

Signification de la concentration de lactate plasmatique au cours de l'exercice*

François Péronnet

Département de kinésiologie, Université de Montréal, CP 6128 Centre-Ville, Montréal, QC, Canada H3C 3J7

Reçu le 10 Octobre 2012 – Accepté le 25 Octobre 2012

Résumé. Dans les exercices courts, la glycolyse anaérobie est une source d'énergie importante et la lactatémie augmente du début à la fin de l'effort (maximum ~ 20 à 30 mmol/L), reflétant l'accumulation de grandes quantités de lactate. Plus la lactatémie est grande, meilleure est la performance. Dans l'exercice prolongé la lactatémie se stabilise à des valeurs qui peuvent être élevées (~ 10 mmol/L). Ceci ne reflète pas la production d'énergie anaérobie : c'est le marqueur du signal d'erreur nécessaire pour stimuler la respiration mitochondriale. La lactatémie augmente avec la puissance de l'exercice et lorsque l'apport d' O_2 diminue. Une lactatémie basse pour une puissance donnée reflète un meilleur contrôle mitochondrial et est associée à une meilleure performance en endurance.

Mots clés : Exercice court et intense, exercice prolongé, métabolisme énergétique, glycolyse anaérobie, respiration mitochondriale, seuil anaérobie

Abstract. Significance of plasma lactate concentration during exercise.

During short duration exercise, anaerobic glycolysis is a major source of energy and plasma lactate concentration increases from the beginning to the end of exercise (~ 20 à 30 mmol/L) reflecting large accumulations of lactate. The higher the plasma lactate concentration the better in terms of performance. During prolonged exercise plasma lactate concentration is stable but can be also very elevated (~ 10 mmol/L). This does not reflect production of anaerobic energy: it is the marker of the error signal needed to stimulate mitochondrial respiration. Plasma lactate concentration increases with workload and also when O_2 supply is reduced. For a given workload, the lower the plasma lactate concentration, the better in terms of endurance performance.

Key words: High intensity exercise, prolonged exercise, energy metabolism, anaerobic glycolysis, mitochondrial respiration mitochondriale, anaerobic threshold

La signification de la lactatémie est différente au cours de l'exercice court et intense [puissance $> VO_{2max}$; durée $< \sim 8$ min (Lacour, Padilla-Magunacelaya, Chatard, Arsac, & Barthelemy, 1991)] et de l'exercice prolongé et d'intensité plus basse : ~ 95 % VO_{2max} pendant 15 min, ~ 90 % pendant 30 min, ~ 85 % pendant 90 min etc., variable selon l'endurance) (Peronnet & Thibault, 1989).

1 La glycolyse et le métabolisme du lactate

1.1 Contribution de la glycolyse anaérobie à la fourniture d'énergie

Dans l'exercice court et intense, une portion importante de l'énergie est fournie par le métabolisme anaérobie :

* Cet article est basé sur une conférence présentée au 14^e congrès international de l'ACAPS, Rennes, 24–26 Octobre 2011.

dégradation de la phosphocréatine et glycolyse anaérobie. Environ 40 à 55 % de l'énergie sont fournis par la glycolyse anaérobie pour des exercices soutenus à la puissance la plus élevée possible et qui durent entre 20 et 200 s (200 au 1500 m en course à pied) (Gastin, 2001). Ceci explique que dans ces exercices la lactatémie s'élève de façon linéaire en fonction du temps (Hermansen, 1969; Hirvonen, Nummela, Rusko, Rehunen, & Harkonen, 1992) jusqu'aux valeurs maximales rapportées dans notre espèce [20 à 30 mmol/L en exercice continu (Hanon, Lepretre, Bishop, & Thomas, 2010; Hanon, Rabate, & Thomas, 2011; Lacour, Bouvat, & Barthelemy, 1990; Nielsen, 1999; Osnes & Hermansen, 1972); repos ~ 1 mmol/L]. Le pic de la lactatémie est observé plusieurs minutes après la fin de l'exercice. Ce « rebond » de la lactatémie est simplement dû au délai nécessaire entre la production de lactate dans le muscle et sa distribution dans l'espace-lactate.

