

## Le Lactate et la fatigue (Review)

Dr. khoudir sofiane- université sétif 2- algerie- sofianekhoudir89@gmail.com

### Résumé

De nombreuses études ont investigué ce qui engendre cette augmentation de la [La] dans notre organisme, et les relations possibles entre les ions lactates (et/ou les ions hydrogènes) et la fatigue. Le lactate est toujours pointu du doigt, est considéré pendant de nombreuses années comme étant un substrat nuisible, véritable poison cellulaire. En revanche, toutes les récentes études démontrent que le lactate ne peut être considéré comme déchet, mais au contraire, le lactate représente une réelle source d'énergie. Contrairement à sa première représentation en tant que déchet métabolique et agent de fatigue, le lactate est un carburant important. Le lactate reste un concept largement reconnu et controversé en physiologie de l'exercice et en médecine. La présente étude est pour but d'éclairer cette controverse par une étude analytique.

**Mots clés:** lactate, fatigue

### Abstract

Many studies have investigated what causes this increase in [La] in our body, and the possible relationship between lactate ions (and/or hydrogen ions) and fatigue. Lactate is always pointed at the finger, is considered for many years to be a harmful substrate, a real cellular poison. On the other hand, all the recent studies show that lactate cannot be considered as waste, but on the contrary, lactate represents a real source of energy. Contrary to its first portrayal as a metabolic waste product and fatigue agent, lactate is an important fuel. Lactate remains a widely recognized and controversial concept in exercise physiology and medicine. This study aims to shed light on this controversy through an analytical study

**Key words:** lactate, fatigue

## Introduction :

En raison de l'importance et de l'acceptation de l'acide lactique dans la biochimie métabolique et la physiologie humaine, une courte histoire de l'acide lactique est justifiée. Une histoire aussi courte n'est pas seulement intéressante en soi, mais révèle également et aide à comprendre l'acceptation précoce incorrecte du concept d'acidose lactique.

Le chimiste suédois Carl Wilhelm Scheele a d'abord découvert l'acide lactique en 1780. Scheele a trouvé de l'acide lactique dans des échantillons de lait aigre et l'a isolé dans des conditions relativement impures (Rabinowitz J.D et Enerbäck S, 2020). L'origine du lait de la première découverte de l'acide lactique a conduit à l'acceptation du nom trivial de cette molécule («lactique» ou relative au lait). Cependant, le nom chimique vrai pour l'acide lactique est l'acide 2-hydroxypropanoïque. Le nom trivial accepté pour le sel de sodium de l'acide lactique est le lactate de sodium (Robergs R.A et al., 2004).

L'étude de l'acide lactique et de la contraction musculaire a une longue histoire, commençant peut-être dès 1807 lorsque Berzelius a trouvé [La] dans le fluide musculaire et a pensé que «la quantité d'acide lactique libre dans un muscle était proportionnelle à la mesure dont le muscle avait déjà été exercé » (Gladden L.B, 2001).

L'idée que l'acide lactique se forme à la suite d'un manque d'oxygène peut être attribuée aux travaux de Louis Pasteur au XIXe siècle (Brooks G.A, 2009), puis plusieurs études ultérieures ont établi que la [La] était un sous-produit du métabolisme dans des conditions de limitation d'O<sub>2</sub>. Par exemple, en 1891, Araki in Gladden L.B, (2001) a signalé des niveaux élevés de la [La] dans le sang et l'urine d'une variété d'animaux soumis à une hypoxie. Au début du 20ème siècle, Fletcher et Hopkins ont trouvé une accumulation de [La] dans l'anoxie ainsi qu'après une stimulation prolongée de la fatigue dans le muscle amphibien in vitro. Par la suite, basé sur le travail de Fletcher et Hopkins (Fletcher W.M, Gowland F, 1907), ainsi que Hill et al, ont postulé que la [La] a augmenté pendant l'exercice musculaire en raison d'un manque d'O<sub>2</sub> (Gladden L.B, 2001).

### .1 Acide lactique ou Lactate

Lors de la contraction musculaire, la formation et la rupture répétées des pontages de l'actine et de la myosine requièrent de l'énergie ; celle-ci est libérée par l'hydrolyse de l'ATP présent en quantité très limitée dans le

muscle (environ 4 à 6 mmol/kg de muscle), à peine de quoi réaliser un départ de sprint.

Poursuivre un exercice musculaire nécessite donc la synthèse des molécules d'ATP à mesure qu'elles sont hydrolysées. Ceci est réalisé au sein des voies métaboliques : l'hydrolyse de la créatine phosphate, la glycolyse (catabolisme du glucose) et la glycogénolyse (catabolisme du glycogène) qui se déroulent dans le cytosol sans utiliser directement de l'oxygène et enfin les phosphorylations oxydatives qui ont lieu dans les mitochondries. (Cazorla G et al., 2001) Lors d'exercices intenses et de courte durée (ex : 100, 200, 400 m sprint), fortement sollicitée, la glycolyse anaérobie permet la synthèse de trois ATP nets à partir d'une mole de glucose (C<sub>6</sub> H<sub>12</sub> O<sub>6</sub>) et forme deux molécules d'acide lactique (C<sub>3</sub> H<sub>6</sub> O<sub>3</sub>).

Puisque le pKa de l'acide lactique est inférieur à 3 (Levrault J et al., 2011 ; Levrault J, 2009) au pH physiologique, cet acide se divise en libérant ensuite l'ion H<sup>+</sup> (proton) et le composé restant se lie avec des ions sodium (Na<sup>+</sup>) ou potassium (K<sup>+</sup>) (Fig.01) pour former un sel, le lactate (Equation 1) (Manolova A, 2012 ; David L et al., 2006).

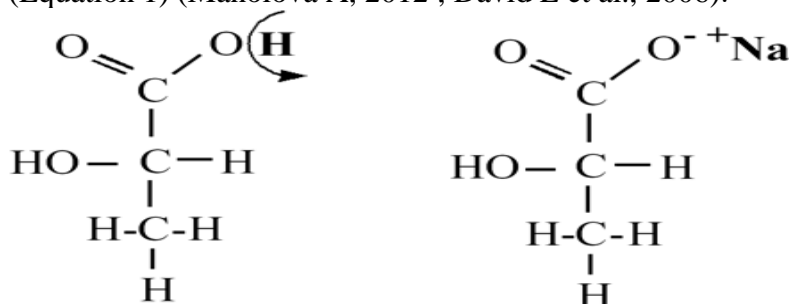
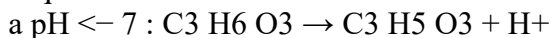


Figure 01. Transformation de l'Acide lactique en Sel Lactate

.Equation 1:



Le lactate (C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup>) est le produit final de la glycolyse anaérobie qui fournit de l'ATP à partir du glucose (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>) circulant ou du glycogène musculaire et qui se déroule dans le cytosol (Poortmans, 2009 in Péronnet F, 2013).

