercice sous-maximal de 30 min (70), mais sans modification du contenu en MCT1 (70, 71). Même si la signification physiologique de ces résultats ne nous est pas encore claire pour l'instant, ces modifications sont aussi étonnamment en accord avec un ralentissement des vitesses d'apparition (γ_1) et d'élimination (γ_2) du lactate dans le sang, observé immédiatement après un exercice intense et déterminé à partir d'un modèle mathématique bi-exponentiel (77, 179).

Ces études révèlent la complexité des effets de l'exercice aigu sur les échanges de lactate mesurés pendant la récupération, et suggèrent que l'exercice aigu pourrait affecter chez l'homme et chez le rat, la dégradation et la synthèse protéique de MCT1 et MCT4. Ces modifications pourraient être sous le contrôle de facteurs hormonaux (12, 72) et/ou de stimuli métaboliques (49, 102, 115) générés pendant les contractions musculaires. Ainsi, le stress oxydatif pourrait être un des facteurs de régulation le plus important produit au cours de l'exercice. Par conséquence, la diminution du contenu en MCT immédiatement après un exercice intense pourrait provenir d'une attaque par les radicaux libres créant des peroxydations lipidiques. Même si les radicaux libres jouent un rôle important dans les voies de signalisation cellulaire (102, 193), les peroxydations lipidiques pourraient conduire à l'altérations de la fluidité et de la perméabilité membranaire (49, 218), et en conséquence, à l'altération des protéines MCT du fait des dommages induits par les radicaux libres. En effet, une élévation du contenu en malondialdehyde (MDA), un index couramment utilisé pour les peroxydations lipidiques, a été

observée en réponse un exercice intense mené à l'épuisement et présentant une baisse de la capacité de transport du lactate (71). Ce résultat souligne le rôle potentiel du stress oxydatif dans les altérations du système de transport du lactate. Par ailleurs, on peut spéculer que la carbonylation des protéines (13) pourrait affecter la conformation de la protéine à l'intérieur de la membrane du sarcolemme, avec des conséquences sur l'activité intrinsèque du transporteur et/ou de la reconnaissance par l'anticorps anti-MCT1 ou anti-MCT4 par la technique de Western Blot.

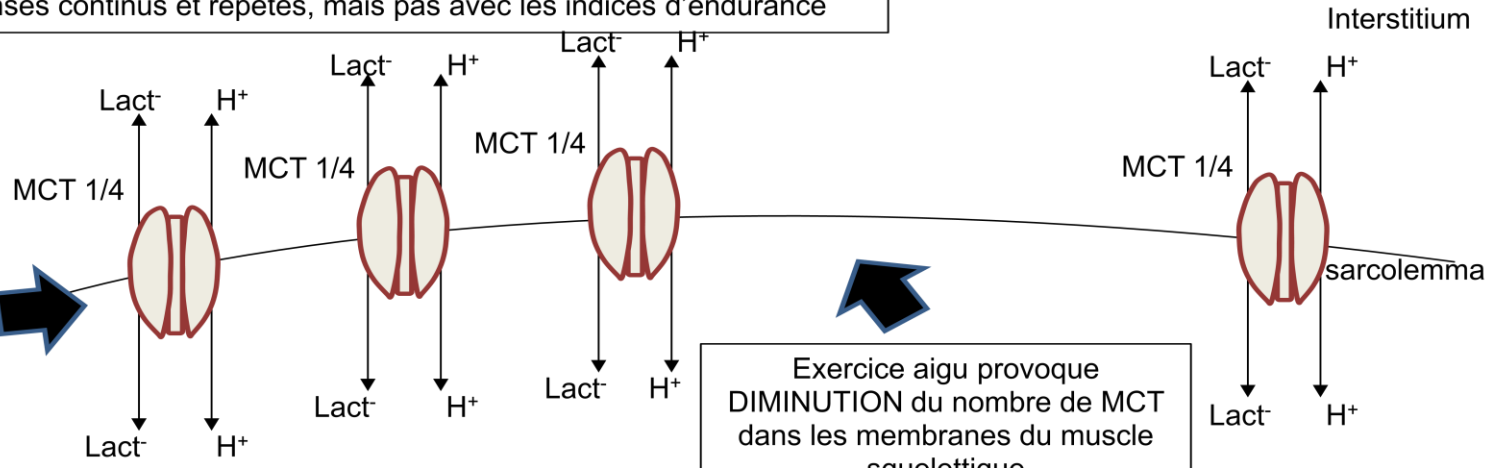
Dans ce contexte, nous nous proposons de déterminer l'expression musculaire des isoformes MCT1 et MCT4 suite à deux types d'exercice : un exercice supramaximal d'une durée de 45 s et un exercice intense d'une durée de 2 h, et de mesurer le contenu en MCT à l'arrêt de l'exercice, puis 2 h, 6 h et 24 h après le début de l'exercice afin de déterminer la cinétique de variation de l'expression des MCT. Enfin, nous pourrions reproduire la même séance 24 h après et refaire une cinétique afin de tester les phénomènes de surcompensation. Associées aux déterminations des contenus en MCT, nous envisageons de mesurer aussi sur chaque échantillon musculaire, la capacité tampon (154) et les dommages oxydatifs exprimés par les peroxydations lipidiques (MDA (248)) et de la quantité de protéines carbonylées déterminées par western blot (Oxyblot, Millipore), afin de tester les relations entre le stress oxydatif et l'expression des MCT. De plus, les paramètres protecteurs des effets délétères de la production de radicaux libres, tels que la superoxyde dismutase, la glutathion peroxidase et la catalase, pourront être évalués aussi par western blot.

Faisabilité : Ce projet de recherche s'inscrit dans la poursuite d'une collaboration avec notre collègue et ami australien David Bishop au travers de notre étudiant en thèse Rémi Delfour-Peyrethon qui réalisera sa deuxième année de thèse en Australie. Une demande de financement est actuellement déposée auprès de l'entreprise Vichy St Yorre pour une convention CIFRE et le financement de la partie expérimentale. Dans le cadre d'une réponse négative pour le financement des travaux de recherche, nous déposerons une demande auprès du ministère de la Jeunesse et des sports et de la vie associative début 2011 dans le cadre de l'appel à projet 2010-2011.

Synthèse de l'Axe 3

Relation entre le contenu en MCT et les indices de fatigue pour exercices intenses continus et répétés, mais pas avec les indices d'endurance

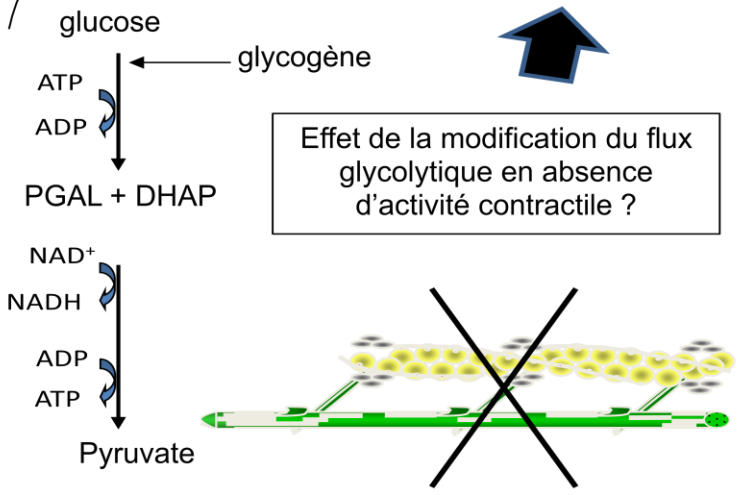
Différents effets de l'entrainement intermittent de haute intensité entre nos études chez l'homme et chez l'animal



Exercice aigu provoque DIMINUTION du nombre de MCT dans les membranes du muscle squelettique

RESULTATS

PROJETS



Effet de la modification du flux glycolytique en absence d'activité contractile ?

Effet de l'exercice aigu sur l'expression des MCT:
Effets du délai de récupération?
Effets de l'acidose ?
Effets du stress oxydatif?



Chapitre 6 Axe de recherche n°4 : Respiration mitochondriale et activité contractile intense

Le dernier axe qui est présenté maintenant dans ce mémoire d'HDR concerne la « Capacité maximale oxydative mitochondriale du muscle strié squelettique », et a été développé au cours de ma thèse avec le Pr Jacques Mercier. Puis, nous avons poursuivit sur cette thématique avec la collaboration du Pr David Bishop, venu travailler avec nous à Montpellier. De plus, comme pour la thématique relative aux échanges du lactate, j'ai été associée à un travail avec le Groupe français d'entrainement en hypoxie (Dr Belle Roels, Pr Grégoire Millet (Université Montpellier 1), et Dr David Bentley (Université de Sydney)). L'ensemble des travaux sur ce thème a été financé par les Laboratoires MERCK-MF et le Comité International Olympique (CIO) en partenariat avec le Ministère français de la jeunesse et des sports (2 contrats de recherche), ainsi que par les fonds propres du laboratoire de Physiologie des Interactions EA4202 de Montpellier.

Travaux de recherche

Présentation

Après une présentation des relations entre le niveau de la capacité maximale oxydative et les réponses du métabolisme énergétique, au cours de l'exercice de haute intensité et de sa récupération (Thomas et coll. (231, 232)), nous porterons notre attention sur les effets de l'acidose induite au cours de séances d'entrainement intermittent de haute intensité, sur les adaptations mitochondriales en réponse à l'entrainement (Bishop, Thomas et coll. (26)). Puis, je présenterai succinctement deux études mettant en relation le niveau d'oxygène consommé en réponse aux adaptations mitochondriales : une étude relative à la relation entre la cinétique de la consommation d'oxygène en début d'exercice et les paramètres de respiration mitochondriale (Thomas et coll. Soumis) et une seconde étude, où les effets de l'entrainement en hypoxie sur l'utilisation des substrats énergétiques au niveau mitochondrial ont été étudiés (Roels, Thomas et coll. (205)). Mais rappelons tout d'abord la méthode d'investigation cellulaire que nous avons utilisée pour mesurer la respiration mitochondriale de muscles striés squelettiques.

L'évaluation de la capacité oxydative musculaire peut se faire par deux techniques, basées soit sur l'isolation des mitochondries par centrifugation, soit sur la perméabilisation de la fibre musculaire. Nous avons utilisé la seconde technique pour travailler sur cette problématique. En effet, s'est développée dans les années 90, une technique d'analyse, qui permet de conserver les mitochondries au sein de leur environnement cyto-architectural musculaire. Cette technique est basée sur la perméabilisation des fibres musculaires par un détergent, la saponine, après dissection des fibres (140, 215, 240) (Figure n°11).

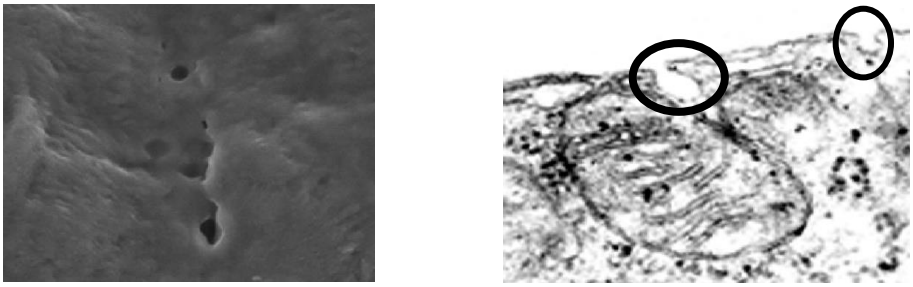


Figure 11 : A gauche, mise en évidence de la perforation des cavéoles par la saponine grâce à une photographie prise en microscopie à balayage ; à droite, photographie prise en microscopie électronique de fibres musculaires squelettiques perméabilisées à la saponine ; avec la permission du Professeur Dominique Mornet

La saponine présente une forte affinité pour le cholestérol à cause de son noyau stéroïdien hydrophobe. Les membranes plasmiques sont connues pour être riches en cholestérol et particulièrement au niveau des cavéoles (zone membranaire située au niveau des tubules-T). Aussi, la saponine extrait spécifiquement le cholestérol au niveau de ces zones cavéolaires de la membrane plasmique (Figure n°11). Heureusement, le réticulum endoplasmique et la membrane interne des mitochondries possèdent beaucoup moins de cholestérol et ne sont pas attaqués par la saponine, du moins pour la concentration utilisée pour perméabiliser le sarcolemme. La population mitochondriale dans les fibres perméabilisées à la saponine montrent une grande préservation de la membrane externe de la mitochondrie, qui a pourtant une forte sensibilité pour la saponine, puisque l'addition de cytochrome C exogène n'a pas d'effets sur la respiration (214). Toute la population mitochondriale peut ainsi être testée *in situ*, sans être endommagée ni séparée de son tissu d'origine, et les multiples contacts entre la mitochondrie et le cytosquelette sont préservés (215). Cette technique donne aussi la possibilité de contrôler précisément le milieu extra-mitochondrial, notamment l'apport en oxygène et en substrats, grâce aux solutions tampons qui reconstituent la composition du milieu intracellulaire. Ainsi, dans les préparations de muscles perméabilisés, les mitochondries sont capables d'utiliser différents types de substrats comme le laisse suggérer l'activation de tous les complexes de la chaîne respiratoire (139). Enfin, un des avantages de cette méthode réside dans l'utilisation de petites quantités de fibres musculaires, ce qui permet son application sur des biopsies humaines (164, 252).