Pour le 100 m il n'est pas nécessaire de recruter toute la capacité glycolytique anaérobie et la lactatémie finale est un peu plus basse ($\sim 13\text{--}15$ mmol/L) (Kinderman & Keul, 1977). Au-delà du 1500 m la puissance maintenue devient trop faible pour recruter toute la capacité glycolytique anaérobie et la lactatémie finale décroît progressivement avec la durée [ex : ~ 15 mmol/L pour le 3000 et 5000 m, et ~ 10 mmol/L pour le 10000 m (Kinderman & Keul, 1977); moins de 2 mmol/L pour le Marathon (O'Brien, Viguie, Mazzeo, & Brooks, 1993)]. Pour un effort de 500 s, la glycolyse anaérobie ne fournit que $\sim 10\%$ de l'énergie (Gastin, 2001), ce pourcentage tombe à $\sim 2,5\%$ pour un exercice de 30 min, $\sim 1\%$ pour un exercice de 60 min et moins de $0,5\%$ pour un exercice de 120 min (Peronnet & Thibault, 1989). Dans ces exercices prolongés, la lactatémie augmente au début de l'exercice, même à des puissances très basses, et peut atteindre des valeurs élevées après quelques minutes d'exercices [~ 10 mmol/L (Kenefick, Mattern, Mahood, & Quinn, 2002)]. Après cette augmentation initiale, toute l'énergie est fournie par le métabolisme aérobie, la lactatémie se stabilise donc ou dérive lentement vers le haut ou vers le bas jusqu'à l'arrêt de l'exercice où l'on n'observe pas ou peu de rebond (Hermansen & Stensvold, 1972; Nielsen, Bredmose, Stromstad, Volianitis, Quistorff, & Secher, 2002).

1.2 Glycolyse anaérobie : fermentation du glucose en lactate

Le lactate ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3^-$) est le produit final de la glycolyse anaérobie qui fournit de l'ATP à partir du glucose ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) circulant ou du glycogène musculaire et qui se déroule dans le cytosol (Poortmans, 2009). Strictement parlant, la dégradation du glycogène fournit des *unités glycosyles* ou *glucosyles*, mais on peut, par simplicité, les assimiler à du glucose. Le produit final de la glycolyse est le lactate et non l'acide lactique : il n'y a jamais d'acide lactique dans l'organisme (Robergs, Ghiasvand, & Parker, 2004) (pour la relation entre lactate et pH voir par exemple Hochachka & Mommsen, 1983; Jones, 1980; Lindinger, 1995). Enfin, il n'y a qu'un lactate comme il n'y a qu'un glucose : on ne dit pas « les glucoses libérés par le foie »; il n'y a donc pas de raison de parler « des lactates ».

L'énergie nécessaire à la synthèse de l'ATP est libérée lorsque le glucose est oxydé et scindé en (deux) pyruvate ($\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_3^-$) en perdant des atomes d'hydrogène et les électrons qui les accompagnent (oxydation = perte d'électrons). Dans le métabolisme aérobie l'accepteur final des électrons est l' O_2 avec formation d'eau. Dans le métabolisme glycolytique anaérobie, l'accepteur final est le pyruvate qui est réduit en lactate (réduction = gain d'électrons). Cette réaction est une *fermentation*. La glycolyse anaérobie est la fermentation du glucose en lactate. *La définition et le critère du métabolisme glycolytique anaérobie sont que le pyruvate est l'accepteur des électrons, et que le lactate formé s'accumule.* Inversement,

la définition et le critère du métabolisme aérobie sont que l' O_2 est l'accepteur final des électrons avec formation d'eau métabolique.

1.3 Lactate présent, produit, éliminé, qui s'accumule

Il y a toujours du lactate présent dans l'organisme où du lactate est produit et éliminé en permanence. Si la quantité de lactate produite est égale à celle éliminée, la quantité de lactate présente n'est pas modifiée et la lactatémie ne varie pas (ou varie peu : voir ci-dessous la question de l'espace-lactate). Dans ces conditions, quelle que soit la quantité de lactate présente, la lactatémie et les flux de lactate produit et éliminé, tous les électrons sont finalement acceptés par l' O_2 : il n'y a pas de production d'énergie anaérobie; l'ATP produit par la glycolyse (ATP glycolytique) est de l'ATP aérobie.