En conclusion l'acide lactique et le lactate sont deux composés distincts, il convient donc, de parler de lactate que d'acide lactique et de souligner que le lactate n'est rien de plus que le témoin d'une production d'ATP par la glycogénolyse ou/et la glycolyse (Cazorla G et al., 2001).

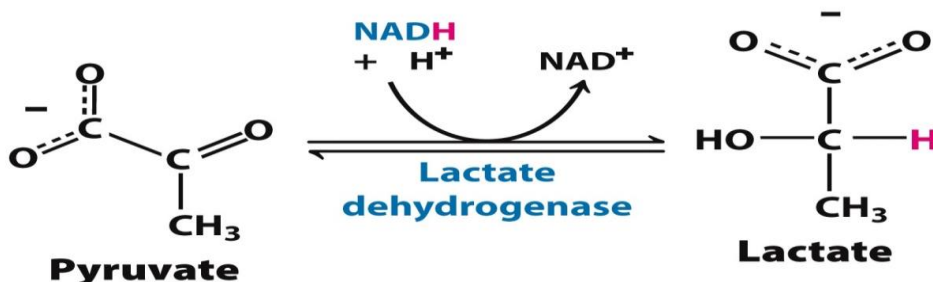
## **.2Le métabolisme du Lactate**

Le métabolisme est l'ensemble des processus par lesquels les molécules biologiques sont dégradées (simplifiées) puis re-synthétisées. Il est donc défini d'une part, par le catabolisme, ou l'ensemble des réactions enzymatiques de dégradation des macromolécules, produisant de l'énergie, du pouvoir réducteur et des molécules simples et par l'anabolisme, correspondant aux réactions de synthèse de macromolécules, consommant les produits du catabolisme (Billat V.L, 2001a).

Le lactate est le produit inévitable d'une voie métabolique (glycolyse) et le substrat d'une autre voie (respiration mitochondriale) (Brooks G.A., 2020). Le lactate s'accumule dans l'organisme dans deux conditions : en cas d'excès de production ou en cas de défaut d'élimination du lactate produit (Levrault J et al., 2011), dont, la [La] qui résulte d'un équilibre entre production et consommation à un instant donné est le témoin de cette accumulation. (Orban J.C et al., 2010).

### **2.1La production du Lactate**

Le lactate est un produit du métabolisme intermédiaire dans le cytosol, et est dérivé directement du pyruvate ( $C_3H_4O_3$ ). L'inter-conversion pyruvate-lactate (fig.2) (Levrault J, 2009), est régulée par la lactate-déshydrogénase (LDH) selon la réaction suivante : (Orban J.C et al., 2011)



Unnumbered 16 p468  
 Biochemistry, Seventh Edition  
 © 2012 W. H. Freeman and Company

pyruvate + NADH + H<sup>+</sup> ↔ L lactate + NAD

Figure 2. Conversion du pyruvate en lactate.

Donc le passage de pyruvate en lactate s'effectue sous l'influence de la lactate-déshydrogénase (LDH), utilisant les hydrogènes de NADH formé dans l'oxydation du phosphoglycéraldéhyde. La formation d'acide lactique peut devenir importante dans le muscle squelettique soumis à un travail intense et fonctionnant de ce fait en anoxie relative (Boulangier P et al., 1981), cet acide se divise en libérant ensuite l'ion H<sup>+</sup> (proton) et le composé restant se lie avec des ions sodium (Na<sup>+</sup>) ou potassium (K<sup>+</sup>) pour former un sel, le lactate (Manolova A, 2012 ; David L et al., 2006).

Dans les conditions d'oxygénation normale, la production de lactate est minime au sein des tissus fonctionnant en aérobiose puis que le pyruvate rentre dans la mitochondrie pour y être complètement oxydé au sein du cycle de Krebs afin de produire de l'ATP (fig.3). Il est important de noter que de l'ATP est formé au cours de la glycolyse (Levrant J et al., 2011). Pour l'oxydation complète d'une molécule de glucose, 2 ATP sont formés au cours de la glycolyse et 36 le sont au sein de la mitochondrie. En l'absence d'oxygène la glycolyse anaérobie est donc la seule voie pourvoyeuse d'énergie mais cette production d'énergie a un très faible rendement et se fait au prix d'une production d'acide lactique importante (Levrant J, 2009).

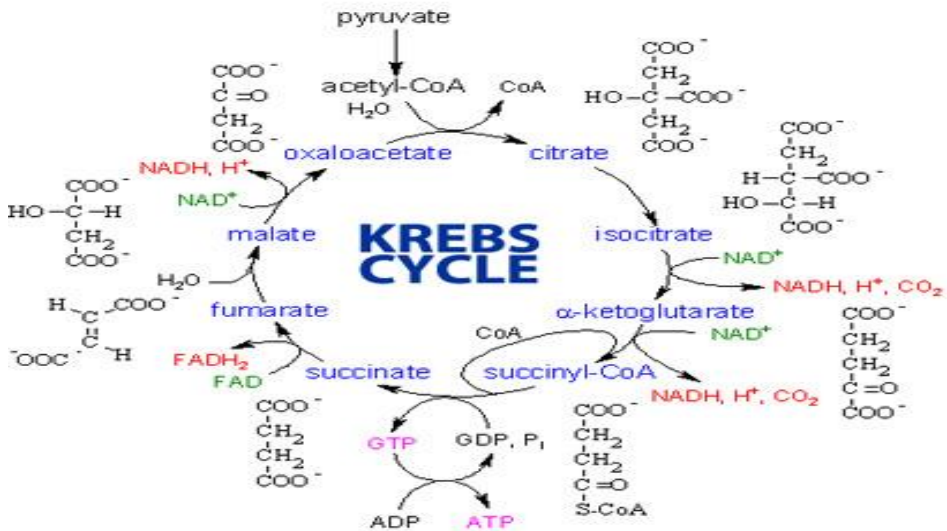


Figure 3. Cycle de Krebs.

Certaines cellules sont dépourvues physiologiquement de mitochondrie et il existe donc une production normale de lactate quotidienne. Celle-ci est proche de 1 500 à 2 000 mmol par 24 heures (Levrant J et al., 2011), et aboutit en cas de clairance normale du lactate à une concentration normale plasmatique est dans alentours de 0,5 à 1,5 mmol/L chez un adulte (Orban J.C et al., 2010).