Respiration mitochondriale et élimination du lactate

(A2) **Thomas C**, Sirvent P, Perrey S, Raynaud E, Mercier J. Relationships between maximal muscle oxidative capacity and blood lactate removal after supramaximal exercise and fatigue indexes in humans. ***Journal of Applied Physiology***. 97 (6): 2132-8, **2004**. (IF: 3.7, A+)

(A4) **Thomas C,** Perrey S, Lambert K, Hugon G, Mornet D, Mercier J. Monocarboxylate transporters, blood lactate removal after supramaximal exercise and fatigue indexes in humans. ***Journal of Applied Physiology*.** 98 (3): 804-9, **2005**. (IF: 3.7, A+)

A partir de la modélisation de la cinétique de récupération de la concentration sanguine de lactate par une fonction mathématique bi-exponentielle (76, 179), nous avons pu décrire l'aptitude à éliminer le lactate après un exercice supramaximal (constante de temps de l'exponentielle décroissante appelée γ_2). Nous avons pu mettre ainsi en évidence que la capacité d'élimination du lactate était fortement reliée aux paramètres de la capacité oxydative du muscle squelettique, et à l'expression de MCT1 en fonction du statut d'entraînement des sujets. En effet, l'entraînement en endurance influence ces relations, et une des principales adaptations du muscle squelettique avec l'entraînement en endurance se traduit par une amélioration de la capacité oxydative (56, 60). Dans ce travail, nous avons mesuré la capacité maximale oxydative du muscle *in situ* avec différents types de substrats. Afin de pouvoir comparer nos résultats avec ceux de la littérature, nous avons mesuré la respiration mitochondriale avec les substrats glutamate + malate fréquemment utilisés (164, 252). Cependant, nous avons aussi testé les substrats pyruvate + malate, puisque la première étape de métabolisation du lactate correspond à son oxydation en pyruvate, lequel est ensuite décarboxylé par le cycle de Krebs. Comparés aux sujets entraînés en endurance, les sujets sédentaires et actifs présentent de plus faible capacité maximale oxydative quelques soient les substrats (pyruvate + malate et glutamate + malate). Ce résultat rejoint ceux décrits précédemment avec les substrats glutamate + malate, chez des sujets présentant aussi différents niveaux

d'activité physique (164, 252). Par ailleurs, nous ne pouvons pas exclure d'autres facteurs potentiels pouvant intervenir dans l'aptitude à éliminer le lactate sanguin, à savoir la densité capillaire (54) connue pour augmenter avec l'entraînement en endurance, et la néoglycogenèse, mais dont la participation à l'élimination du lactate est nettement moindre par rapport à l'oxydation après l'exercice intense (36). Ainsi, la vitesse d'élimination du lactate est donc reliée au niveau maximal de respiration mitochondriale mesurée *in situ* chez des sujets hétérogènes en niveau d'activité physique.

A présent, nos résultats nous amènent à nous interroger sur les relations entre l'expression des transporteurs et les indices de capacités oxydatives, puisque le lactate devra être transporté au sein des fibres avant d'être métabolisé. Tout d'abord, nous n'avons pas mis en évidence de relation entre l'expression de MCT4 et les différents paramètres mitochondriaux, ce qui corrobore de précédents résultats obtenus chez le rat (35, 246) et chez l'homme (60). Par ailleurs, de façon surprenante, l'expression de MCT1 est corrélée seulement à la capacité maximale oxydative mesurée avec les substrats glutamate + malate, mais ne l'est ni avec les substrats pyruvate + malate, ni avec l'activité citrate synthase. Ce dernier résultat contraste avec de précédentes études bien établies chez le rat (159) mais aussi chez l'homme (60). Néanmoins, cette tendance à la dissociation des réponses adaptatives entre le métabolisme oxydatif et le système de transport du lactate, est en accord avec des résultats obtenus après un entraînement à haute intensité (128, 188, 208), un entraînement en endurance (208), mais aussi après une exercice aigu prolongé réalisé chez l'homme (94). Aussi, les réponses adaptatives régulant les échanges de lactate et la capacité maximale oxydative peuvent diverger en réponse à l'activité contractile.

Autour de ce thème du lactate et autres perturbations métaboliques générées par l'activité contractile de haute intensité, nous nous sommes intéressés, par ailleurs, aux effets de l'acidose induite au cours de séances d'entrainement intermittent de haute intensité, sur les adaptations mitochondriales en réponse à l'entrainement.

Respiration mitochondriale et effet de l'acidose au cours de l'entrainement

(A15) Bishop D, **Thomas C**, Moore-Morris T, Tonkonogi M, Sahlin K, Mercier J. Sodium bicarbonate ingestion prior to training improves mitochondrial adaptations in rats. ***American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism***. 299(2): E225-33, **2010.** (IF: 4.4, A+)

Nous avons ainsi supplémenté des rats en bicarbonate de sodium (0,05 $g.kg^{-1}$ poids de corps) (BIC) ou en eau pour le placebo (PLA), par un cathéter œsophagien, avant chaque séance d'entrainement intermittent de 7 à 12 fois deux minutes à 80 % de leur vitesse pic, entrecoupés d'une minute de récupération, afin de tester les effets de l'acidose sur le développement de la respiration mitochondriale après cinq semaines d'entrainement. Nous avons ensuite mesuré la capacité maximale oxydative en présence de pyruvate + malate et palmitate + malate comme substrats chez les deux groupes de rats entrainés supplémentés en BIC et PLA, et chez un groupe contrôle apparié en poids, au niveau des muscles oxydatif (soleus : SOL) et glycolytique (extenseur digitorum longus : EDL).

A la différence des autres études présentées dans cette partie où nous avons mis en place le protocole classiquement utilisé à Strasbourg et Montpellier (190, 232), nous nous sommes basées sur une technique similaire de fibres perméabilisées utilisées par l'équipe de Bordeaux (176) (tout simplement du fait de la présence d'une étudiante bordelaise au laboratoire qui nous a proposé de travailler ensemble). Au lieu d'individualiser les fibres, nous les avons pelées avec une lame de rasoir, et au lieu de mesurer classiquement une consommation

d'oxygène de repos (V0) et de niveau maximal stimulée par de l'ADP en excès (Vmax), nous avons déterminé une consommation d'oxygène de repos (stade 2), une consommation maximale stimulée par de l'ADP en excès (stade 3), et une consommation d'oxygène inhibée (stade 4) par l'actractyloside (un inhibiteur de l'échangeur ATP/ADP de la membrane interne) et par l'oligomycine (un inhibiteur de l'ATP synthase).

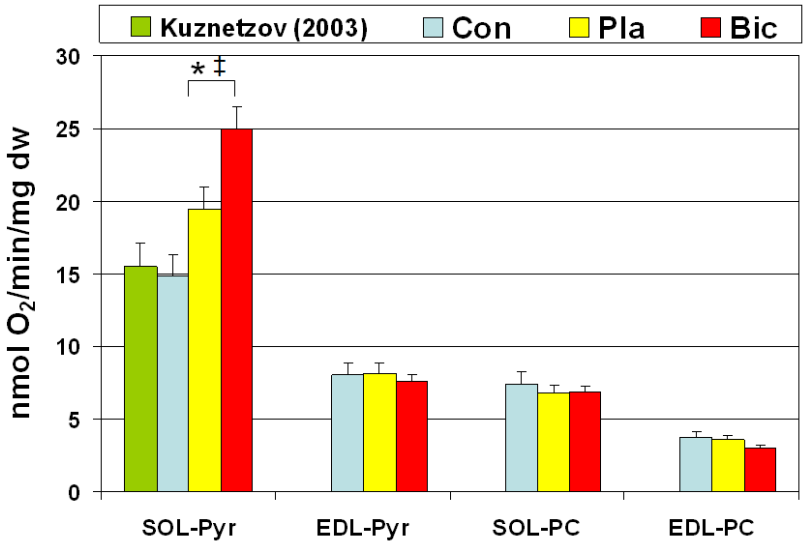


Figure 12: Respiration mitochondriale au Stade 3 dans les muscles soleus (SOL) et extensor digitorum longus (EDL) en présence des substrats pyruvate + malate (Pyr) et palmitoyl carnitine (PC) mesurées chez des rats contrôles (Con), et des rats entrainés à haute intensité préalablement supplémentés avant chaque séance en bicarbonate de sodium (Bic) ou en eau (Pla).

Nos résultats suggèrent que l'entrainement provoque une augmentation de la respiration mitochondriale dans le muscle oxydatif (SOL) sans affecter les capacités oxydatives de l'EDL, et que l'alcalose induite avant l'exercice permet d'accroitre les effets de l'entrainement sur le métabolisme oxydatif (+ 74 % pour le groupe BIC versus + 39 % pour le groupe PLA). Ainsi, réduire l'accumulation de protons générée par l'activité contractile intense permet d'améliorer la respiration mitochondriale du muscle squelettique oxydatif de rat. On peut émettre l'hypothèse que l'alcalose induite permettrait une moindre dégradation protéique dans le groupe supplémenté en bicarbonate et/ou d'une réduction de la diminution de la synthèse protéique induite par l'acidose. En effet, les protéines mitochondriales sont continuellement dégradées et remplacées par de nouvelles protéines néosynthétisées, et il a été montré qu'une acidose aigue ponctuelle pouvait inhiber la synthèse (43) et augmenter la dégradation (199) de protéines musculaires chez le rat.

Par ailleurs, le niveau d'acidose pendant l'activité contractile répétée chroniquement pourrait aussi affecter l'expression de protéines impliquées dans des voies de signalisation moléculaire, et en conséquence, la transcription de gènes qui régulent la biogenèse mitochondriale. A ce jour, il a été montré que l'acidose pouvait affecter la phosphorylation de la protéine kinase B (Akt) (9), et augmenter le niveau d'ARN messager codant pour l'ubiquitine et des sous-unités du protéasome (7, 111) qui sont des éléments intervenant dans la dégradation protéique. De plus, il a été montré récemment que l'alcalose chronique induite par une supplémentation en bicarbonate de sodium favorisait la surexpression de PGC-1α (un facteur de transcription impliqué dans la biogenèse mitochondriale) et de ses cibles en aval (COX-II, COX-IV, et cytochrome c) dans des myotubes en culture C2C12 (184). Enfin, Bishop et coll. (21) ont démontré récemment que l'acidose métabolique réduisait la surexpression de PGC-1α induite par l'activité contractile. Ainsi, ces dernières données suggèrent que la moindre

élévation de la respiration mitochondriale après l'entrainement en situation d'acidose (comparée à la situation d'alcalose) pourrait être expliquée en partie par les effets de l'acidose métabolique sur la régulation des gènes impliqués dans la biogenèse mitochondriale.

Après s'être intéressés aux relations entre les perturbations métaboliques induites par l'activité contractile intense et la respiration mitochondriale, je vous propose de terminer ce chapitre par la présentation de deux études que nous avons menées sur l'impact de l'apport en oxygène sur les réponses de la capacité maximale oxydative.

Respiration mitochondriale et consommation d'oxygène

(AS2) **Thomas C,** Bishop D, Bernard O, Hanon C, Hayot M, Mercier J. The rate of adjustment of VO_2 during a rest-to-maximal exercise transition is related to the rate of maximal ADP-stimulated respiration in permeabilised muscle fibers. Révisions majeures (janvier 2011) ***European Journal of Applied Physiology*** (IF: 2.0, A+)

L'ajustement de la consommation d'oxygène en début d'exercice peut dépendre de la VO_2max mais aussi des propriétés intrinsèques de la mitochondrie. En effet, au cours d'exercices d'intensités modérées, l'ajustement de la VO_2 serait lié à la vitesse d'ajustement des phosphorylations oxydatives soumises à l'inertie du métabolisme oxydatif (55, 90, 91, 155), alors que cette relation serait moins consensuelle pour les exercices de haute intensité. Certains auteurs suggèrent en effet le rôle non négligeable de l'apport en oxygène au cours de la transition repos-exercice de haute intensité sur l'ajustement de VO_2 (92, 93). MacDonald et coll. (151) ont ainsi rapporté qu'une amélioration de la circulation sanguine (et donc de l'apport en oxygène) induite par une répétition d'exercices à l'échauffement permettait d'accélérer la cinétique de VO_2 au début d'un exercice intense. Cependant, les résultats de cette étude ont été utilisés dans le but de renforcer l'hypothèse du rôle limitant de l'apport en O_2 au cours de l'ajustement de VO_2, mais ils sous-estiment probablement l'inertie du métabolisme intracellulaire par l'activation de l'enzyme pyruvate déshydrogénase dans les muscles squelettiques actifs (95, 117).

En effet, une relation a été observée entre la cinétique de VO_2 déterminée au cours d'exercices intenses de 90 à 110% de VO_2max et l'activité citrate synthase (CS) (217) chez une population très hétérogène (VO_{2max} comprise entre 33 et 68 $ml.min^{-1}.kg^{-1}$ et activité de la CS comprise entre 6.2 et 22.3 $\mu mol.min^{-1}.g^{-1}$). De plus, différentes études s'accordent à démontrer le lien entre le niveau de VO_2max et le niveau de certains paramètres mitochondriaux (capacité maximale oxydative, activité de la citrate synthase), mais ici encore chez des sujets très hétérogènes en niveau d'activité physique (164, 217, 233, 234, 252). Il en est de même pour les relations entre VO_2max et la capacité maximale oxydative (164, 252). Si l'on regarde maintenant attentivement le graphique de corrélation entre les valeurs d'ajustement de VO_2 et les paramètres mitochondriaux de l'étude de Scheuermann et Barstow (217), on n'observe aucune relation entre ces deux facteurs chez le sous-groupe de sujets très entrainés et de VO_2max élevées. Cependant, même si la CS est localisée à l'intérieur de la mitochondrie et fournit un bon indicateur de la masse mitochondriale, elle n'est pas une enzyme limitante de la respiration mitochondriale (46) et n'est pas un indicateur précis de la fonction mitochondriale.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à de jeunes hommes entrainés en endurance et possédant un niveau élevé et homogène en VO_2max (60.9 ± 1.2 $mL.min^{-1}.kg^{-1}$ (valeurs comprises entre 56.2 et 66.0 $mL.min^{-1}.kg^{-1}$, avec un coefficient de variation de 5 %). Nous avons observé chez ces sportifs que la vitesse

d'ajustement de la VO_2 et la quantité d'O_2 consommée au début d'un test maximal mené à l'épuisement, étaient corrélées à la capacité maximale oxydative mesurée *in situ* par la technique des fibres perméabilisées, indépendamment des valeurs de VO_2max.