De l'énergie anaérobie n'est produite que si le flux de lactate produit excède le flux éliminé et si, par conséquent, la quantité de lactate présente s'élève et avec elle la lactatémie. C'est ce qui se passe à l'exercice intense de courte durée où la lactatémie s'élève de façon franche. Dans ces conditions, l'ATP glycolytique est totalement ou en partie anaérobie : totalement s'il n'y a pas de lactate éliminé et si tous les électrons restent donc sur le lactate; en partie si une partie du lactate produit est éliminée et si une partie des électrons dont le lactate est transitoirement dépositaire est finalement acceptée par l' O_2 . La quantité d'énergie anaérobie fournie par la glycolyse dépend donc de la quantité de lactate qui *s'accumule* pendant la période considérée.

À l'exercice prolongé la lactatémie est supérieure aux valeurs de repos, mais reste à peu près stable et ceci même à des puissances proches du VO_2max . Par exemple dans l'étude de Kenefick *et al.* (2002), chez de bons cyclistes ($\text{VO}_2\text{max} = 4,9$ L/min) qui effectuent un contre-la-montre simulé de 20 km en 36 min à $\sim 90\%$ VO_2max , la lactatémie est stable à ~ 10 mmol/L pendant tout l'exercice. Dans cette situation, comme au repos, ceci ne signifie pas qu'il n'y a pas de lactate produit et éliminé de l'organisme, en quantités égales, pendant l'exercice. Selon la puissance de l'exercice, le flux de lactate (produit et éliminé) peut varier de ~ 5 à 10 mmol/min ($0,5$ à $1,0$ g/min) (Van Hall, 2010; Van Hall, Jensen-Urstad, Rosdahl, Holmberg, Saltin, & Calbet, 2003). C'est la *navette du lactate* (Brooks, 1986). Par contre, la lactatémie et le flux de lactate plus élevés qu'au repos ne signifient pas que de l'énergie anaérobie est produite. La lactatémie étant stable, tous les électrons qui ont transité un moment avec le lactate sont finalement entièrement acceptés par l' O_2 , ce qui est le critère et la définition de l'aérobiose.

1.4 Élimination du lactate après et pendant l'exercice

Après l'exercice la lactatémie revient aux valeurs basales avec une demi-vie de ~ 20 à ~ 40 min (Freund & Zouloumian, 1981). Le lactate est un cul de sac

métabolique : pour l'éliminer il est oxydé en pyruvate et les électrons sont finalement acceptés par l'O₂. Quant au pyruvate il est oxydé ou converti en glucose ou en glycogène selon des mécanismes que l'on ne peut détailler ici. On retiendra simplement qu'ils nécessitent beaucoup d'O₂ : 750 mL d'O₂ par g de lactate pour son oxydation qui est la voie d'élimination la plus rapide. Ceci explique que le lactate disparaisse lentement de l'organisme après l'exercice et que la quantité de lactate qui est éliminée pendant l'exercice est faible. Les mesures et les estimations du flux de la navette du lactate n'excède pas 1 g/min (Van Hall, 2010; Van Hall *et al.*, 2003). Cette observation faite à l'exercice prolongé est importante aussi pour l'exercice intense de courte durée où la production de lactate est considérable (plusieurs dizaines de grammes en moins d'une minute : voir plus loin) et excède largement le flux de lactate éliminé par oxydation compte tenu du VO₂ disponible qui est très faible. Par exemple, au cours d'un 400 m couru en 53,8 s Hanon *et al.* (2010) montrent que le volume d'O₂ consommé est de 2,5 L d'O₂ seulement alors que la quantité de lactate accumulée est sans doute voisine de 60 g. En supposant que les sujets n'oxydent que du lactate pendant la course (hypothèse absurde car en 53,8 s le lactate produit n'a même pas le temps d'être distribué à l'ensemble de l'organisme), la quantité oxydée n'est que 3,3 g. Cet exemple montre qu'au cours de l'exercice court et intense il n'y a pas de lactate éliminé, ou très peu : tout le lactate produit est accumulé.