La production de lactate peut augmenter au cours d'une hypoxie tissulaire, et/ou en cas d'emballement de la glycolyse sans qu'il existe pour autant une hypoxie tissulaire (Levrant J, 2009). notamment La concentration cellulaire de lactate dépend principalement de trois déterminants : le pyruvate (rapport lactate/pyruvate  $\leq 10$ , toute augmentation de ce rapport, aura pour conséquence une élévation de production de lactate (Orban J.C et al., 2011) le rapport  $\text{NADH/NAD}$  (un rapport  $\text{NADH/NAD}$  élevé favorise la réduction du pyruvate en lactate) et la concentration en  $(\text{H}^+)$  (Orban J.C et al., 2010).

### 2.2L'élimination du Lactate

Dans les conditions normales, l'organisme élimine une quantité de lactate égale à celle produite permettant un maintien de la  $[\text{La}]$  à un niveau faible (Levrant J, 2009; Levrant J et al., 2011). Donc une valeur stable de  $[\text{La}]$  sous-entend que la production du lactate et son oxydation sont équivalentes (Bisciotti G.N et al., 2003 ; Millet A, 2016).

Au cours de l'exercice intense et de courte durée, le lactate s'accumule dans le cytosol (Cazorla G et al., 2001). A l'issue de sa production musculaire, le lactate peut atteindre le compartiment sanguin et gagner différents organes ou diffuser dans les cellules voisines (Coulmy N et al., 2002). Une partie en équilibre avec le pyruvate est oxydée dans la mitochondrie (Brooks et al., 1999 ; Gladden L.B, 2000), tandis que la partie restante est transportée à travers le sarcolemme, hors de la fibre musculaire dans le milieu interstitiel et dans les capillaires sanguins (Brooks et Fahey, 1984 ; Brooks, 2000). A partir de son transport sanguin, sa destinée est multiple : une partie est oxydée par le myocarde (Reiss D et Prévost P, 2013) qui est riche en isoenzyme H de la Lactico-déshydrogénase (LDH), il permet d'oxyder l'acide lactique en acide pyruvique (Coulmy N et al., 2002).

Et pour autant, par les fibres oxydatives (ST) des groupes musculaires au repos ou moins sollicités ; une autre partie est utilisée comme précurseur de la glyconéogenèse hépatique et reconstitue donc du glucose. Lorsque l'intensité de l'exercice baisse (récupération active) ou lorsque l'exercice cesse (récupération passive), l'oxydation et glyconéogenèse hépatique augmentent leur flux, tandis que dans la cellule, par l'intermédiaire de la lactico-déshydrogénase (LDH), le lactate est oxydé en pyruvate (Cazorla G et al., 2001) (750 mL d'O<sub>2</sub> par g de lactate pour son oxydation qui est la voie d'élimination la plus rapide (Péronnet F, 2013). Une partie du pyruvate néoformé est transportée hors de la cellule d'où, via la voie sanguine, il constitue aussi un précurseur de la glyconéogenèse hépatique (Cazorla G et al., 2001), qui permet la resynthèse de glucose à partir de l'acide lactique. C'est le cycle de Cori (Fig.4) (Coulmy N et al., 2002 .(

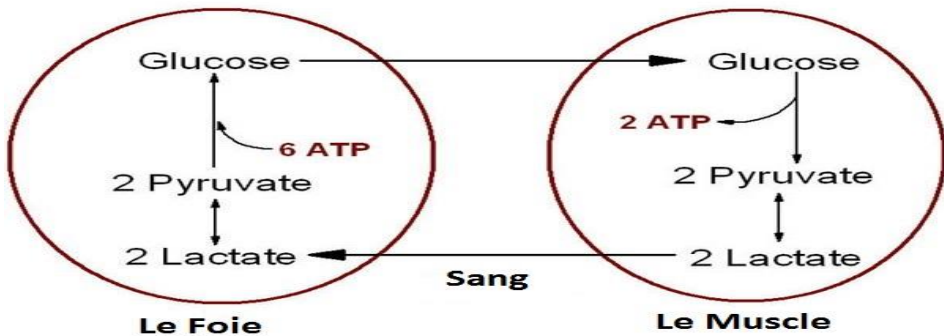


Figure 4. Cycle de Cori.

Une autre partie est transaminée en alanine qui est transportée du muscle vers le sang et désaminée au niveau hépatique, suit la même destinée que le lactate et le pyruvate (Reiss D et Prêvest P, 2013). D'autre part, le lactate peut être excrété de manière peu importante dans l'urine et la sueur (Coulmy N et al., 2002). Les publications relatives à l'élimination du lactate par la sueur sont peu nombreuses et aboutissent à des conclusions contradictoires. Lors d'un exercice supra-maximal de 10 min et après une heure de récupération, (Poortmans in Jacques R, 2003) a pu recueillir chez des sujets masculins l'essentiel de la sueur dégagée. La quantité totale sudorale est de 4.7 mmol soit 1.3 % de la production totale générée par l'exercice. Ce lactate sudoral provient du glucose sanguin oxydé par les glandes sudoripares. Cette production de lactate n'est pas corrélée avec l'intensité de l'exercice (Jacques R, 2003). D'autre part, son utilisation comme substrat au niveau des reins est plus important. Ainsi, la quantité de lactate retrouvée dans les urines est quasi nulle jusqu'à des [La] de 10mmol/l. Par contre, la particularité du rein au niveau du métabolisme du lactate est qu'il est un site où peut avoir lieu la néoglucogénèse (resynthèse d'unité glucidique à partir d'intermédiaire métabolique) (Coulmy N et al., 2002), même si quantitativement la transformation du lactate en glucose au niveau du rein ( $\pm 20\%$ ) est très inférieure à celle du foie ( $\pm 50\%$ ) (Durand M, 2003). Enfin, toujours dans la cellule, la partie la plus importante du pyruvate néoformé est oxydée dans la mitochondrie où elle contribue à la resynthèse de l'ATP.

Le bilan du devenir du lactate à l'exercice se répartit globalement en l'oxydation des trois-quarts de la production, l'autre quart étant destiné à reconstituer les réserves du glycogène hépatique .