	V_{max} Pyruvate + Malate (μmoL $O_2 \cdot min^{-1} \cdot (g\ dw)^{-1}$) n = 7	Activité de la citrate synthase (μmoL$\cdot min^{-1}\ g^{-1}$) n = 8	V_{max} (Pyruvate + Malate) exprimée par rapport à l'activité de la citrate synthase n = 7
$VO_{2\ at\ 3\ min}$ ($mL.min^{-1}.kg^{-1}$)	r = 0.11 NS	r = 0.33 NS	r = 0.07 NS
Constante de temps (s)	r = -0.86**	r = -0.91***	r = -0.79*
AOC_1 ($mL.min^{-1}.kg^{-1}$)	r = 0.93***	r = 0.86**	r = 0.86**
AOC_2 ($mL.2min^{-1}.kg^{-1}$)	r = 0.71*	r = 0.91***	r = 0.62 P = 0.08

Tableau 1. Relations entre les paramètres mitochondriaux et la consommation d'oxygène

V_{max} Pyruvate + malate: Respiration mitochondriale stimulée par ADP avec les substrats pyruvate + malate; AOC: Accumulated Oxygen Consumption (Quantité d'oxygène cumulée) pendant la 1ère et 2ème min d'un temps limite jusqu'à l'épuisement

NS: Corrélation non-significative

** P < 0.05: Corrélation significative*

*** P < 0.01: Corrélation significative*

Aussi, nos fortes corrélations entre la vitesse d'ajustement de VO_2 (estimée par la constante de temps et par la quantité d'oxygène consommé après 1 et 2 min d'exercice) et l'activité mitochondriale (Vmax et activité citrate synthase, Tableau 1) confirment l'hypothèse que la vitesse d'ajustement de VO_2 lors de la transition repos-exercice est limitée par des processus intramusculaires au sein des muscles squelettiques sollicités par l'exercice, mais ne nous permettent cependant pas de rejeter le rôle de l'apport en oxygène. Par ailleurs, nous pouvons émettre l'hypothèse que les navettes PCr/Cr pourraient renforcer la forte dépendance entre la vitesse d'ajustement de VO_2 et la capacité maximale oxydative que nous observons chez nos sujets entrainés. En effet, un meilleur contrôle de la respiration par les accepteurs de phosphates, et une amélioration du rôle du système des créatines kinases favorisant un contrôle plus efficace du métabolisme énergétique (251, 252) permettent chez les athlètes entrainés en endurance d'obtenir des niveaux plus élevés de respiration mitochondriale que les sujets sédentaires ou actifs (252). De plus, il a été montré que la cinétique d'hydrolyse de la phosphocréatine présentait un profil en miroir par rapport à la cinétique de VO_2 (207), ce qui irait dans le sens de nos résultats.

Par ailleurs, dans le cadre d'une collaboration, nous nous sommes intéressés aux effets de l'entrainement en hypoxie sur la respiration mitochondriale.

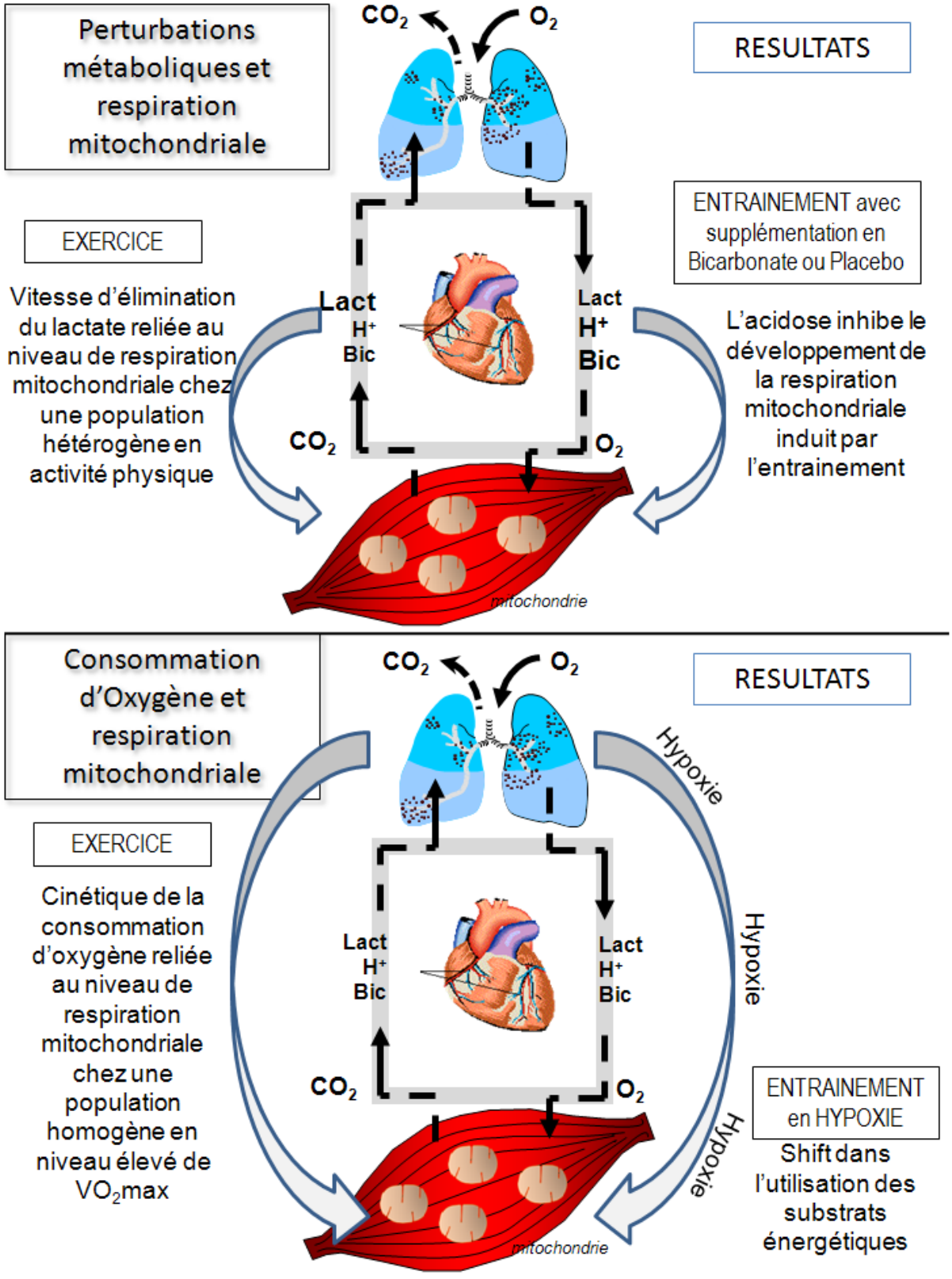
Respiration mitochondriale : entrainement et hypoxie

(A5) Roels B, **Thomas C**, Bentley DJ, Mercier J, Hayot M, Millet G. Effects of intermittent hypoxic training on amino and fatty acid oxidative combustion in human permeabilized muscle fibers. ***Journal of Applied Physiology***. 102: 79-86, **2007**. (IF: 3.7, A+)

Je présente brièvement ce travail réalisé sous la direction de Belle Roels et Grégoire Millet, car ma participation est minime au regard des autres études présentées jusqu'à présent, et ce travail s'éloigne un peu de mes thématiques de recherche. En effet, j'ai seulement contribué à l'écriture du dossier du comité d'éthique, à la mise en place de l'expérimentation, puis participer à la relecture de l'article. Ainsi, les résultats obtenus dans

cette étude nous montrent qu'un entrainement en endurance en hypoxie induit des adaptations qualitatives au niveau de la respiration mitochondriale. En effet, la capacité maximale oxydative augmente significativement en présence des substrats glutamate + malate et diminue en présence palmitate + malate après trois semaines d'entrainement avec cinq sessions de 1h à 1h30 par semaine en hypoxie. En revanche, aucune différence significative n'a été observée après l'entrainement en normoxie. On peut noter que les sujets de cette étude étaient des athlètes fortement entrainés en endurance, ce qui peut expliquer les faibles variations après l'entrainement en normoxie du fait de leur capacité oxydative initiale élevée en phase de pré-entrainement. Si l'activité contractile n'a pas provoqué d'adaptations supplémentaires, en revanche l'hypoxie a induit un shift dans l'utilisation des substrats, avec une préférence glucidique au dépend des lipides. Bien que ce phénomène pourrait s'expliquer par une modification du pattern de recrutement des fibres musculaires, il concorde aussi avec les résultats de Roberts et coll. (202), qui ont observé indirectement l'utilisation des substrats consommés à l'exercice à partir de paramètres sanguins. Ils ont ainsi pu mettre en évidence une diminution du relargage d'acides gras libres et une augmentation de la dépendance au glucose après 21 jours d'exposition chronique en altitude à 4 300m chez des hommes. Ce shift dans la préférence d'utilisation des substrats glucidiques pourrait permettre une production plus efficace d'énergie à partir du glucose dans des conditions d'hypoxie. Ainsi, le stimulus induit par l'hypoxie semble outrepasser le stimulus de l'activité contractile chez des sujets déjà très entrainés.

Synthèse de l'Axe 4



Capacité maximale oxydative

Résumé :

Si les propriétés intrinsèques des mitochondries peuvent jouer un rôle limitant dans l'élimination du lactate sanguin au cours de la récupération d'exercices de sprint, elles ne sont pas systématiquement en relation avec l'expression des transporteurs de lactate chez une population de sujets hétérogène en activité physique. De plus, les adaptations mitochondriales sont sensibles à l'acidose induite par l'exercice chronique. En effet, la prise de bicarbonate de sodium avant des séances d'entrainement intermittent intense permet d'accroître la capacité maximale oxydative par rapport au même type d'entrainement où l'acidose n'est pas contrecarrée.

Par ailleurs, à partir de l'évaluation de la respiration mitochondriale, nous avons pu mettre en relation la vitesse d'ajustement de la consommation d'oxygène en début d'un test maximal mené à l'épuisement avec la capacité maximale oxydative de sujets entrainés et homogènes pour des valeurs élevées de VO_2max.

Enfin, une limitation de l'apport en oxygène au cours d'un entrainement en endurance en hypoxie provoque un shift dans l'utilisation des substrats énergétiques, à savoir une augmentation de la respiration mitochondriale en présence de substrats glucidiques et une baisse en présence de substrats lipidiques.

Publications : 3 articles publiés dans des revues indexées ISI et un soumis
Contrats de recherche : 2 contrats (MERCK-MF, Comité International Olympique)
Encadrement : 2 étudiants de M1

Enfin, je terminerai ce quatrième axe de recherche par la présentation d'un projet de recherche qu'il me plairait de réaliser à court terme, et qui réunit différentes thématiques que nous avons abordé précédemment. Ce projet pourrait nous permettre de déterminer les effets de l'acidose métabolique physiologique et pathologique sur la plasticité musculaire, en particulier sur le remodelage musculaire et les adaptations de la capacité maximale oxydative.

Perspectives de recherche

Présentation

Les processus responsables des adaptations musculaires en réponse à l'entrainement en endurance ou en force, résultent des effets cumulatifs de modifications transitoires. Ces modifications se produisent dans l'expression des gènes, en réponse à chaque séance d'entraînement. L'entrainement en force conduit à des adaptations cellulaires et moléculaires au niveau du muscle squelettique, totalement différentes de celles observées en réponse à l'entraînement en endurance (105).

En effet, l'entrainement en force permet de développer une hypertrophie au niveau du muscle squelettique, conduisant à une amélioration de la force musculaire. Cette hypertrophie est accompagnée de modifications neuromusculaires, de l'augmentation de la synchronisation des unités motrices, et d'une possible hyperplasie sans modification de la consommation d'oxygène maximale (VO_2max) ou de la capacité du muscle à générer de l'ATP par la voie oxydative (6). Le développement de l'hypertrophie musculaire impliquent l'activation de voies de signalisation contrôlant la synthèse de protéines musculaires : la phosphoinositide-3-dependent kinase (PI3K), la protéine kinase B (PKB) également appelée Akt, la molécule mammalian target of rapamycin (mTOR), la protéine ribosomale S6 kinase 1 (S6k1) (6, 134), mais aussi la synthèse de protéines contrôlant l'initiation de la transcription (eukaryotic initiation factor 4A eIF4E).

Les séances en entrainement en endurance peuvent varier de plusieurs heures à intensité modérée dans le cadre d'un travail continu, jusqu'à des séquences d'exercice de quelques minutes à des intensités supérieures au seuil ventilatoire 2, et qui sont entrecoupés de périodes de récupération dans le cadre d'un travail intermittent (167). L'entraînement en endurance améliore la capacité maximale oxydative et les voies métaboliques du muscle squelettique (216), par des augmentations de l'expression de protéines impliquées dans le transport et l'oxydation de substrats énergétiques et du contenu et du volume des mitochondries. Ces adaptations ne conduisent cependant pas à l'amélioration de la force musculaire. Différentes études s'accordent à démontrer le rôle central du cofacteur de transcription proliferator-activated receptor γ (PPAR) coactivator-1 (PGC-1α) dans la biogenèse mitochondriale (146), qui est activée par différentes voies de signalisation. En effet, trois voies de signalisation ont été mises en évidence jusqu'à présent : la voie de l'AMPK (5'-AMP-activated protein kinase) qui est activée en réponses à des perturbations métaboliques (118), la voie de la calcineurine et de la CaMK (Ca2+-calmodulin-dependent protein kinases) qui est activée en réponses à des variations transitoires de la concentration en calcium (247), et la voie de p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase, qui est activée en réponse à l'activité contractile (136). L'expression de PGC1-α augmente en réponse à l'activité contractile quelque soit l'intensité d'exercice (146), mais peut être atténuée en réponse à l'acidose métabolique (21).

En effet, des perturbations de l'équilibre acido-basique au niveau musculaire et sanguin peuvent influencer la plasticité musculaire, en réponse à l'exercice et à une situation pathologique. L'acidose musculaire apparaît au cours d'exercice d'intensité supérieure au seuil lactique, et résulte de l'hydrolyse des ATP non mitochondriaux produits par la glycolyse (201). De nombreuses études ont démontré le rôle de l'acidose dans l'apparition de la fatigue et l'inhibition de la phosphorylation oxydative (119, 241), bien que des effets bénéfiques puissent exister (183). Dans le cadre pathologique, une acidose métabolique chronique ($pH_{sanguin}$ au alentour de 7,30 au lieu de 7,40) peut être causée principalement par une insuffisance d'élimination de l'urée au niveau rénal, mais également par un diabète ou une myopathie. Différentes études ont démontré que l'acidose métabolique chronique en pathologie pouvait conduire à un remodelage musculaire caractérisé par une atrophie musculaire (9).

L'objectif général de ce dernier projet sera d'étudier, à partir de modèle animaux et de cellules musculaires L6 en culture, les effets de l'acidose induite par l'exercice (AIE) et de l'acidose induite par la pathologie (AIP), sur les mécanismes de régulation de la capacité maximale oxydative d'une part, et sur les mécanismes de régulation du remodelage musculaire, d'autre part. Les objectifs et hypothèses de quatre études sont développés ci-dessous, et un tableau récapitulatif résume ensuite le plan général de ce projet.

Réponses adaptatives dans le cas d'acidose induite par l'exercice

Etude 1 - Est-ce que ce sont les mêmes voies de signalisation de la biogenèse mitochondriales qui sont activées en réponse à deux intensités différentes d'entrainement en endurance ?