La lactatémie [La] n'est donc que le témoin indirect et incomplet de la production cellulaire du lactate. Elle reflète davantage la résultante de débits entrant (cellule  $\Rightarrow$  milieu interstitiel  $\Rightarrow$  sang) et sortant (sang  $\Rightarrow$  myocarde, foie, muscles). Lorsque le débit sortant est supérieur au débit entrant il y a décroissance; ceci correspond à ce qui se passe à l'arrêt de l'exercice. Généralement après une récupération d'une heure trente, on retrouve la concentration initiale de repos (1 à 2 mmol.l-1). Lorsque les débits entrant et sortant sont égaux, ce qui correspond à un exercice aérobie (Cazorla G et al., 2001), on obtient un état stable du flux de lactate (produit et éliminé) qui habituellement se varie entre 5 et 10 mmol/min (0,5 à 1,0 g/min) (Van Hall, 2010 ; Van Hall, Jensen-Urstad,

Rosdahl, Holmberg, Saltin, et Calbet, 2003 in Péronnet F, 2013). Enfin, lorsque le débit entrant est supérieur au débit sortant, ce qui correspond à l'exercice intense (Péronnet F, 2013).

### **.3Les transporteurs de Lactate**

L'accumulation de lactate lors d'un effort maximal ou supra-maximal ne peut se maintenir au risque de provoquer une acidose métabolique sévère qui est incompatible avec l'intégrité tissulaire (Jacques R, 2003).

Le lactate est produit en condition anaérobie à partir du pyruvate.

Quoique quelques cellules le requièrent dans des conditions d'hypoxie ou d'ischémie, le lactate est essentiel pour d'autres cellules comme les érythrocytes, les myocytes de fibres musculaires blanches et certaines cellules tumorales, qui l'utilisent comme leur seule source d'ATP (Boron et Boulpaep, 2003 in Juárez Ugarte M.E, 2010). Le déplacement du lactate (la navette lactate) d'une cellule à l'autre se fait via des transporteurs spécifiques. Grossièrement, les protéines chargées du transport sont classées en fonction de leur mécanisme d'action, et en conséquence, en fonction de la source énergétique qui permet le mouvement des molécules (Juárez Ugarte M.E, 2010).

En effet, dans les cellules sans mitochondrie ou lorsque la glycolyse anaérobie doit être stimulée, si les produits de la glycolyse (pyruvate et lactate) s'accumulaient dans la cellule, la glycolyse serait rapidement inhibée et la cellule mourrait. Le pyruvate et lactate doivent donc pouvoir quitter la cellule et le font via les monocarboxylate transporteurs (MCT) (Fontaine E, 2013) qui est le premier transporteur musculaire lactate est isolé chez le rat en 1990 par Roth et Brooks (Roth et Brooks, 1990).

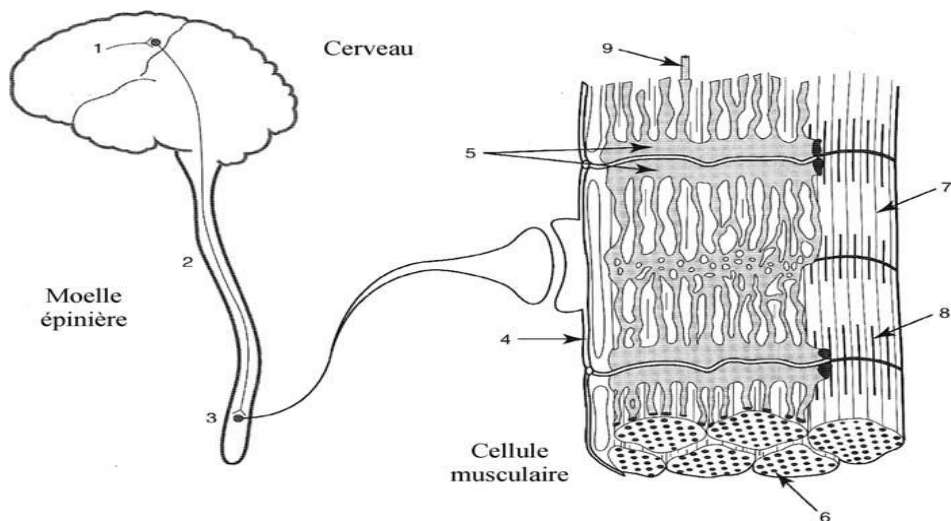
Chez l'homme, le premier transporteur de lactate, déjà suggéré en 1978 par Jorfeldt et coll. Est isolé par Jul et coll au niveau du vaste externe en 1994. Depuis, plusieurs transporteurs lactate ont été découvert chez l'homme et l'animal. Quelques revues récentes synthétisent les travaux portant sur les caractéristiques et les propriétés des ces transporteurs (bonen, 2000 ; Gladden, 1996 ; Juel, 1999 ; Poole et Halestrap, 1993 ; Halestrap et Price, 1999 ; Juel, 2001 ; bonen, 2001 in Jacques R, 2003).

Les MCT tout comme les GLUT sont des transporteurs passifs (Fontaine E, 2013). Toutefois Le lactate diffuse en hors du muscle, il passe en premier lieu dans l'espace intercellulaire, puis dans le milieu sanguin. Contrairement aux idées établies, le lactate n'est pas transporté au travers du sarcolemme par diffusion passive. Nous savons depuis la fin des années 1970, qu'il s'agit d'un transport facilité (Ce processus utilise

comme seule source d'énergie le gradient électrochimique de la molécule à transporter sans consommation d'ATP (Juárez Ugarte M.E, 2010) qui nécessite la présence d'un transporteur protéique saturable fixé dans la membrane sarcolemmique. (Jacques R, 2003)

Actuellement, neuf transporteurs lactate musculaire sont répertoriés (appelés MCT, monocarboxylate transporteurs) (Manning Fox et Halestrap, 2000). Ils s'expriment dans différents tissus (muscle striés squelettique, cœur, intestin, foie, testicules) (Jacques R, 2003). Chez l'homme, les MCT prédominants dans le muscle squelettique sont MCT1 et MCT4, tandis que MCT2 a été identifié dans le foie (McClelland et al., 2003 in Philip A et al., 2005)

L'abondance et le rôle des transporteurs musculaire MCT1 et MCT4 sont différents selon les types de fibre musculaire. MCT1 est abondant dans le sarcolmme et la membrane mitochondriale des fibres (I) (Brooks et coll., 1999a in Jacques R, 2003). McCullagh et al. (1996) ont suggéré que MCT1 facilitait l'absorption du lactate dans les cellules musculaires pour le métabolisme oxydatif, en tant que tel exprimé de manière coordonnée avec l'isoforme cardiaque de la lactate déshydrogénase (LDH) (Philip A et al., 2005), alors que la forme MCT4 prédomine dans la membrane des fibres (IIa et IIb) (Pilegaard et coll., 1999b in Jacques R, 2003) qui sont connues pour être les principaux producteurs physiologiques de lactate (Philip A et al., 2005). Ainsi, chez le rat et chez l'homme, le transport du lactate vers le milieu extracellulaire est assuré par les isoformes MCT4 (Bonen, 2000 ; Manning Fox et Meredith et Halestrap, 2000) alors que l'isoforme MCT1 participe préférentiellement au transfert intracellulaire du lactate (Dubouchaud et coll., 2000 in Jacques R, 2003).