La description des effets de l'entraînement en endurance est basée essentiellement sur des répétitions d'exercices continus à intensité modérée (CM) de plusieurs heures. Récemment, des adaptations métaboliques cellulaires similaires ont été rapportées en réponse à un entraînement en endurance intermittent à 80 % (229) et 90 % de la vitesse maximale (48) et à un entraînement à haute intensité (4*30 sec à l épuisement avec 4 min de récupération) (40). Ces adaptations se caractérisent par des élévations des activités enzymatiques de la pyruvate déshydrogénase, de la citrate synthase, de la cytochrome oxydase (40), et de la capacité maximale oxydative mitochondriale (48, 86). Cependant, l'entraînement en endurance en CM va engendrer une activité contractile et des perturbations métaboliques qui sont fortement différentes d'un entrainement en endurance intermittent de haute intensité (HI) supérieure au seuil, à savoir des différences dans la déplétion glycogénique, des modifications différentes du statut redox et des rapports $NADH_2/NAD^+$ et ADP/ATP, des flux calciques différents, une modification acido-basique différente avec une acidose intramusculaire importante générée dans le cas d'un entraînement à HI. Aussi, nous pouvons émettre l'hypothèse que les voies de signalisation qui contrôlent la biogenèse mitochondriale pourraient être activées différemment en réponse à deux types d'entrainement en endurance, CM et HI, puisque les perturbations intracellulaires engendrées sont différentes. Afin de tester cette hypothèse, nous utiliserons des rats wistars qui seront soumis soit à un entrainement en endurance en CM, soit à un entraînement en endurance à HI, nous permettant d'étudier ainsi les réponses adaptatives en fonction de ces deux types d'entrainement en endurance, dont l'un engendrera une forte acidose musculaire, et dont les effets pourront être mis en exergue par la prise de bicarbonate avant chaque séance d'entraînement. Seront ensuite étudiées et comparées les différentes adaptations cellulaires et moléculaires spécifiques de la capacité maximale

oxydative mitochondriale au niveau de muscles squelettiques (par ex : plantaris, soléaire, tibialis antérieur rouge et blanc…).

Etude 2 - Est-ce que l'entraînement en endurance à haute intensité est compatible avec un entraînement en force ?

Par ailleurs, de nombreuses études de la littérature ont relaté une incompatibilité des effets de l'entraînement en force lorsqu'il est couplé à un entraînement en endurance, que lorsqu'il est réalisé seul. Ces études démontrent une moindre amélioration de la force musculaire, mais sans incidence sur le développement des paramètres d'endurance. De plus, des études récentes ont mis en exergue les effets antagonistes entre les signaux anaboliques induits par PI3K/Akt/mTOR/S6k1/eIF4E et les signaux métaboliques liées à l'AMPK. L'AMPK réduirait l'activation de mTOR, et en conséquence la synthèse protéique (29). Cependant, ces comparaisons se font à partir d'entraînement classique en endurance en CM et non intermittent à des intensités supérieures au seuil. Aussi, comme nous venons de le voir pour l'étude précédente, l'activité contractile et les perturbations métaboliques engendrées par un entrainement en CM et à HI sont fortement différentes. Nous pouvons ainsi émettre l'hypothèse qu'un entraînement en endurance à HI, qui conduit à des sollicitations de niveau de force et de puissance supérieures à celles de l'entraînement CM, pourrait activer d'autres voies de signalisation que celles induites en réponse à l'entraînement en endurance CM, et être ainsi compatible avec le développement de l'hypertrophie, et consécutivement avec le développement de la force. On peut se demander si la voie PI3K/Akt/mTOR serait ou non encore inhibée par une des isoformes de l'AMPK comme c'est le cas avec l'entraînement en endurance en CM.

Afin de tester cette hypothèse, des rats wistars répartis en quatre groupes, seront soumis soit à un entraînement en force, soit à un entrainement en endurance à HI, soit aux deux, et un groupe servira de contrôle. Différents types de stimuli électriques à différentes fréquences au niveau musculaire, et entrecoupés de périodes de récupération de durées variables reproduiront les stimuli induits par chaque type d'entrainement. Les adaptations cellulaires et moléculaires relatives au remodelage musculaire et à la capacité maximale oxydative seront ensuite étudiées au niveau de muscles squelettiques (par ex : plantaris, soléaire, tibialis antérieur rouge et blanc…).

Après avoir étudié les adaptations de la capacité maximale oxydative et le remodelage musculaire en réponse à l'exercice d'un point de vue physiologique, il serait intéressant d'étudier maintenant ces adaptations musculaires dans le cadre de situations pathologiques.

Réponses adaptatives dans le cas d'acidose chronique dans le cadre pathologique

Etude 3 – Est-ce que l'entrainement en force peut permettre de lutter contre une atrophie musculaire liée à une l'acidose métabolique chronique ?

Les patients insuffisants rénaux présentent des acidoses métaboliques chroniques, et souffrent d'atrophie musculaire, consécutive à une diminution de la synthèse protéique (44) et/ou à une augmentation du catabolisme protéique (8). Il a été montré que l'acidose stimulait les voies de signalisation de NFAT/calcineurine dans des ostéoclastes qui conduisait à des effets délétères sur le squelette (133), induisait des changements transitoires en calcium, ce qui activait les voies de signalisation de la PI3K/Akt/mTOR et des MAPK dans des

cellules dendritiques (156). En revanche, l'équipe de Bailey a identifié une inhibition de l'activité PI3K et une augmentation de la protéolyse musculaire chez des patients souffrant d'acidose chronique (9). Aussi, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'entrainement en force pourrait permettre de lutter contre cette atrophie induite par l'acidose métabolique chronique, et participer au remodelage musculaire. L'étude chez des rats wistars, mis en acidose métabolique par la prise de chlorure d'ammonium (50) et soumis à un entrainement en force nous permettrait d'obtenir des informations sur les bénéfices de ce type d'entrainement sur le remodelage musculaire lors d'acidose pathologique. Seront étudiés le système protéolytique (calpaïnes 1 et 2, caspase, système ubiquitine-protéasome), la typologie musculaire et les voies de signalisation PI3K, Akt, mTOR et NFAT/calcineurine en réponse à l'entrainement en force chez des rats en acidose dont les réponses seront comparées à un groupe contrôle an acidose.

Etude 4 - Est-ce que l'acidose chronique pathologique peut affecter la capacité maximale oxydative ?

Par ailleurs, dans le cadre de pathologies musculaires, il a été démontré une diminution de la respiration mitochondriale (32). Cependant, à notre connaissance, aucune donnée n'est disponible sur les effets de l'acidose chronique dans le cadre pathologique, sur la fonction mitochondriale au niveau musculaire. Toutefois, différentes études ont rapporté une inhibition de la phosphorylation oxydative en réponse à une acidose aigue (119, 241), et en réponse à une acidose chronique induite par l'entrainement à 80% de la vitesse maximale (26). Par ailleurs, l'expression de PGC1-α serait diminuée en réponse à l'acidose métabolique aigue (21). Aussi, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'acidose chronique pourrait diminuer la biogenèse mitochondriale du fait de l'atrophie musculaire décrite précédemment, et inhiber à la fois la respiration mitochondriale par rapport aux valeurs mesurées sur des fibres musculaires saines, mais aussi inhiber les voies de signalisation conduisant à l'activation de la biogenèse mitochondriale. Afin de tester cette hypothèse, nous utiliserons des cellules musculaires L6 en culture, que nous incuberons à un flux de CO_2 induisant une acidose. Des expériences préliminaires seront nécessaires pour tester le meilleur flux, soit entre 10 et 20 % de CO_2 pour induire une acidose chronique ($pH_{musculaire} \approx 6,8$) mais aussi maintenir la viabilité des cellules en culture en acidose. Nous comparerons les adaptations cellulaires et moléculaires de ces cellules en acidose à des cellules musculaires L6 maintenues à un pH physiologique ($pH_{musculaire} \approx 7,2$).

Enfin, après avoir déterminé ces différentes adaptations musculaires, il serait intéressant de déterminer les effets bénéfiques de différents types d'entrainement en endurance dans le cadre de pathologies induisant des perturbations de l'équilibre acido-basique. Certes, les entrainements en endurance en CM et à HI peuvent permettre des améliorations de la capacité oxydative (40, 48, 86), mais seul l'entrainement en endurance à HI peut permettre une réelle augmentation de la capacité tampon, et donc de la régulation de pH (67). L'étude chez des rats wistars, mis en acidose métabolique par la prise de chlorure d'ammonium (50) et soumis à deux types d'entrainement (CM ou HI) nous permettrait d'obtenir des informations sur les effets thérapeutiques de l'un des deux entraînements, au niveau des améliorations de la capacité maximale oxydative et au niveau des améliorations de la capacité tampon.

RECAPITULATIF DES DIFFERENTES ETUDES DANS LE TABLEAU CI-JOINT TSVP

	DETERMINATION DES EFFETS DE L'ACIDOSE SUR LA PLASTICITE MUSCULAIRE			
	Acidose physiologique et répétée par l'exercice		Acidose chronique dans le cadre de pathologies	
Paramètres étudiés	**Adaptations de la capacité maximale oxydative**	**Adaptations du remodelage musculaire**	**Adaptations du remodelage musculaire**	**Adaptations de la capacité maximale oxydative**
	Etude 1	**Etude 2**	**Etude 3**	**Etude 4**
Objectifs de l'étude	Comparer les effets de deux types d'entrainement en endurance d'intensité différente : CM versus HI	Déterminer si l'entrainement en endurance à HI est compatible avec l'entrainement en force, à la différence de l'entraînement en endurance CM	Déterminer les effets de l'entrainement en force sur les mécanismes de remodelage musculaire chez des rats en acidose chronique	Déterminer l'incidence de l'acidose chronique sur les mécanismes d'adaptation de la capacité maximale oxydative
Hypothèses	L'acidose intramusculaire répétée pourrait affecter les adaptations de la capacité maximale oxydative dans le cas de l'entrainement à HI comme cela a été observé en aigu	L'entrainement en endurance à HI serait compatible avec le développement de la force car les perturbations métaboliques engendrées et le recrutement du type de fibres musculaires sont différents de l'entrainement en endurance en CM	L'entrainement en force pourrait permettre de contrer l'atrophie musculaire observée chez des patients en acidose pathologique chronique, en stimulant les voies de l'hypertrophie.	L'acidose pathologique chronique pourrait affecter les adaptations de la biogenèse mitochondriale puisqu'une atrophie musculaire existe
Modèle utilisé	**Rats Wistar**	**Rats Wistar**	**Rats Wistar**	**Cellules musculaires L6**
Groupes	Groupe 1a : Entr CM + Bic Groupe 1b : Entr CM + Pla Groupe 2a : Entr HI +Bic Groupe 2b : Entr HI +Pla Groupe 3 : contrôle	Groupe 1 : Entr force Groupe 2 : Entr endurance HI Groupe 3 : Entr force + endurance HI Groupe 4 : contrôle	Groupe 1 : acidose chronique et Entr en force Groupe 2 : acidose chronique	Groupe 1 : acidose chronique Groupe 2 : contrôle
Intervention	Prise de Sodium-bicarbonate contre placebo	aucune	Prise chronique de Chlorure d'ammonium afin d'induire une acidose métabolique	Modification flux CO_2 à 10 ou 20% afin d'induire une acidose (besoin de tests préalables afin de déterminer la viabilité des cellules)
Indice de performance	Tests de temps limite avant et après 5 sem d'entrainement	Tests de force musculaire et de temps limite avant et après 5 sem d'entrainement	Tests de force musculaire	/
Paramètres cellulaires étudiés	Fonction mitochondriale / capacité tampon	Hypertrophie / typologie / Fonction mitochondriale	Atrophie/ typologie / synthèse et catabolisme protéique	Fonction mitochondriale / capacité tampon
Voies de signalisation étudiées	AMPK, CaMK, p38 MAPK, PGC1α	PI3K, Akt, mTOR, eIF4E AMPK, CaMK, p38 MAPK, PGC1α Calcineurine, NFAT	PI3K, Akt, mTOR, eIF4E Calcineurine, NFAT Calpaines 1 et 2 (et p94), Ubiquitine-Protéasome, caspase	AMPK, CaMK, p38 MAPK, PGC1α
				Perspectives : Déterminer les effets bénéfiques de l'entrainement en endurance en CM ou à HI chez le rat en acidose

HI : Entraînement en endurance intermittent à haute intensité (intensité supérieure au seuil à maximale), CM : Entrainement en endurance réalisé en continu à intensité modérée, Bic : Sodium-bicarbonate, Pla : placebo.

Chapitre 7 Conclusion générale

Nos résultats associés aux données de la littérature marquent un effondrement des paramètres physiologiques au cours de la fatigue musculaire générée par des exercices de haute intensité. En effet, au cours de l'activité contractile très intense, nous avons mis en évidence, lorsque survient l'épuisement, une baisse de la consommation d'oxygène, de la capacité tampon, un effondrement de pH et de la concentration en bicarbonate associés à une élévation de la concentration de lactate dans le sang, une diminution du nombre de transporteurs MCT1 et MCT4 au niveau des membranes musculaires. Ces données rejoignent aussi les altérations des échanges du lactate observées à l'arrêt d'exercices menés jusqu'à l'épuisement (61, 71, 77). De plus, l'entrainement à haute intensité ne protège pas de ces effets délétères de l'exercice mais permet de supporter de plus haut niveau d'acidose et d'hyperlactatémie en reculant l'apparition de la fatigue.

Les différents projets de recherche présentés dans ce mémoire ont pour vocation de compléter les travaux déjà développés et présentés dans chaque chapitre, par la compréhension de ces mécanismes liés à la fatigue, au travers de l'étude des réponses des paramètres de la chaine de transport de l'oxygène, des perturbations métaboliques pour différents niveaux de fatigue, des régulations des transporteurs de lactate, et des adaptations métaboliques en réponse à l'acidose aigue et chronique. Mais, au-delà, ces projets s'inscrivent dans une démarche d'amélioration des connaissances fondamentales et de transfert vers le milieu médical et sportif. Ils seront réalisables grâce à des collaborations poursuivies avec mes différents collègues de l'INSEP, de l'INSERM U1046, et de l'université de Melbourne, et une partie de ces projets constituera le travail de thèse d'un étudiant que nous co-encadrons avec Christine Hanon.

Enfin, le développement de d'autres axes de recherche non présentés dans ce mémoire n'exclut pas la participation à d'autres protocoles de recherche portant sur des thématiques qui me passionnent tout autant, et qui sont menés en collaboration étroite avec le Laboratoire INSERM U1046 du Professeur Jacques Mercier. En effet, je participe à une étude menée par Dalila Laoudj-Chevinesse et en collaboration avec Stéphane Perrey, sur l'évaluation de l'oxygénation musculaire et de la respiration mitochondriale chez des patients atteints de myopathies fascio-scapulo-humérales (FSHD).

Bibliographie

1. **Allen DG and Westerblad H.** Role of phosphate and calcium stores in muscle fatigue. *J Physiol* 536: 657-665, 2001.
2. **Artioli GG, Gualano B, Coelho DF, Benatti FB, Gailey AW, and Lancha AH, Jr.** Does sodium-bicarbonate ingestion improve simulated judo performance? *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 17: 206-217, 2007.
3. **Aschenbach W, Ocel J, Craft L, Ward C, Spangenburg E, and Williams J.** Effect of oral sodium loading on high-intensity arm ergometry in college wrestlers. *Med Sci Sports Exerc* 32: 669-675, 2000.
4. **Astrand PO and Saltin B.** Oxygen uptake during the first minutes of heavy muscular exercise. *J Appl Physiol* 16: 971-976, 1961.
5. **Aubert F and Choffin T.** *Athlétisme 3. Les courses*. Paris, 2007.
6. **Baar KR.** Training for endurance and strength: lessons from cell signaling. *Med Sci Sports Exerc* 38: 1939-1944, 2006.
7. **Bailey DM, Wang Y, England BK, Price SR, Ding X, and Mitch WE.** The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J Clin Invest* 97: 1447-1453, 1996.
8. **Bailey JL and Mitch WE.** Twice-told tales of metabolic acidosis, glucocorticoids, and protein wasting: what do results from rats tell us about patients with kidney disease? *Semin Dial* 13: 227-231, 2000.
9. **Bailey JL, Zheng B, Hu Z, Price SR, and Mitch WE.** Chronic kidney disease causes defects in signaling through the insulin receptor substrate/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: implications for muscle atrophy. *J Am Soc Nephrol* 17: 1388-1394, 2006.
10. **Baker SK, McCullagh KJ, and Bonen A.** Training intensity-dependent and tissue-specific increases in lactate uptake and MCT-1 in heart and muscle. *J Appl Physiol* 84: 987-994, 1998.
11. **Balsom PD, Seger JY, Sjodin B, and Ekblom B.** Maximal-intensity intermittent exercise: effect of recovery duration. *Int J Sports Med* 13: 528-533, 1992.
12. **Banzet S, Koulmann N, Sanchez H, Serrurier B, Peinnequin A, Alonso A, and Bigard AX.** Contraction-induced interleukin-6 transcription in rat slow-type muscle is partly dependent on calcineurin activation. *J Cell Physiol* 210: 596-601, 2007.
13. **Barreiro E and Hussain SN.** Protein carbonylation in skeletal muscles: impact on function. *Antioxid Redox Signal* 12: 417-429, 2010.
14. **Becker HM, Broer S, and Deitmer JW.** Facilitated lactate transport by MCT1 when coexpressed with the sodium bicarbonate cotransporter (NBC) in Xenopus oocytes. *Biophys J* 86: 235-247, 2004.
15. **Bell GJ and Wenger HA.** The effect of one-legged sprint training on intramuscular pH and nonbicarbonate buffering capacity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 58: 158-164, 1988.
16. **Bentley DJ, Roels B, Thomas C, Ives R, Mercier J, Millet G, and Cameron-Smith D.** The relationship between monocarboxylate transporters 1 and 4 expression in skeletal muscle and endurance performance in athletes. *Eur J Appl Physiol* 106: 465-471, 2009.
17. **Berger NJ, McNaughton LR, Keatley S, Wilkerson DP, and Jones AM.** Sodium bicarbonate ingestion alters the slow but not the fast phase of VO2 kinetics. *Med Sci Sports Exerc* 38: 1909-1917, 2006.
18. **Bickham DC, Bentley DJ, Le Rossignol PF, and Cameron-Smith D.** The effects of short-term sprint training on MCT expression in moderately endurance-trained runners. *Eur J Appl Physiol* 96: 636-643, 2006.
19. **Billat V, Hamard L, Koralsztein JP, and Morton RH.** Differential modeling of anaerobic and aerobic metabolism in the 800-m and 1,500-m run. *J Appl Physiol* 107: 478-487, 2009.
20. **Bishop D, Bonetti D, and Dawson B.** The influence of pacing strategy on VO2 and supramaximal kayak performance. *Med Sci Sports Exerc* 34: 1041-1047, 2002.
21. **Bishop D, Edge EJ, Mundel T, Hawke E, Leikis M, and Pilegaard H.** Metabolic acidosis reduces exercise-induced up-regulation of PGC1alpha mRNA. *Med Sci Sports Exerc* 40: S655, 2008.
22. **Bishop D, Edge J, Davis C, and Goodman C.** Induced metabolic alkalosis affects muscle metabolism and repeated-sprint ability. *Med Sci Sports Exerc* 36: 807-813, 2004.
23. **Bishop D, Edge J, Mendez-Villanueva A, Thomas C, and Schneiker K.** High-intensity exercise decreases muscle buffer capacity via a decrease in protein buffering in human skeletal muscle. *Pflugers Arch* 458: 929-936, 2009.
24. **Bishop D, Edge J, Thomas C, and Mercier J.** Effects of high-intensity training on muscle lactate transporters and postexercise recovery of muscle lactate and hydrogen ions in women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295: R1991-1998, 2008.
25. **Bishop D, Edge J, Thomas C, and Mercier J.** High-intensity exercise acutely decreases the membrane content of MCT1 and MCT4 and buffer capacity in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 102: 616-621, 2007.
26. **Bishop DJ, Thomas C, Moore-Morris T, Tonkonogi M, Sahlin K, and Mercier J.** Sodium bicarbonate ingestion prior to training improves mitochondrial adaptations in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 299: E225-E233, 2010.
27. **Bogdanis GC, Nevill ME, Boobis LH, and Lakomy HK.** Contribution of phosphocreatine and aerobic metabolism to energy supply during repeated sprint exercise. *J Appl Physiol* 80: 876-884, 1996.
28. **Bogdanis GC, Nevill ME, Lakomy HK, and Boobis LH.** Power output and muscle metabolism during and following recovery from 10 and 20 s of maximal sprint exercise in humans. *Acta Physiol Scand* 163: 261-272, 1998.

29. **Bolster DR, Crozier SJ, Kimball SR, and Jefferson LS.** AMP-activated protein kinase suppresses protein synthesis in rat skeletal muscle through down-regulated mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling. *J Biol Chem* 277: 23977-23980, 2002.
30. **Bonen A, Tonouchi M, Miskovic D, Heddle C, Heikkila JJ, and Halestrap AP.** Isoform-specific regulation of the lactate transporters MCT1 and MCT4 by contractile activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279: E1131-1138, 2000.
31. **Boning D and Maassen N.** Last word on point:counterpoint: lactic acid is/is not the only physicochemical contributor to the acidosis of exercise. *J Appl Physiol* 105: 368, 2008.
32. **Bordenave S, Metz L, Flavier S, Lambert K, Ghanassia E, Dupuy AM, Michel F, Puech-Cathala AM, Raynaud E, Brun JF, and Mercier J.** Training-induced improvement in lipid oxidation in type 2 diabetes mellitus is related to alterations in muscle mitochondrial activity. Effect of endurance training in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 34: 162-168, 2008.
33. **Brien DM and McKenzie DC.** The effect of induced alkalosis and acidosis on plasma lactate and work output in elite oarsmen. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 58: 797-802, 1989.
34. **Brooks GA.** Intra- and extra-cellular lactate shuttles. *Med Sci Sports Exerc* 32: 790-799, 2000.
35. **Brooks GA, Brown MA, Butz CE, Sicurello JP, and Dubouchaud H.** Cardiac and skeletal muscle mitochondria have a monocarboxylate transporter MCT1. *J Appl Physiol* 87: 1713-1718, 1999.
36. **Brooks GA and Gaesser GA.** End points of lactate and glucose metabolism after exhausting exercise. *J Appl Physiol* 49: 1057-1069, 1980.
37. **Brooks GA and Mercier J.** Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the "crossover" concept. *J Appl Physiol* 76: 2253-2261, 1994.
38. **Burgomaster KA, Cermak NM, Phillips SM, Benton CR, Bonen A, and Gibala MJ.** Divergent response of metabolite transport proteins in human skeletal muscle after sprint interval training and detraining. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: R1970-1976, 2007.
39. **Burgomaster KA, Heigenhauser GJ, and Gibala MJ.** Effect of short-term sprint interval training on human skeletal muscle carbohydrate metabolism during exercise and time-trial performance. *J Appl Physiol* 100: 2041-2047, 2006.
40. **Burgomaster KA, Howarth KR, Phillips SM, Rakobowchuk M, MacDonald MJ, McGee SL, and Gibala MJ.** Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. *J Physiol* 586: 151-160, 2008.
41. **Burgomaster KA, Hughes SC, Heigenhauser GJ, Bradwell SN, and Gibala MJ.** Six sessions of sprint interval training increases muscle oxidative potential and cycle endurance capacity in humans. *J Appl Physiol* 98: 1985-1990, 2005.
42. **Cadefau J, Casademont J, Grau JM, Fernandez J, Balaguer A, Vernet MH, Cusso R, and Urbano-Marquez A.** Biochemical and histochemical adaptation to sprint training in young athletes. *Acta Physiol Scand* 140: 341-351, 1990.
43. **Caso G, Garlick BA, Casella GA, Sasvary D, and Garlick PJ.** Acute metabolic acidosis inhibits muscle protein synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E90-96, 2004.
44. **Caso G and Garlick PJ.** Control of muscle protein kinetics by acid-base balance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8: 73-76, 2005.
45. **Coles L, Litt J, Hatta H, and Bonen A.** Exercise rapidly increases expression of the monocarboxylate transporters MCT1 and MCT4 in rat muscle. *J Physiol* 561: 253-261, 2004.
46. **Cooney GJ, Taegtmeyer H, and Newsholme EA.** Tricarboxylic acid cycle flux and enzyme activities in the isolated working rat heart. *Biochem J* 200: 701-703, 1981.
47. **Cox G and Jenkins DG.** The physiological and ventilatory responses to repeated 60 s sprints following sodium citrate ingestion. *J Sports Sci* 12: 469-475, 1994.
48. **Daussin FN, Zoll J, Dufour SP, Ponsot E, Lonsdorfer-Wolf E, Doutreleau S, Mettauer B, Piquard F, Geny B, and Richard R.** Effect of interval versus continuous training on cardiorespiratory and mitochondrial functions: relationship to aerobic performance improvements in sedentary subjects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295: R264-272, 2008.
49. **Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA, and Packer L.** Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 107: 1198-1205, 1982.
50. **DeFronzo RA and Beckles AD.** Glucose intolerance following chronic metabolic acidosis in man. *Am J Physiol* 236: E328-334, 1979.
51. **Dempsey J, Hanson P, Pegelow D, Claremont A, and Rankin J.** Limitations to exercise capacity and endurance: pulmonary system. *Can J Appl Sport Sci* 7: 4-13, 1982.
52. **Dempsey JA, Hanson PG, and Henderson KS.** Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy human subjects at sea level. *J Physiol* 355: 161-175, 1984.
53. **Dempsey JA and Wagner PD.** Exercise-induced arterial hypoxemia. *J Appl Physiol* 87: 1997-2006, 1999.
54. **Denis C, Chatard JC, Dormois D, Linossier MT, Geyssant A, and Lacour JR.** Effects of endurance training on capillary supply of human skeletal muscle on two age groups (20 and 60 years). *J Physiol (Paris)* 81: 379-383, 1986.
55. **Di Prampero PE and Margaria R.** Relationship between oxygen consumption, high energy phosphates and the kinetics of the oxygen debt in exercise. *Pflugers Arch* 304: 11-19, 1968.
56. **Donovan CM and Brooks GA.** Endurance training affects lactate clearance, not lactate production. *Am J Physiol* 244: E83-92, 1983.

57. **Donovan CM and Pagliassotti MJ.** Quantitative assessment of pathways for lactate disposal in skeletal muscle fiber types. *Med Sci Sports Exerc* 32: 772-777, 2000.
58. **Draper SB and Wood DM.** The VO2 response for an exhaustive treadmill run at 800-m pace: a breath-by-breath analysis. *Eur J Appl Physiol* 93: 381-389, 2005.
59. **Draper SB, Wood DM, and Fallowfield JL.** The VO2 response to exhaustive square wave exercise: influence of exercise intensity and mode. *Eur J Appl Physiol* 90: 92-99, 2003.
60. **Dubouchaud H, Butterfield GE, Wolfel EE, Bergman BC, and Brooks GA.** Endurance training, expression, and physiology of LDH, MCT1, and MCT4 in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278: E571-579, 2000.
61. **Dubouchaud H, Eydoux N, Granier P, Prefaut C, and Mercier J.** Lactate transport activity in rat skeletal muscle sarcolemmal vesicles after acute exhaustive exercise. *J Appl Physiol* 87: 955-961, 1999.
62. **Duffield R, Bishop D, and Dawson B.** Comparison of the VO2 response to 800-m, 1500-m and 3000-m track running events. *J Sports Med Phys Fitness* 46: 353-360, 2006.
63. **Duffield R, Dawson B, and Goodman C.** Energy system contribution to 400-metre and 800-metre track running. *J Sports Sci* 23: 299-307, 2005.
64. **Duffield R, Dawson B, Pinnington HC, and Wong P.** Accuracy and reliability of a Cosmed K4b2 portable gas analysis system. *J Sci Med Sport* 7: 11-22, 2004.
65. **Edge EJ, Bischop D, and Goodman C.** Very high-intensity interval training with short rest periods decreases muscle bufer capacity. *Proc ECSS Conf Lausanne*: p. 477, 2006.
66. **Edge J, Bishop D, and Goodman C.** Effects of chronic NaHCO3 ingestion during interval training on changes to muscle buffer capacity, metabolism, and short-term endurance performance. *J Appl Physiol* 101: 918-925, 2006.
67. **Edge J, Bishop D, and Goodman C.** The effects of training intensity on muscle buffer capacity in females. *Eur J Appl Physiol* 96: 97-105, 2006.
68. **Enoki T, Yoshida Y, Lally J, Hatta H, and Bonen A.** Testosterone increases lactate transport, monocarboxylate transporter (MCT) 1 and MCT4 in rat skeletal muscle. *J Physiol* 577: 433-443, 2006.
69. **Esbjornsson-Liljedahl M, Sundberg CJ, Norman B, and Jansson E.** Metabolic response in type I and type II muscle fibers during a 30-s cycle sprint in men and women. *J Appl Physiol* 87: 1326-1332, 1999.
70. **Eydoux N, Dubouchaud H, Py G, Granier P, Prefaut C, and Mercier J.** Lactate transport in rat sarcolemmal vesicles after a single bout of submaximal exercise. *Int J Sports Med* 21: 393-399, 2000.
71. **Eydoux N, Py G, Lambert K, Dubouchaud H, Prefaut C, and Mercier J.** Training does not protect against exhaustive exercise-induced lactate transport capacity alterations. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278: E1045-1052, 2000.
72. **Fattor JA, Miller BF, Jacobs KA, and Brooks GA.** Catecholamine response is attenuated during moderate-intensity exercise in response to the "lactate clamp". *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288: E143-147, 2005.
73. **Favero TG, Zable AC, Bowman MB, Thompson A, and Abramson JJ.** Metabolic end products inhibit sarcoplasmic reticulum Ca2+ release and [3H]ryanodine binding. *J Appl Physiol* 78: 1665-1672, 1995.
74. **Fournier M, Ricci J, Taylor AW, Ferguson RJ, Montpetit RR, and Chaitman BR.** Skeletal muscle adaptation in adolescent boys: sprint and endurance training and detraining. *Med Sci Sports Exerc* 14: 453-456, 1982.
75. **Fournier PA, Brau L, Ferreira LD, Fairchild T, Raja G, James A, and Palmer TN.** Glycogen resynthesis in the absence of food ingestion during recovery from moderate or high intensity physical activity: novel insights from rat and human studies. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 133: 755-763, 2002.
76. **Freund H and Oyono-Enguelle S.** [The effect of supramaximal exercise on the recovery kinetics of lactate]. *Schweiz Z Sportmed* 39: 65-76, 1991.
77. **Freund H, Oyono-Enguelle S, Heitz A, Marbach J, Ott C, Zouloumian P, and Lampert E.** Work rate-dependent lactate kinetics after exercise in humans. *J Appl Physiol* 61: 932-939, 1986.
78. **Gaesser GA and Poole DC.** The slow component of oxygen uptake kinetics in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 24: 35-71, 1996.
79. **Gaitanos GC, Williams C, Boobis LH, and Brooks S.** Human muscle metabolism during intermittent maximal exercise. *J Appl Physiol* 75: 712-719, 1993.
80. **Gajer B, Hanon C, Marajo J, and Vollmer JC.** *Le 800 mètres : Analyse descriptive et entraînement*, 2001.
81. **Gallagher CG, Im Hof V, and Younes M.** Effect of inspiratory muscle fatigue on breathing pattern. *J Appl Physiol* 59: 1152-1158, 1985.
82. **Gastin PB.** Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. *Sports Med* 31: 725-741, 2001.
83. **Gastin PB, Costill DL, Lawson DL, Krzeminski K, and McConell GK.** Accumulated oxygen deficit during supramaximal all-out and constant intensity exercice. *Med Sci Sports Exerc* 27: 255-263, 1995.
84. **Gastin PB and Lawson DL.** Influence of training status on maximal accumulated oxygen deficit during all-out cycle exercise. *Eur J Appl Physiol* 69: 321-330, 1994.
85. **Geers C and Gros G.** Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle. *Physiol Rev* 80: 681-715, 2000.
86. **Gibala MJ, McGee SL, Garnham AP, Howlett KF, Snow RJ, and Hargreaves M.** Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1alpha in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 106: 929-934, 2009.