**Figure 5.** Sites pouvant contribuer à la fatigue neuromusculaire, modifiée d'après Bigland-Ritchie La fatigue peut avoir pour origine une altération : (1) de l'activation de l'aire primaire du cortex moteur ; (2) du cheminement de la commande du système nerveux central vers les motoneurones (voies pyramidales) ; (3) de l'activation des unités motrices et des muscles ; (4) de la propagation neuromusculaire (incluant la jonction neuromusculaire) ; (5) du couplage excitation-contraction ; (6) de la disponibilité des substrats métaboliques ; (7) du milieu intracellulaire ; (8) de l'appareil contractile ;

#### .4Le Lactate en tant que substrat énergétique

Pendant de nombreuses années, l'acide lactique a été considéré comme un substrat nuisible, véritable poison cellulaire. (Levrant J, 2009). En revanche, toutes les récentes études démontrent que le lactate ne peut être considéré comme déchet. Tout comme le glucose, le lactate peut également servir de substrat au métabolisme (Hernandez G et al., 2019). C'est un métabolite intermédiaire encore riche en énergie potentielle. Cette énergie est essentiellement utilisée lors de la synthèse de nouvelles molécules d'ATP, par plusieurs étapes de la néoglucogénèse et la reconstitution des réserves en glycogènes de l'organisme (Reiss D et Prêvoist P, 2013) .

Selon l'hypothèse de la navette lactate, le lien entre les cellules conductrices de la formation du lactate et les cellules receveuses de l'utilisation ou de la signalisation du lactate peut transcender les barrières de compartiment et se produire à l'intérieur et entre les cellules, les tissus et les organes (Brooks G.A, 2020). Le lactate, à travers plusieurs

navettes, fournit une source d'énergie cellulaire. La première est la navette lactate d'organe à organe. Le lactate libéré par le muscle est absorbé par le foie pour entrer dans le cycle de Cori pour générer du glucose, qui, par la glycolyse, peut générer du lactate en fonction de la bioénergétique du foie. De plus, le lactate peut être métabolisé par les reins, représentant jusqu'à 50% du métabolisme total du lactate. La seconde est la navette lactate de cellule à cellule. Cette navette apparaît particulièrement importante dans le cerveau, où le lactate peut devenir un substrat énergétique plus important que le glucose (Hernandez G et al., 2019).

Gardant en tête que plus la [La] est grande, meilleure est la performance (Péronnet F, 2013), et que cela a été déjà démontré par Lacour dans les années 90 : « mes plus grands producteurs de lactate ont meilleurs performance au 400m », la [La] ou concentration du lactate dans le sang, souvent utilisé pour apprécier l'intensité de l'exercice chez le sportif (Reiss D et Prévost P, 2013).

Chez l'homme, en 1977, Hermansen et Vaage signalent qu'après 3 exercices maximaux de 1 min chacun (séparé par des périodes de repos de 4 min) quelque 75 % du lactate intramusculaire produit est reconverti en glycogène dans le muscle qui était actif. Toutefois, Geasser et Brooks, critiquent la validité de ces résultats. Ces auteurs estiment qu'il existe une trop grande variabilité individuelle chez les sujets participants au protocole (Geasser et Brooks, 1984).

Mclane et Holloszy ont analysé l'effet d'une perfusion de  $^{14}\text{C}$ -lactate sur une patte arrière de rat. Ils concluent que 44 % de ce lactate marqué participe à la synthèse du glycogène musculaire. Ces conclusions sont confirmées chez l'homme par Astrand et coll. par biopsies musculaires et cathétérisation artérielle, veineuse et hypotérique lors d'une épreuve exhaustive réalisée sur ergocycle (Astrand et coll., 1986). Dans cette étude, approximativement 50 % du lactate produit lors d'un exercice exhaustif de 5 min est reconverti en glycogène musculaire dans la première heure de récupération (Jacques R, 2003).

Par rapport à la molécule de glucose dont il est originaire, le lactate possède des particularités singulières potentiellement avantageuses. La grande majorité des cellules possèdent des MCT. Le lactate peut donc diffuser dans un très grand territoire, et ceci indépendamment de l'insuline puisque contrairement au GLUT-4, l'expression des MCT n'est pas régulée par l'insuline. Le lactate peut avantageusement remplacer le

glucose. C'est notamment le cas pour le cerveau, organe habituellement considéré comme glucodépendant (Fontaine E, 2013). Il a été montré chez sujet sain que la consommation cérébrale de lactate dépendait de la concentration en lactate, 10 % du métabolisme énergétique du cerveau provenant de l'oxydation du lactate lorsque la [La] est normale, cette proportion pouvant s'élever jusqu'à 60 % lorsque [La] est supraphysiologique (Boumezbeur F et al., 2010).

Le lactate n'est donc pas le « déchet » et encore moins cette « toxine qui empoisonne le muscle » comme il est dit quelquefois (Orban J.C et al., 2010), en revanche, le lactate représente une réelle source d'énergie (Orban J.C et al., 2011).

### **.5La fatigue :**

Communément, la « fatigue » est un terme employé pour décrire une baisse de la performance physique associée à une augmentation de la pénibilité de l'exercice ou de la tâche, qui peut être réelle et/ou perçue par l'individu (Boyas S et Guével A, 2011 ; Decherchi P et Dousset E, 2003). Plus Edwards R.H et al., définit la fatigue comme « la défaillance à maintenir un niveau de force ou de puissance (énergie) requise, nécessaire ou attendue » (Decherchi P et Dousset E, 2003) . Or, de nombreux mécanismes neurophysiologiques sont perturbés avant le constat mécanique de l'effet de la fatigue et la modification de leur fonctionnement constitue parfois un signe annonciateur d'une fatigue. D'ailleurs, l'état initial du système neuromusculaire (réserves énergétiques, concentrations ioniques, agencement des protéines contractiles) est altéré dès le début de l'exercice, puis la fatigue se développe progressivement jusqu'à ce que le muscle ne parvienne plus à réaliser la tâche demandée (Boyas S et Guével A, 2011).