87. **Gladden LB.** 200th anniversary of lactate research in muscle. *Exerc Sport Sci Rev* 36: 109-115, 2008.
88. **Goldfinch J, Mc Naughton L, and Davies P.** Induced metabolic alkalosis and its effects on 400-m racing time. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 57: 45-48, 1988.
89. **Granier P, Mercier B, Mercier J, Anselme F, and Préfaut C.** Aerobic and anaerobic contribution to Wingate test performance in sprint and middle-distance runners. *Eur J Appl Physiol* 70: 58-65, 1995.
90. **Grassi B.** Delayed metabolic activation of oxidative phosphorylation in skeletal muscle at exercise onset. *Med Sci Sports Exerc* 37: 1567-1573, 2005.
91. **Grassi B.** Oxygen uptake kinetics: old and recent lessons from experiments on isolated muscle in situ. *Eur J Appl Physiol* 90: 242-249, 2003.
92. **Grassi B, Gladden LB, Samaja M, Stary CM, and Hogan MC.** Faster adjustment of O2 delivery does not affect V(O2) on-kinetics in isolated in situ canine muscle. *J Appl Physiol* 85: 1394-1403, 1998.
93. **Grassi B, Gladden LB, Stary CM, Wagner PD, and Hogan MC.** Peripheral O2 diffusion does not affect V(O2)on-kinetics in isolated insitu canine muscle. *J Appl Physiol* 85: 1404-1412, 1998.
94. **Green H, Halestrap A, Mockett C, O'Toole D, Grant S, and Ouyang J.** Increases in muscle MCT are associated with reductions in muscle lactate after a single exercise session in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E154-160, 2002.
95. **Greenhaff PL, Campbell-O'Sullivan SP, Constantin-Teodosiu D, Poucher SM, Roberts PA, and Timmons JA.** An acetyl group deficit limits mitochondrial ATP production at the onset of exercise. *Biochem Soc Trans* 30: 275-280, 2002.
96. **Hanon C and Gajer B.** Velocity and stride parameters of world-class 400-meter athletes compared with less experienced runners. *J Strength Cond Res* 23: 524-531, 2009.
97. **Hanon C, Lepretre PM, Bishop D, and Thomas C.** Oxygen uptake and blood metabolic responses to a 400-m run. *Eur J Appl Physiol* 109: 233-240, 2010.
98. **Hanon C, Leveque JM, Thomas C, and Vivier L.** Pacing strategy and VO2 kinetics during a 1500-m race. *Int J Sports Med* 29: 206-211, 2008.
99. **Hanon C and Thomas C.** Consequences of optimal pacing strategies for 400-, 800- and 1500-m races on VO_2 response. *Journal of Sports Sciences*, In press.
100. **Hanon C, Thomas C, Leveque JM, and Vivier L.** Time course of velocity and oxygen uptake during 1500-m realized with a strategy of best chronometric performance. *New Studies in Athletics* 22: 115-122, 2007.
101. **Harmer AR, McKenna MJ, Sutton JR, Snow RJ, Ruell PA, Booth J, Thompson MW, Mackay NA, Stathis CG, Crameri RM, Carey MF, and Eager DM.** Skeletal muscle metabolic and ionic adaptations during intense exercise following sprint training in humans. *J Appl Physiol* 89: 1793-1803, 2000.
102. **Hashimoto T, Hussien R, Oommen S, Gohil K, and Brooks GA.** Lactate sensitive transcription factor network in L6 cells: activation of MCT1 and mitochondrial biogenesis. *Faseb J* 21: 2602-2612, 2007.
103. **Hausswirth C, Bigard AX, and Le Chevalier JM.** The cosmed K4 telemetry system as an accurate device for oxygen uptake measurements during exercise. *International Journal of Sports Medicine* 18: 449-453, 1997.
104. **Heugas AM, Brisswalter J, and Vallier JM.** [Effect of a three month training period on the maximal oxygen deficiency in high level performance sprinters]. *Can J Appl Physiol* 22: 171-181, 1997.
105. **Hickson RC.** Interference of strength development by simultaneously training for strength and endurance. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 45: 255-263, 1980.
106. **Hirvonen J, Nummela A, Rusko H, Rehunen S, and Harkonen M.** Fatigue and changes of ATP, creatine phosphate, and lactate during the 400-m sprint. *Can J Sport Sci* 17: 141-144, 1992.
107. **Hogan MC, Gladden LB, Kurdak SS, and Poole DC.** Increased [lactate] in working dog muscle reduces tension development independent of pH. *Med Sci Sports Exerc* 27: 371-377, 1995.
108. **Hollidge-Horvat MG, Parolin ML, Wong D, Jones NL, and Heigenhauser GJ.** Effect of induced metabolic alkalosis on human skeletal muscle metabolism during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278: E316-329, 2000.
109. **Hultman E, Del Canale S, and Sjoholm H.** Effect of induced metabolic acidosis on intracellular pH, buffer capacity and contraction force of human skeletal muscle. *Clin Sci (Lond)* 69: 505-510, 1985.
110. **Hultman E and Sahlin K.** Acid-base balance during exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 8: 41-128, 1980.
111. **Isozaki U, Mitch WE, England BK, and Price SR.** Protein degradation and increased mRNAs encoding proteins of the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway in BC3H1 myocytes require an interaction between glucocorticoids and acidification. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 1967-1971, 1996.
112. **Jacobs I, Esbjornsson M, Sylven C, Holm I, and Jansson E.** Sprint training effects on muscle myoglobin, enzymes, fiber types, and blood lactate. *Med Sci Sports Exerc* 19: 368-374, 1987.
113. **Jacobs I, Tesch PA, Bar-Or O, Karlsson J, and Dotan R.** Lactate in human skeletal muscle after 10 and 30 s of supramaximal exercise. *J Appl Physiol* 55: 365-367, 1983.
114. **James DV, Sandals LE, Draper SB, Maldonado-Martin S, and Wood DM.** VO2 attained during treadmill running: the influence of a specialist (400-m or 800-m) event. *Int J Sports Physiol Perform* 2: 128-136, 2007.
115. **Ji LL, Fu R, and Mitchell EW.** Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle: effect of fiber type and exercise intensity. *J Appl Physiol* 73: 1854-1859, 1992.
116. **Johnson BD, Babcock MA, Suman OE, and Dempsey JA.** Exercise-induced diaphragmatic fatigue in healthy humans. *J Physiol* 460: 385-405, 1993.

117. **Jones AM, Koppo K, Wilkerson DP, Wilmshurst S, and Campbell IT.** Dichloroacetate does not speed phase-II pulmonary VO2 kinetics following the onset of heavy intensity cycle exercise. *Pflugers Arch* 447: 867-874, 2004.
118. **Jorgensen SB, Jensen TE, and Richter EA.** Role of AMPK in skeletal muscle gene adaptation in relation to exercise. *Appl Physiol Nutr Metab* 32: 904-911, 2007.
119. **Jubrias SA, Crowther GJ, Shankland EG, Gronka RK, and Conley KE.** Acidosis inhibits oxidative phosphorylation in contracting human skeletal muscle in vivo. *J Physiol* 553: 589-599, 2003.
120. **Juel C.** Lactate/proton co-transport in skeletal muscle: regulation and importance for pH homeostasis. *Acta Physiol Scand* 156: 369-374, 1996.
121. **Juel C.** Lactate-proton cotransport in skeletal muscle. *Physiol Rev* 77: 321-358, 1997.
122. **Juel C.** Muscle pH regulation: role of training. *Acta Physiol Scand* 162: 359-366, 1998.
123. **Juel C.** Regulation of cellular pH in skeletal muscle fiber types, studied with sarcolemmal giant vesicles obtained from rat muscles. *Biochim Biophys Acta* 1265: 127-132, 1995.
124. **Juel C.** Skeletal muscle Na+/H+ exchange in rats: pH dependency and the effect of training. *Acta Physiol Scand* 164: 135-140, 1998.
125. **Juel C.** Training-induced changes in membrane transport proteins of human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol* 96: 627-635, 2006.
126. **Juel C and Halestrap AP.** Lactate transport in skeletal muscle - role and regulation of the monocarboxylate transporter. *J Physiol* 517 (Pt 3): 633-642, 1999.
127. **Juel C, Holten MK, and Dela F.** Effects of strength training on muscle lactate release and MCT1 and MCT4 content in healthy and type 2 diabetic humans. *J Physiol* 556: 297-304, 2004.
128. **Juel C, Klarskov C, Nielsen JJ, Krustrup P, Mohr M, and Bangsbo J.** Effect of high-intensity intermittent training on lactate and H+ release from human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286: E245-251, 2004.
129. **Juel C, Lundby C, Sander M, Calbet JA, and Hall G.** Human skeletal muscle and erythrocyte proteins involved in acid-base homeostasis: adaptations to chronic hypoxia. *J Physiol* 548: 639-648, 2003.
130. **Juel C and Pilegaard H.** Lactate/H+ transport kinetics in rat skeletal muscle related to fibre type and changes in transport capacity. *Pflugers Arch* 436: 560-564, 1998.
131. **Kindermann W, Keul J, and Huber G.** Physical exercise after induced alkalosis (bicarbonate or tris-buffer). *Eur J Appl Physiol* 37: 197-204, 1977.
132. **Kindermann W and Schnabel A.** Verhalten der anaeroben Ausdaer bei 400-m. *Mittelstrecken und Langstrecklaufern* 31: 225-230, 1980.
133. **Komarova SV, Pereverzev A, Shum JW, Sims SM, and Dixon SJ.** Convergent signaling by acidosis and receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) on the calcium/calcineurin/NFAT pathway in osteoclasts. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 2643-2648, 2005.
134. **Koopman R, Zorenc AH, Gransier RJ, Cameron-Smith D, and van Loon LJ.** Increase in S6K1 phosphorylation in human skeletal muscle following resistance exercise occurs mainly in type II muscle fibers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290: E1245-1252, 2006.
135. **Korzeniewski B and Zoladz JA.** A model of oxidative phosphorylation in mammalian skeletal muscle. *Biophys Chem* 92: 17-34, 2001.
136. **Koulmann N and Bigard AX.** Interaction between signalling pathways involved in skeletal muscle responses to endurance exercise. *Pflugers Arch* 452: 125-139, 2006.
137. **Kristensen JM, Kristensen M, and Juel C.** Expression of Na+/HCO3- co-transporter proteins (NBCs) in rat and human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 182: 69-76, 2004.
138. **Krustrup P, Mohr M, Nybo L, Jensen JM, Nielsen JJ, and Bangsbo J.** The Yo-Yo IR2 test: physiological response, reliability, and application to elite soccer. *Med Sci Sports Exerc* 38: 1666-1673, 2006.
139. **Kunz WS, Kuznetsov AV, Schulze W, Eichhorn K, Schild L, Striggow F, Bohnensack R, Neuhof S, Grasshoff H, Neumann HW, and et al.** Functional characterization of mitochondrial oxidative phosphorylation in saponin-skinned human muscle fibers. *Biochim Biophys Acta* 1144: 46-53, 1993.
140. **Kuznetsov AV, Veksler V, Gellerich FN, Saks V, Margreiter R, and Kunz WS.** Analysis of mitochondrial function *in situ* in permeabilized muscle fibers, tissues and cells. *Nature Protocols* 3: 967-976, 2008.
141. **Lacour JR, Bouvat E, and Barthélémy JC.** Post-competition blood lactate concentrations as indicators of anaerobic energy expenditure during 400-m and 800-m races. *Eur J Appl Physiol* 61: 172-176, 1990.
142. **Lamb GD, Stephenson DG, Bangsbo J, and Juel C.** Point:Counterpoint: Lactic acid accumulation is an advantage/disadvantage during muscle activity. *J Appl Physiol* 100: 1410-1412, 2006.
143. **Lambert K, Py G, Eydoux N, Matecki S, Ramonatxo M, Prefaut C, and Mercier J.** Effect of food restriction on lactate sarcolemmal transport. *Metabolism* 52: 322-327, 2003.
144. **Lambert K, Py G, Robert E, and Mercier J.** Does high-sucrose diet alter skeletal muscle and liver mitochondrial respiration? *Horm Metab Res* 35: 546-550, 2003.
145. **Lemon P.** Effects of exercise on dietary protein requirements. *Int J Sport Nutr* 8: 426-447, 1998.
146. **Lin J, Wu H, Tarr PT, Zhang CY, Wu Z, Boss O, Michael LF, Puigserver P, Isotani E, Olson EN, Lowell BB, Bassel-Duby R, and Spiegelman BM.** Transcriptional co-activator PGC1-alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature* 418: 797-801, 2002.