La fatigue est un phénomène complexe et multifactoriel dont les mécanismes sont influencés par les caractéristiques de la tâche réalisée (la durée de l'exercice, le type, la vitesse et le temps de maintien de la contraction (Enoka RM et Stuar DG, 1992). Bigland-Ritchie et Woods identifiaient les sites potentiels principaux de la fatigue et définirent la fatigue comme étant l'amointrissement de la capacité d'un muscle à générer une force ou une puissance, ce qui se traduit par la mise en jeu de deux mécanismes: des mécanismes centraux (diminution des influx excitateurs sur les centres moteurs supérieurs, modification de la commande excitatrice des neurones moteurs bas, diminution de l'excitabilité motoneuronale, altération de la transmission

neuromusculaire, modification de la mécanosensibilité) et périphériques (découplage excitation-contraction, altération de l'excitabilité du sarcolemme, altération du mécanisme contractile, diminution de l'énergie métabolique délivrée et accumulation de métabolites, dommages cellulaires) (Decherchi P et Dousset E, 2003 ; Place N et al., 2010). L'étude de la fatigue musculaire permet de comprendre les mécanismes physiologiques permettant l'adaptation à l'exercice. Ils sont divisés en deux composantes: une composante nerveuse dite « fatigue centrale », liée à un mécanisme basé sur une inhibition ou une facilitation réflexe de la commande motrice, et une fatigue dite « périphérique » liée à la défaillance de la machinerie musculaire (Fig.5) (Decherchi P et Dousset E, 2003).

Figure 5. Sites pouvant contribuer à la fatigue neuromusculaire, modifiée d'après Bigland-Ritchie La fatigue peut avoir pour origine une altération : (1) de l'activation de l'aire primaire du cortex moteur ; (2) du cheminement de la commande du système nerveux central vers les motoneurons (voies pyramidales) ; (3) de l'activation des unités motrices et des muscles ; (4) de la propagation neuromusculaire (incluant la jonction neuromusculaire) ; (5) du couplage excitation-contraction ; (6) de la disponibilité des substrats métaboliques ; (7) du milieu intracellulaire ; (8) de l'appareil contractile ; (9) du flux sanguin (Boyas S et Guével A, 2011).

### 5.1 La fatigue centrale

La fatigue centrale peut être définie comme la baisse de la capacité à activer volontairement le muscle au cours de l'exercice (Lepers R, 2010). Elle peut se situer au niveau spinal, c'est la diminution de l'activité des motoneurons  $\alpha$ , ou supra-spinal, c'est la défaillance du cortex moteur (Gandevia S.C, 2001). Elle est avérée par le fait que la fonction musculaire périphérique est plus ou moins préservée alors que l'activité volontaire est défaillante et engendre une perte de force (Morana C, Perrey S, 2009). De plus, les corrections ou ajustements de la réponse suite à des erreurs deviennent moins fréquentes et de moins bonne qualité (Boksem, Meijman, et Lorist, 2006; Lorist et al., 2005). La préparation et la planification de l'action sont également détériorées, entraînant une augmentation du nombre d'erreurs (Boksem et al., 2006; Lorist et al., 2000 in Rozand V, Lepers R, 2016). D'un point de vue physiologique, la

survenue d'une fatigue d'origine centrale indique une altération de la modulation de la fréquence de décharge du motoneuron (recrutement temporel) et/ ou du recrutement des unités motrices (recrutement spatial) (Lepers R, 2010 in Le Mansec Y, 2017 ; Corbeil P et al., 2003). La présence d'une fatigue centrale est attestée pour des exercices de durée et d'intensité variées, et ce quel que soit le niveau d'activation initial du muscle (Gandevia S.C, 2001). D'un point de vue fonctionnel, il a été avancé que la fatigue centrale viserait à éviter l'instauration d'un niveau de fatigue périphérique telle que la récupération serait longue, voire impossible. Cet ensemble de phénomènes, sagesse musculaire (muscle wisdom) (Decherchi P et Dousset E, 2003), serait alors mis en place au niveau du système nerveux central (SNC) afin d'économiser le muscle fatigué (Decherchi P et Dousset E, 2003 ; Gandevia S.C, 2001). La fonction de protection du muscle par une régulation au niveau central n'est cependant pas évidente, car certaines conditions d'exercice sont susceptibles d'entraîner l'instauration d'une fatigue centrale telle que la poursuite de celui-ci est impossible, alors même que l'ampleur de la fatigue périphérique demeure relativement modeste. (Gandevia S.C, 2001 in Le Mansec Y, 2017).

## 5.2 La fatigue périphérique

La fatigue périphérique se traduit par une incapacité à transmettre le signal neural ou une incapacité du muscle à répondre au signal neural (Bigland-Ritchie et al., 1978; Bigland-Ritchie et al., 1982). Au niveau périphérique, plusieurs sites et mécanismes pré- et post-synaptique sont impliqués (Corbeil P, 2003). Conformément au principe de la chaîne de commande (Gandevia S.C, 2001), on distingue au niveau périphérique une cascade d'événements, allant de la jonction neuromusculaire, zone de contact entre la terminaison du motoneurone  $\alpha$  et la fibre musculaire, à la contraction musculaire (Westerblad et Allen, 2009 in Le Mansec Y, 2017). Pour des raisons de simplification, l'ensemble de ces étapes peut être regroupé en 3 composantes principales, une composante électrophysiologique, dont excitabilité et propagation du PA le long de la membrane et à l'intérieur de la cellule (Allen D.G et al., 2008), une composante chimique, représentée par le couplage excitation-contraction (couplage E-C) (Sesboüé B et Guicestre J.Y, 2006) et une composante mécanique au niveau des myofibrilles. Bien que l'existence d'une composante centrale de la fatigue neuromusculaire soit désormais bien admise, il est cependant reconnu qu'une part importante de la perte de

force intervient au niveau périphérique (Allen D.G et al., 2008 ; Leppik J.A et al., 2004). Par ailleurs, l'instauration d'une telle fatigue est systématiquement observée lors de la réalisation d'exercices intermittents, les périodes de repos limitant le développement de la fatigue centrale (Bilodeau, 2006 ; MoranaetPerrey, 2009 in Le Mansec Y, 2017).

.6Est-ce l'accumulation de lactate entraîne la fatigue?

De nombreuses études ont investigué ce qui engendre cette augmentation de la [La] et les relations possibles entre les ions lactates (et/ou les ions hydrogènes) et la fatigue (Allen et al., 2008 ; Cairns, 2006 in Le Meur Y, 2010).

Il apparaît en fait que la lipolyse ne permet pas de répondre aux besoins en ATP aux intensités d'exercices sévères (Brooks et Mercier 1994 ; Coyle, 1995b). L'augmentation de l'intensité au-delà du S.A, accroît la stimulation du système nerveux sympathique et engendre une cascade de signalisations au niveau musculaire qui stimulent la glycogénolyse et la glycolyse, de sorte que la production de pyruvate excède progressivement la capacité d'oxydation mitochondriale, accélérant ainsi la production d'acide lactique (Robergs R.A et al., 2004 ; Péronnet F et Aguilaniu B, 2014).

Le déclin rapide du développement de la force pendant l'exercice intensif (appelé fatigue) coïncide avec une élévation de la [La] qui peut atteindre 32 mmol/L et une chute parallèle du pH à des valeurs qui peuvent baisser au-dessous de 7.0 (Nielsen H.B, 1999 in Péronnet F et Aguilaniu B, 2014 ; Messonnier L et al., 2007), et d'ailleurs, une foule de recherches suggérant une association entre l'augmentation de la concentration de lactate et la fatigue pendant l'exercice maximal ou supramaximal. (Philip A et al., 2005 ; Pryor SL et al., 1990 ; Cazorla G et al., 2001; Hausswirth C et al., 2004)

Les ions hydrogènes (produits à l'issue de la transformation des molécules d'acide lactique en ions lactates et en ions hydrogènes (H<sup>+</sup>) (Pryor S.L et al., 1990) entraînent des modifications acido-basiques et perturbations d'homéostatiques en provoquant une baisse importante du pH cellulaire (7 ↓ 6) qui inhibe l'activité de l'enzyme régulatrice de la glycolyse: la phosphofructokinase ou PFK (Dobson et al., 1986). Cette inhibition entraînerait l'arrêt de la glycolyse et en conséquence l'arrêt de la synthèse de l'ATP (Hermansen, 1981 ; Sahlin, 1986), donc une baisse de la force contractile, synonyme d'incapacité fonctionnelle (Cazorla G

et al., 2001). Ainsi que, les ions hydrogènes altèrent le couplage par excitation-contraction réduisent la force activée de  $Ca^{2+}$  et réduisent le développement de la tension (Messonnier L et al., 2007), de ce fait, Le lactate n'est en fait que le témoin innocent de la présence des protons (Callier et coll., 1996 in Cazorla G et al., 2001).

A l'inverse, il existe plusieurs études controverses. L'analyse de la littérature révèle toutefois que l'apparition du lactate au niveau sanguin n'est pas synonyme d'un état hypoxique au niveau musculaire et que cette molécule n'est pas en soi responsable de la fatigue des muscles actifs (Cairns 2006 ; Coyle et al., 1984 ; Holloszy et al., 1977 ; Nielsen et al., 2001b in Le Meur Y, 2010), de plus, la part la plus importante des ions hydrogènes est issue de l'hydrolyse de l'ATP et non de la glycolyse et de la glycogénolyse (Cazorla G et al., 2001). Cependant, des preuves de dissociation entre la libération de lactate et d'ions hydrogènes ont été démontrées in vivo chez l'homme par Bangsbo et al., (1997). On estime que la libération de protons non liée au lactate représente environ 75% de l'efflux total de protons pendant un exercice (Philip A et al., 2005). Toutefois, il existe également un rapport selon lequel l'acidité musculaire ne réduit pas la glycogénolyse musculaire / la glycolyse lors d'un exercice intense chez l'homme (Bangsbo J et al., 1996 in Gladden L.B, 2004), et que des données récentes montrent même que la baisse du pH pourrait avoir des effets bénéfiques sur la contraction musculaire (Péronnet F, Aguilanniu B, 2014).

En conséquence, bien que l'acidose soit concomitante de la fatigue musculaire et de l'incapacité fonctionnelle, ces données expérimentales semblent indiquer qu'il n'y a pas de relation de cause à effet entre la chute du pH et la baisse de la force contractile (Cazorla G et al., 2001).

#### Conclusion

La force contractile résulte de l'enchaînement de nombreuses étapes neuromusculaires et métaboliques au cours desquelles une perturbation de l'équilibre acido-basique peut entraîner un dysfonctionnement spécifique, aussi serait-il très réducteur de n'envisager qu'une seule cause à la fatigue alors que celle-ci résulte probablement de l'interaction complexe de nombreux facteurs. Actuellement, on ne sait pas de façon précise à quel endroit et comment cette interaction perturbe ou rompt l'enchaînement des étapes neuromusculaires et/ou métaboliques du travail musculaire lors de la fatigue. (Cazorla G et al., 2001).

Depuis le début de la physiologie et de la biochimie modernes, les chercheurs ont associé l'accumulation d'acide lactique à la fatigue musculaire ( Fletcher, 1907 , Hill, 1914 , Hill et Lupton, 1923 ). On pensait autrefois être la conséquence de déficits d'oxygène dans la contraction du muscle squelettique, nous savons maintenant que le lactate est formé et utilisé en continu dans diverses cellules dans des conditions entièrement aérobies. En fait, en tant que produit d'une voie métabolique (glycolyse) et substrat d'une voie aval (respiration mitochondriale), le lactate peut être considéré comme le lien entre les voies glycolytique et aérobie. Surtout, selon l'hypothèse de la navette lactate, ce lien se produit dans des conditions entièrement aérobies et peut pénétrer les barrières de compartiments et se produire à l'intérieur et entre les cellules, les tissus et les organes. Contrairement à sa première représentation en tant que déchet métabolique et agent de fatigue, le lactate est un carburant important, et principal messenger d'une boucle de rétroaction complexe.

### Références

- Allen D.G, Lamb G.D, Westerbland H. (2008). Skeletal Muscle Fatigue: Cellular Mechanisms, *Physiol Rev*, Vol 88, N° 1, pp 287-332.
- Billat V.L. (2001a). L'apport de la science dans l'entraînement sportif l'exemple de la course de fond, *Revue STAPS*, Vol 1, N° 54, pp 23-43.
- Bisciotti G.N et al., (2003). Un test de terrain simple pour la détermination du seuil anaérobie, *Science & Sports*, Vol 18, N° 1, pp 46-47.
- Boulanger P et al., (1981). *Biochimie médicale*, édition Masson, paris.
- Boumezbeur F et al., (2010). The Contribution of Blood Lactate to Brain Energy Metabolism in Humans Measured by Dynamic <sup>13</sup>C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, *The Journal of Neuroscience*, Vol 30, N° 42, pp 13983-13991.
- Boyas S et Guével A. (2011). Neuromuscular fatigue in healthy muscle: Underlying factors and adaptation mechanisms La fatigue neuromusculaire du muscle sain, facteurs d'origine et mécanismes d'adaptation, *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, Vol 54, N° 2, pp 88-108.
- Brooks G.A. (2009). Cell-cell and intracellular lactate shuttles, *The journal of physiology*, Vol 587, N° 23, pp 5591-5600.