147. **Lindh AM, Peyrebrune MC, Ingham SA, Bailey DM, and Folland JP.** Sodium bicarbonate improves swimming performance. *Int J Sports Med* 29: 519-523, 2008.
148. **Lindinger MI and Heigenhauser GJ.** Last word on point:counterpoint: lactate is/is not the only physicochemical contributor to the acidosis of exercise. *J Appl Physiol* 105: 369, 2008.
149. **Lindinger MI, Heigenhauser GJ, and Spriet LL.** Effects of alkalosis on muscle ions at rest and with intense exercise. *Can J Physiol Pharmacol* 68: 820-829, 1990.
150. **Linnarsson D.** Dynamics of pulmonary gas exchange and heart rate changes at start and end of exercise. *Acta Physiol Scand Suppl* 415: 1-68, 1974.
151. **MacDonald MJ, Naylor HL, Tschakovsky ME, and Hughson RL.** Peripheral circulatory factors limit rate of increase in muscle O(2) uptake at onset of heavy exercise. *J Appl Physiol* 90: 83-89, 2001.
152. **MacDougall JD, Hicks AL, MacDonald JR, McKelvie RS, Green HJ, and Smith KM.** Muscle performance and enzymatic adaptations to sprint interval training. *J Appl Physiol* 84: 2138-2142, 1998.
153. **Mainwood GW and Worsley-Brown P.** The effects of extracellular pH and buffer concentration on the efflux of lactate from frog sartorius muscle. *J Physiol* 250: 1-22, 1975.
154. **Mannion AF, Jakeman PM, and Willan PL.** Determination of human skeletal muscle buffer value by homogenate technique: methods of measurement. *J Appl Physiol* 75: 1412-1418, 1993.
155. **Margaria R, Mangili F, Cuttica F, and Cerretelli P.** The kinetics of the oxygen consumption at the onset of muscular exercise in man. *Ergonomics* 8: 49-54, 1965.
156. **Martinez D, Vermeulen M, von Euw E, Sabatte J, Maggini J, Ceballos A, Trevani A, Nahmod K, Salamone G, Barrio M, Giordano M, Amigorena S, and Geffner J.** Extracellular acidosis triggers the maturation of human dendritic cells and the production of IL-12. *J Immunol* 179: 1950-1959, 2007.
157. **McClelland GB and Brooks GA.** Changes in MCT1, MCT4, and LDH expression are tissue specific in rats after long-term hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 92: 1573-1584, 2002.
158. **McCullagh KJ, Juel C, O'Brien M, and Bonen A.** Chronic muscle stimulation increases lactate transport in rat skeletal muscle. *Mol Cell Biochem* 156: 51-57, 1996.
159. **McCullagh KJ, Poole RC, Halestrap AP, O'Brien M, and Bonen A.** Role of the lactate transporter (MCT1) in skeletal muscles. *Am J Physiol* 271: E143-150, 1996.
160. **McKenna MJ, Heigenhauser GJ, McKelvie RS, MacDougall JD, and Jones NL.** Sprint training enhances ionic regulation during intense exercise in men. *J Physiol* 501: 687-702, 1997.
161. **McNaughton L, Backx K, Palmer G, and Strange N.** Effects of chronic bicarbonate ingestion on the performance of high-intensity work. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 80: 333-336, 1999.
162. **McNaughton LR, Siegler J, and Midgley A.** Ergogenic effects of sodium bicarbonate. *Curr Sports Med Rep* 7: 230-236, 2008.
163. **Mero AA, Keskinen KL, Malvela MT, and Sallinen JM.** Combined creatine and sodium bicarbonate supplementation enhances interval swimming. *J Strength Cond Res* 18: 306-310, 2004.
164. **Mettauer B, Zoll J, Sanchez H, Lampert E, Ribera F, Veksler V, Bigard X, Mateo P, Epailly E, Lonsdorfer J, and Ventura-Clapier R.** Oxidative capacity of skeletal muscle in heart failure patients versus sedentary or active control subjects. *J Am Coll Cardiol* 38: 947-954, 2001.
165. **Metz L, Mercier J, Tremblay A, Almeras N, and Joanisse DR.** Effect of weight loss on lactate transporter expression in skeletal muscle of obese subjects. *J Appl Physiol* 104: 633-638, 2008.
166. **Metz L, Vermaelen M, Lambert K, Broca C, Sirvent P, Raynaud E, and Mercier J.** Endurance training increases lactate transport in male Zucker fa/fa rats. *Biochem Biophys Res Commun* 331: 1338-1345, 2005.
167. **Millet G, Baquet G, Berthoin S, and Malatesta D.** *L'endurance*, 2006.
168. **Miyachi M and Katayama K.** Effects of maximal interval training on arterial oxygen desaturation and ventilation during heavy exercise. *Jpn J Physiol* 49: 401-407, 1999.
169. **Mohr M, Krustrup P, Nielsen JJ, Nybo L, Rasmussen MK, Juel C, and Bangsbo J.** Effect of two different intense training regimens on skeletal muscle ion transport proteins and fatigue development. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292: R1594-1602, 2007.
170. **Nevill ME, Boobis LH, Brooks S, and Williams C.** Effect of training on muscle metabolism during treadmill sprinting. *J Appl Physiol* 67: 2376-2382, 1989.
171. **Newsholme EA, Leech T, and Duester G.** *Keep on running. The science of training and performance.* Chichester, England: John Wiley & Sons, Ltd, 1994.
172. **N'Guessan B, Zoll J, Ribera F, Ponsot E, Lampert E, Ventura-Clapier R, Veksler V, and Mettauer B.** Evaluation of quantitative and qualitative aspects of mitochondrial function in human skeletal and cardiac muscles. *Mol Cell Biochem* 256-257: 267-280, 2004.
173. **Nielsen HB.** pH after competitive rowing: the lower physiological range? *Acta Physiol Scand* 165: 113-114, 1999.
174. **Nielsen HB, Bredmose PP, Stromstad M, Volianitis S, Quistorff B, and Secher NH.** Bicarbonate attenuates arterial desaturation during maximal exercise in humans. *J Appl Physiol* 93: 724-731, 2002.
175. **Nielsen OB, de Paoli F, and Overgaard K.** Protective effects of lactic acid on force production in rat skeletal muscle. *J Physiol* 536: 161-166, 2001.

176. **Nouette-Gaulain K, Bringuier S, Canal-Raffin M, Bernard N, Lopez S, Dadure C, Masson F, Mercier J, Sztark F, Rossignol R, and Capdevila X.** Time course of mitochondrial metabolism alterations to repeated injections of bupivacaine in rat muscle. *Can J Anaesth* 57: 836-842, 2010.
177. **Nummela A and Rusko H.** Time course of anaerobic and aerobic energy expenditure during short-term exhaustive running in athletes. *Int J Sport Med* 16: 522-527, 1995.
178. **Nummela A, Vuorimaa T, and Rusko H.** Changes in force production, blood lactate and EMG activity in the 400-m sprint. *J Sports Sci* 10: 217-228, 1992.
179. **Oyono-Enguelle S, Freund H, Lonsdorfer J, and Pape A.** Impaired lactate exchange and removal abilities after supramaximal exercise in humans. *Med Sports Sci* 34: 140-161, 1992.
180. **Parkhouse WS and McKenzie DC.** Possible contribution of skeletal muscle buffers to enhanced anaerobic performance; a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 16: 328-338, 1984.
181. **Parkhouse WS, McKenzie DC, Hochachka PW, and Ovalle WK.** Buffering capacity of deproteinized human vastus lateralis muscle. *J Appl Physiol* 58: 14-17, 1985.
182. **Pedersen TH, Clausen T, and Nielsen OB.** Loss of force induced by high extracellular [K+] in rat muscle: effect of temperature, lactic acid and beta2-agonist. *J Physiol* 551: 277-286, 2003.
183. **Pedersen TH, Nielsen OB, Lamb GD, and Stephenson DG.** Intracellular acidosis enhances the excitability of working muscle. *Science* 305: 1144-1147, 2004.
184. **Perez-Schindler J, Phil A, and Baar K.** Sodium bicarbonate increases glucose uptake and mitochondrial biogenesis in C2C12 myotubes potentially va the transcriptional co-activatro PGC-1α (Abstract). *Proc Physiol Soc* 14: PC44, 2009.
185. **Perrey S, Candau R, Millet GY, Borrani F, and Rouillon JD.** Decrease in oxygen uptake at the end of a high-intensity submaximal running in humans. *Int J Sport Med* 23: 298-304, 2002.
186. **Pilegaard H and Asp S.** Effect of prior eccentric contractions on lactate/H+ transport in rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 274: E554-559, 1998.
187. **Pilegaard H, Bangsbo J, Richter EA, and Juel C.** Lactate transport studied in sarcolemmal giant vesicles from human muscle biopsies: relation to training status. *J Appl Physiol* 77: 1858-1862, 1994.
188. **Pilegaard H, Domino K, Noland T, Juel C, Hellsten Y, Halestrap AP, and Bangsbo J.** Effect of high-intensity exercise training on lactate/H+ transport capacity in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 276: E255-261, 1999.
189. **Pilegaard H and Juel C.** Lactate transport studied in sarcolemmal giant vesicles from rat skeletal muscles: effect of denervation. *Am J Physiol* 269: E679-682, 1995.
190. **Ponsot E, Zoll J, N'Guessan B, Ribera F, Lampert E, Richard R, Veksler V, Ventura-Clapier R, and Mettauer B.** Mitochondrial tissue specificity of substrates utilizations in rat cardiac and skeletal muscles. *J Cell Physiol* 203: 479-486, 2005.
191. **Poole DC and Richardson RS.** Determinants of oxygen uptake. Implications for exercise testing. *Sports Med* 24: 308-320, 1997.
192. **Poortmans J and Boisseau N.** *Biochimie des activités physiques*, 2002.
193. **Powers SK and Jackson MJ.** Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev* 88: 1243-1276, 2008.
194. **Price MJ and Simons C.** The effect of sodium bicarbonate ingestion on high-intensity intermittent running and subsequent performance. *J Strength Cond Res* 24: 1834-1842.
195. **Py G, Eydoux N, Lambert K, Chapot R, Koulmann N, Sanchez H, Bahi L, Peinnequin A, Mercier J, and Bigard AX.** Role of hypoxia-induced anorexia and right ventricular hypertrophy on lactate transport and MCT expression in rat muscle. *Metabolism* 54: 634-644, 2005.
196. **Py G, Eydoux N, Perez-Martin A, Raynaud E, Brun JF, Prefaut C, and Mercier J.** Streptozotocin-induced diabetes decreases rat sarcolemmal lactate transport. *Metabolism* 50: 418-424, 2001.
197. **Py G, Lambert K, Perez-Martin A, Raynaud E, Prefaut C, and Mercier J.** Impaired sarcolemmal vesicle lactate uptake and skeletal muscle MCT1 and MCT4 expression in obese Zucker rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281: E1308-1315, 2001.
198. **Rasmussen J, Hanel B, Diamant B, and Secher NH.** Muscle mass effect on arterial desaturation after maximal exercise. *Med Sci Sports Exerc* 23: 1349-1352, 1991.
199. **Reaich D, Channon SM, Scrimgeour CM, and Goodship TH.** Ammmonium chloride-induced acidosis increases protein breakdown and amino acid oxidation in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 263: E735-E739, 1992.
200. **Robergs R, Hutchinson K, Hendee S, Madden S, and Siegler J.** Influence of pre-exercise acidosis and alkalosis on the kinetics of acid-base recovery following intense exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 15: 59-74, 2005.
201. **Robergs RA, Ghiasvand F, and Parker D.** Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287: R502-516, 2004.
202. **Roberts AC, Butterfield GE, Cymerman A, Reeves JT, Wolfel EE, and Brooks GA.** Acclimatization to 4,300-m altitude decreases reliance on fat as a substrate. *J Appl Physiol* 81: 1762-1771, 1996.
203. **Roberts AD, Billeter R, and Howald H.** Anaerobic muscle enzyme changes after interval training. *Int J Sports Med* 3: 18-21, 1982.