- Brooks G.A. (2020). Lactate as a fulcrum of metabolism, *Redox Biology*, Vol 35, pp 1-13.
- Cazorla G et al., (2001). Lactate et exercice: mythes et réalités, *Revue STAPS*, Vol 1, N° 54, pp 63-76.
- Corbeil P, Blouin J.S, Bégin F, Nougier V, Teasdale N. (2003). Perturbation of the postural control system induced by muscular fatigue, *Gait & Posture*, Vol 18, N° 2, pp 92-100.
- Coulmy N et al., (2002). lactate: "mode d'emplois", Département Sportif et Scientifique de la FFS, pp 1-7.
- David L et al., (2006). Physiologie du sport et de l'exercice: Adaptation physiologique à l'exercice physique, 3em édition, De Boeck université, Bruxelles.
- Decherchi P, Dousset E. (2003). Le rôle joué par les fibres afférentes métabosensibles dans les mécanismes adaptatifs neuromusculaires, *Can. J. Neurol*, Vol 30, N° 2, pp 91-97.
- Durand F et Lornet K. (2012). Physiologie des sports d'endurance en montagne, Edition de boeck, France.
- Enoka RM et Stuar DG. (1992). Neurobiology of Muscle Fatigue, *Journal of Applied Physiology*, Vol 72, N° 5, pp 1631-1648.
- Fletcher W.M, Gowland F. (1907). Lactic acid in amphibian muscle 1, *The Physiological Society*, Vol 35, N° 4, pp 247-309.
- Fontaine E. (2013). Le lactate, substrat énergétique en réanimation ?, *Réanimation*, Vol 22, N° 4, pp 382-388.
- Gandevia S.C. (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue, *Physiological Reviews*, Vol 81, N° 4, pp 1725-1789.
- Gladden L.B. (2001). Lactic acid: New roles in a new millennium, *Proc Natl Acad Sci USA*, Vol 98, N° 2, pp 395-397.
- Gladden L.B. (2004). Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium, *J Physiol*, Vol 558, N° 1, pp 5-30.
- Hauswirth C et al., (2004). Effets d'une alcalose induite sur les paramètres métaboliques et sanguins lors d'un test, *Mouvement & Sport Sciences*, Vol 1, N° 51, pp 85-101.
- Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. (2019). The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis, *Intensive Care Med*, Vol 45, N° 1, pp 82-85.
- Jacques R. (2003). Biochimie des activités physiques, 2em édition, de boeck, France .

- Juárez Ugarte M.E. (2010). Transport d'iode par le transporteur de sodium/acide monocarboxylique SMCT1, Faculté de Medecine, Université de Montréal.
- Le Meur Y. (2010). Les stratégies d'allure dans la performance sportive de haut niveau analyse des variabilités et expose des phénomènes explicatifs, Thèse doctorat, Université de Sophia Antipolis, Nice.
- Lepers R. (2010). Intérêts et limites de la neurostimulation percutanée dans l'évaluation de la fatigue musculaire, Science & Motricité, Vol 2, N° 70, pp 31-37.
- Levrant J et al., (2011). Intérêt du dosage du lactate en médecine d'urgence, Ann. Fr. Med. Urgence, Vol 1, N° 3, pp 185-191.
- Levrant J. (2009). Le lactate dans tous ses états, Chapitre 56, pp 577-592.
- Manolova A. (2012). M.M.A. : Adaptation de l'entraînement aux compétitions grâce à l'échelle de Borg, Sciences du Sport.
- Mansec Y. (2017). Conséquences de la fatigue sur la performance en tennis de table, Thèse doctorat, Université de Nante.
- Messonier L et al., (2007). Importance of pH regulation and lactate/H transport capacity for work production during supramaximal exercise in humans, J Appl Physiol, Vol102, N° 5, pp 1936-1944.
- Millet A. (2016). Métabolisme cérébral au décours d'un traumatisme crânien diffus ; impact de trois thérapeutiques: érythropoïétine, mannitol, lactate de sodium, thèse doctorat, Université de Grenoble Alpes.
- Morana C, Perrey S. (2009). Évaluation de la fatigue musculaire, 39e Congrès national de la SFMKS, pp 1-10.
- Orban J.C, Leverve X, Ichai C. (2010). Lactate : le substrat énergétique de demain, J rearg, Vol 19, N° 5, pp 384-392.
- Orban J.C, Leverve X, Ichai C. (2011). Lactate : métabolisme et physiopathologie, Springer-Verlag, pp 181-198.
- Péronnet F, Aguilaniu B. (2014). Signification physiologique et interprétation clinique de la lactatémie et du pH au cours de l'EFX incrémentale, Revue des Maladies Respiratoires, Vol 31, N° 6, pp 525-551.
- Péronnet F. (2013). Signification de la concentration de lactate plasmatique au cours de l'exercice, Movement & Sport Sciences – Science & Motricité, Vol 1, N° 79, pp 23-32.
- Philip A, Macdonald A.L, Watt P.W. (2005). Lactate – a signal coordinating cell and systemic function, The Journal of Experimental Biology, Vol 208, N°24 , pp 4561-4575 .

- Pryor S.L , Lewis S.F, Haller R.G, Bertocci L.A, Victor R.G. (1990). Impairment of Sympathetic Activation during Static Exercise in Patients with Muscle Phosphorylase Deficiency (McArdle's Disease), Sympathetic Activation in McArdle's Disease, J Clin Invest, Vol 85, N°5, pp 1444-1449.
- Rabinowitz J.D et Enerbäck S. (2020). Lactate: the ugly duckling of energy metabolism, Nature metabolism, Vol 2, pp 566–571.
- Reiss D et Prêvost P.(2013). La bible de la préparation physique, édition amphora, paris, France.
- Robergs R.A et al., (2004). Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, Vol 287, N° 3, pp 502-516.
- Rozand V, Lepers R. (2016). Influence de la fatigue mentale sur les performances physiques, Movement & Sport Sciences – Science & Motricité, Vol 1, N° 95, pp 3-12.
- Sesboüé B et Guicestre J.Y.(2006). Muscular fatigue, Annales de Réadaptation et de Médecine Physique, Vol 49, N° 6, pp 257-264.