204. **Rodas G, Ventura JL, Cadefau JA, Cusso R, and Parra J.** A short training programme for the rapid improvement of both aerobic and anaerobic metabolism. *Eur J Appl Physiol* 82: 480-486, 2000.
205. **Roels B, Thomas C, Bentley DJ, Mercier J, Hayot M, and Millet G.** Effects of intermittent hypoxic training on amino and fatty acid oxidative combustion in human permeabilized muscle fibers. *J Appl Physiol* 102: 79-86, 2007.
206. **Ross A and Leveritt M.** Long-term metabolic and skeletal muscle adaptations to short-sprint training: implications for sprint training and tapering. *Sports Med* 31: 1063-1082, 2001.
207. **Rossiter HB, Ward SA, Kowalchuk JM, Howe FA, Griffiths JR, and Whipp BJ.** Dynamic asymmetry of phosphocreatine concentration and O(2) uptake between the on- and off-transients of moderate- and high-intensity exercise in humans. *J Physiol* 541: 991-1002, 2002.
208. **Roth DA and Brooks GA.** Training does not affect zero-trans lactate transport across mixed rat skeletal muscle sarcolemmal vesicles. *J Appl Physiol* 75: 1559-1565, 1993.
209. **Sahlin K.** Metabolic factors in fatigue. *Sports Med* 13: 99-107, 1992.
210. **Sahlin K.** Response to point:counterpoint on "lactic acid". *J Appl Physiol* 105: 366, 2008.
211. **Sahlin K, Harris RC, Nylind B, and Hultman E.** Lactate content and pH in muscle obtained after dynamic exercise. *Pflugers Arch* 367: 143-149, 1976.
212. **Sahlin K and J. H.** Buffer capacity and lactate accumulation in skeletal muscle of trained and untrained men. *Acta Physiol Scand* 122: 331-339, 1984.
213. **Saks V, Kongas O, Vendelin M, and Kay L.** Role of the creatine / phosphocreatine system in the regulation of mitochondrial respiration. *Acta Physiol Scand* 168: 635-641, 2000.
214. **Saks VA, Vasil'eva E, Belikova Yu O, Kuznetsov AV, Lyapina S, Petrova L, and Perov NA.** Retarded diffusion of ADP in cardiomyocytes: possible role of mitochondrial outer membrane and creatine kinase in cellular regulation of oxidative phosphorylation. *Biochim Biophys Acta* 1144: 134-148, 1993.
215. **Saks VA, Veksler VI, Kuznetsov AV, Kay L, Sikk P, Tiivel T, Tranqui L, Olivares J, Winkler K, Wiedemann F, and Kunz WS.** Permeabilized cell and skinned fiber techniques in studies of mitochondrial function in vivo. *Mol Cell Biochem* 184: 81-100, 1998.
216. **Saltin B and Gollnick PD.** *Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance*. Baltimore, USA: Williams & Wilkins, 1983.
217. **Scheuermann BW and Barstow TJ.** O2 uptake kinetics during exercise at peak O2 uptake. *J Appl Physiol* 95: 2014-2022, 2003.
218. **Sen CK.** Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol* 79: 675-686, 1995.
219. **Sharp RL, Costill DL, Fink WJ, and King DS.** Effects of eight weeks of bicycle ergometer spritn training on human muscle buffer capacity. *Int J Sports Med* 7: 13-17, 1986.
220. **Siegler JC, Keatley S, Midgley AW, Nevill AM, and McNaughton LR.** Pre-exercise alkalosis and acid-base recovery. *Int J Sports Med* 29: 545-551, 2008.
221. **Spencer MR and Gastin PB.** Energy system contribution during 200- to 1500-m running in highly trained athletes. *Med Sci Sports Exerc* 33: 157-162, 2001.
222. **Spriet LL, Lindinger MI, Heigenhauser GJ, and Jones NL.** Effects of alkalosis on skeletal muscle metabolism and performance during exercise. *Am J Physiol* 251: R833-839, 1986.
223. **Spriet LL, Lindinger MI, McKelvie RS, Heigenhauser GJ, and Jones NL.** Muscle glycogenolysis and H+ concentration during maximal intermittent cycling. *J Appl Physiol* 66: 8-13, 1989.
224. **Spriet LL, Matsos CG, Peters SJ, Heigenhauser GJ, and Jones NL.** Effects of acidosis on rat muscle metabolism and performance during heavy exercise. *Am J Physiol* 248: C337-347, 1985.
225. **Stewart PA.** How to understand acid-base. *A Quantitative Acidd-base Primer for Biology and Medicine* New York (NY): Elsevier: 1-186, 1981.
226. **Street D, Nielsen JJ, Bangsbo J, and Juel C.** Metabolic alkalosis reduces exercise-induced acidosis and potassium accumulation in human skeletal muscle interstitium. *J Physiol* 566: 481-489, 2005.
227. **Suzuki Y, Ito O, Takahashi H, and Takamatsu K.** The effect of sprint training on skeletal muscle carnosine in humans. *Int J Sport Health Sci* 2: 105-110, 2004.
228. **Thomas C, Bishop D, Lambert K, Mercier J, and Brooks GA.** Effects of acute and chronic exercise on MCT1 and MCT4 contents in human skeletal muscles. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, Soumis.
229. **Thomas C, Bishop D, Moore-Morris T, and Mercier J.** Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4, and NBC expressions in rat skeletal muscles: influence of chronic metabolic alkalosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293: E916-922, 2007.
230. **Thomas C, Hanon C, Perrey S, Le Chevalier JM, Couturier A, and Vandewalle H.** Oxygen uptake response to an 800-m running race. *Int J Sports Med* 26: 268-273, 2005.
231. **Thomas C, Perrey S, Lambert K, Hugon G, Mornet D, and Mercier J.** Monocarboxylate transporters, blood lactate removal after supramaximal exercise, and fatigue indexes in humans. *J Appl Physiol* 98: 804-809, 2005.
232. **Thomas C, Sirvent P, Perrey S, Raynaud E, and Mercier J.** Relationships between maximal muscle oxidative capacity and blood lactate removal after supramaximal exercise and fatigue indexes in humans. *J Appl Physiol* 97: 2132-2138, 2004.

233. **Tonkonogi M, Fernstrom M, Walsh B, Ji LL, Rooyackers O, Hammarqvist F, Wernerman J, and Sahlin K.** Reduced oxidative power but unchanged antioxidative capacity in skeletal muscle from aged humans. *Pflugers Arch* 446: 261-269, 2003.
234. **Tonkonogi M and Sahlin K.** Rate of oxidative phosphorylation in isolated mitochondria from human skeletal muscle: effect of training status. *Acta Physiol Scand* 161: 345-353, 1997.
235. **Tonouchi M, Hatta H, and Bonen A.** Muscle contraction increases lactate transport while reducing sarcolemmal MCT4, but not MCT1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E1062-1069, 2002.
236. **Van Montfoort MC, Van Dieren L, Hopkins WG, and Shearman JP.** Effects of ingestion of bicarbonate, citrate, lactate, and chloride on sprint running. *Med Sci Sports Exerc* 36: 1239-1243, 2004.
237. **van Someren K, Fulcher K, McCarthy J, Moore J, Horgan G, and Langford R.** An investigation into the effects of sodium citrate ingestion on high-intensity exercise performance. *Int J Sport Nutr* 8: 356-363, 1998.
238. **Vanhatalo A, McNaughton LR, Siegler J, and Jones AM.** Effect of induced alkalosis on the power-duration relationship of "all-out" exercise. *Med Sci Sports Exerc* 42: 563-570, 2010.
239. **Veksler VI, Kuznetsov AV, Anflous K, Mateo P, van Deursen J, Wieringa B, and Ventura-Clapier R.** Muscle creatine kinase-deficient mice. II. Cardiac and skeletal muscles exhibit tissue-specific adaptation of the mitochondrial function. *J Biol Chem* 270: 19921-19929, 1995.
240. **Veksler VI, Kuznetsov AV, Sharov VG, Kapelko VI, and Saks VA.** Mitochondrial respiratory parameters in cardiac tissue: a novel method of assessment by using saponin-skinned fibers. *Biochim Biophys Acta* 892: 191-196, 1987.
241. **Walsh B, Tiivel T, Tonkonogi M, and Sahlin K.** Increased concentrations of P(i) and lactic acid reduce creatine-stimulated respiration in muscle fibers. *J Appl Physiol* 92: 2273-2276, 2002.
242. **Wang Y, Tonouchi M, Miskovic D, Hatta H, and Bonen A.** T3 increases lactate transport and the expression of MCT4, but not MCT1, in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285: E622-628, 2003.
243. **Wasserman K and Whipp BJ.** Excercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 112: 219-249, 1975.
244. **Westerblad H, Bruton JD, and Lannergren J.** The effect of intracellular pH on contractile function of intact, single fibres of mouse muscle declines with increasing temperature. *J Physiol* 500 (Pt 1): 193-204, 1997.
245. **Wilkes D, Gledhill N, and Smyth R.** Effect of acute induced metabolic alkalosis on 800-m racing time. *Med Sci Sports Exerc* 15: 277-280, 1983.
246. **Wilson MC, Jackson VN, Heddle C, Price NT, Pilegaard H, Juel C, Bonen A, Montgomery I, Hutter OF, and Halestrap AP.** Lactic acid efflux from white skeletal muscle is catalyzed by the monocarboxylate transporter isoform MCT3. *J Biol Chem* 273: 15920-15926, 1998.
247. **Wu H, Rothermel B, Kanatous S, Rosenberg P, Naya FJ, Shelton JM, Hutcheson KA, DiMaio JM, Olson EN, Bassel-Duby R, and Williams RS.** Activation of MEF2 by muscle activity is mediated through a calcineurin-dependent pathway. *Embo J* 20: 6414-6423, 2001.
248. **Yagi K.** A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. *Biochem Med* 15: 212-216, 1976.
249. **Yamamoto M and Kanehisa H.** Dynamics of anerobic and aerobic energy supplies during sustained high intensity exercise on cycle ergometer. *Eur J Appl Physiol* 71: 320-325, 1995.
250. **Zamparo P, Capelli C, and Guerrini G.** Energetics of kayaking at submaximal and maximal speeds. *Eur J Appl Physiol* 80: 542-548, 1999.
251. **Zoll J, Koulmann N, Bahi L, Ventura-Clapier R, and Bigard AX.** Quantitative and qualitative adaptation of skeletal muscle mitochondria to increased physical activity. *J Cell Physiol* 194: 186-193, 2003.
252. **Zoll J, Sanchez H, N'Guessan B, Ribera F, Lampert E, Bigard X, Serrurier B, Fortin D, Geny B, Veksler V, Ventura-Clapier R, and Mettauer B.** Physical activity changes the regulation of mitochondrial respiration in human skeletal muscle. *J Physiol* 543: 191-200, 2002.

Annexes

Consommation d'oxygène et activité contractile intense

(A17) Hanon C, **Thomas C.** Consequences of efficient pacing strategies for 400-, 800- and 1500-m races on VO_2 response. ***Journal of Sport Sciences***. In press (IF: 1.6, A)

(A14) Hanon C, Lepretre PM, Bishop D, **Thomas C**. Oxygen uptake and blood metabolic response to a 400-m race. ***European Journal of Applied Physiology***. 109(2): 233-40, **2010.** (IF: 2.0, A+)

(A3) **Thomas C**, Hanon C, Perrey S, Le Chevalier JM, Couturier A, Vandewalle H. Oxygen uptake response to an 800-m running race. ***International Journal of Sport Medicine***. 26 (4): 268-73, **2005**. (IF: 1.6, A+)

(A9) Hanon C, Leveque JM, **Thomas C**, Vivier L. Pacing strategy and VO_2 kinetics during a 1500-m race. ***International Journal of Sport Medicine***. 29: 206-211, **2008.** (IF: 1.6, A+)

Acidose, système tampon et activité contractile intense

(A6) Bishop DJ, Edge J, **Thomas C**, Mercier J. High-intensity exercise acutely decreases the membrane content of MCT1 and MCT4 and buffer capacity in human skeletal muscle ***Journal of Applied Physiology***. 102 (2): 616-21, **2007**. (IF: 3.7, A+)

(A13) Bishop DJ, Edge J, Mendez-Villanueva A, **Thomas C**, Schneiker K. High-intensity exercise decreases muscle buffer capacity via a decrease in protein buffering in human skeletal muscle. ***Pfluger Archierve European Journal of Physiology***. 458(5): 929-36, **2009.** (IF: 3.8, A+)

(AS4) Hanon C, Bernard O, **Thomas C**. Blood lactate and acid-base balance during two different intervals sprint training regimens. Soumis (novembre 2010) ***International Journal of Sports Physiology and Performance***

(AS3) **Thomas C**, Bernard O, Enea C, Jalab C, Hanon C. Metabolic and respiratory adaptations during intense exercise following long-sprint training of short duration. Soumis (novembre 2010) ***European Journal of Applied Physiology*** (IF: 2.0, A+)

(A16) Hanon C, Rabate M, **Thomas C.** Effect of expertise on post maximal long sprint blood metabolite responses. ***Journal of strength and conditioning research***. In press (IF: 1.5, A)

Transport du lactate et activité contractile intense

(AS1) **Thomas C**, Bishop D, Lambert K, Mercier J, Brooks GA. Effects of acute and chronic exercise on MCT1 and MCT4 contents in human skeletal muscles. Soumis à ***l'American Journal of Physiology : Regulatory Integrative and Comparative Physiology.*** (IF: 3.7, A+)

(A4) **Thomas C,** Perrey S, Lambert K, Hugon G, Mornet D, Mercier J. Monocarboxylate transporters, blood lactate removal after supramaximal exercise and fatigue indexes in humans. ***Journal of Applied Physiology.*** 98 (3): 804-9, **2005**. (IF: 3.7, A+)

(A12) Bentley DJ, Roels B, **Thomas C**, Ives R, Mercier J, Millet G, Cameron-Smith C. The relationship between monocarboxylate transporters 1 and 4 expression in skeletal muscle and endurance performance in athletes. ***European Journal of Applied Physiology***. 106(3): 465-71, **2009.** (IF: 2.0, A+)

(A6) Bishop DJ, Edge J, **Thomas C**, Mercier J. High-intensity exercise acutely decreases the membrane content of MCT1 and MCT4 and buffer capacity in human skeletal muscle ***Journal of Applied Physiology***. 102 (2): 616-21, **2007**. (IF: 3.7, A+)

(A8) **Thomas C**, Bishop D, Moore-Morris T, Mercier J. Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4 and NBC expressions in rat skeletal muscles: Influence of chronic metabolic alkalosis. ***American Journal of Physiology : Endocrinology and Metabolism.*** 293 (4): E916-22**, 2007.** (IF: 4.4, A+)

(A10) Bishop DJ, Edge J, **Thomas C**, Mercier J. Effects of high-intensity training on muscle lactate transporters and post-exercise recovery of muscle lactate and hydrogen ions in women. ***American Journal of Physiology: Regulatory Integrative and Comparative Physiology***. 295 (6): R1991-1998, **2008.** (IF: 3.7, A+)

Respiration mitochondriale et activité contractile intense

(A2) **Thomas C**, Sirvent P, Perrey S, Raynaud E, Mercier J. Relationships between maximal muscle oxidative capacity and blood lactate removal after supramaximal exercise and fatigue indexes in humans. ***Journal of Applied Physiology***. 97 (6): 2132-8, **2004**. (IF: 3.7, A+)

(A15) Bishop D, **Thomas C**, Moore-Morris T, Tonkonogi M, Sahlin K, Mercier J. Sodium bicarbonate ingestion prior to training improves mitochondrial adaptations in rats. ***American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism***. 299(2): E225-33, **2010.** (IF: 4.4, A+)

(AS2) **Thomas C,** Bernard O, Bishop D, Hanon C, Hayot M, Mercier J. The rate of adjustment of VO_2 during a rest-to-maximal exercise transition is related to the rate of maximal ADP-stimulated respiration in permeabilised muscle fibers. ***European Journal of Applied Physiology:*** Soumis (IF: 2.0, A+)

(A5) Roels B, **Thomas C**, Bentley DJ, Mercier J, Hayot M, Millet G. Effects of intermittent hypoxic training on amino and fatty acid oxidative combustion in human permeabilized muscle fibers. ***Journal of Applied Physiology***. 102: 79-86, **2007**. (IF: 3.7, A+)