2 Exercice court intense : production d'énergie anaérobie glycolytique

2.1 Rendement bioénergétique de la glycolyse anaérobie

La fermentation d'une mole de glucose (180 g; potentiel énergétique de 670 kcal/mole) en deux moles de lactate (2 × 89 g/mole) libère 47 kcal/mole (Lehninger, 1981) : l'équivalent énergétique du lactate (quantité d'énergie fournie par gramme de lactate *accumulé*) est de 47/178 = 0,264 kcal/g. L'énergie du glucose qui n'a pas été libérée dans la glycolyse (670 - 47 = 623 kcal) se retrouve dans les deux moles de lactate accumulées et en est libérée quand le lactate est oxydé.

Le pourcentage de l'énergie potentielle du glucose libérée dans la glycolyse est faible (47 kcal sur 670 kcal), mais le *rendement* de la glycolyse qui est la quantité d'énergie récupérée sous une forme utile pour la cellule, c'est à dire sous forme d'ATP, est élevé. En effet, 2 ou 3 moles d'ATP nettes sont fournies par la glycolyse selon qu'elle utilise le glucose circulant ou provenant du glycogène musculaire (Poortmans, 2009). Or, au cours de l'exercice intense de courte durée, le glucose utilisé provient essentiellement du glycogène musculaire dont le contenu diminue en miroir de l'augmentation de la concentration de lactate dans le muscle (Hermansen & Vaage, 1977; Medbo, Jebens, Noddeland, Hanem, & Toska, 2006). Ceci est dû à ce que dans ce type d'effort la

production et l'accumulation de lactate sont de plusieurs dizaines de grammes par minute (voir ci-dessous) alors que le taux auquel le glucose circulant peut entrer dans les fibres musculaires n'excède sans doute pas 1 à 2 g/min (Hawley, Bosch, Weltan, Dennis, & Noakes, 1994).

Ainsi à l'exercice intense de courte durée, pour chaque mole de glucose (provenant du glycogène musculaire) fermentée, 3 moles d'ATP sont synthétisées. Comme l'hydrolyse de l'ATP dans la cellule musculaire fournit ~12 kcal/mole, le rendement bioénergétique de la synthèse de l'ATP glycolytique est de (3 × ~12)/ 47 ~ 0,77 (~77 %), supérieur à celui du métabolisme aérobie : ~36 moles d'ATP (soit ~432 kcal) par mole de glucose (670 kcal) soit un rendement bioénergétique de ~65 %. La glycolyse n'est donc pas une voie métabolique inefficace : certes elle ne récupère qu'un faible pourcentage de l'énergie potentielle du glucose; en revanche, avec cette petite quantité d'énergie libérée, elle fabrique proportionnellement plus d'ATP que n'en fabrique le métabolisme aérobie; enfin l'énergie non récupérée n'est pas perdue, elle est conservée dans le lactate et elle est libérée lorsque le lactate est oxydé.

2.2 Estimation de la quantité de lactate accumulée

Pour mesurer la production d'énergie par la glycolyse anaérobie au cours d'un exercice court et intense, il suffit de mesurer la quantité de lactate accumulée dans l'organisme et de la multiplier par son équivalent énergétique (0,264 kcal/g). Toutefois, il faut pour cela sacrifier l'organisme en question, homogénéiser la carcasse, et centrifuger pour obtenir le volume de liquide où le lactate est dissous et où on peut doser sa concentration. Pour des raisons pratiques et éthiques, ces mesures ne peuvent être faites que sur des représentants d'espèces de taille réduite et assez éloignées de la nôtre : reptiles ou batraciens (Feder & Arnold, 1982).

Chez l'homme, l'accumulation de lactate dans l'organisme peut être calculée à partir de la variation de la lactatémie et d'une estimation de l'espace de distribution du lactate ou espace-lactate, qui est, par définition, le volume virtuel de liquide où se distribue de façon homogène le lactate présent à une concentration égale à celle observée dans le plasma du sang artériel. Malheureusement, la détermination de l'espace-lactate est difficile. Margaria, qui a été le premier à utiliser cette approche, considérait l'espace-lactate égal à toute l'eau de l'organisme [720 mL/kg (Margaria & Edwards, 1934) ou 600 mL/kg (Margaria, Cerretelli, di Prampero, Massari, & Torelli, 1963)]. Plus tard, lui-même et ses successeurs de l'École italienne de physiologie de l'exercice (voir di Prampero & Ferretti, 1999, pour revue) ont proposé un équivalent en O₂ de la lactatémie, qui est la quantité d'O₂ qu'il faut consommer pour libérer la quantité d'énergie correspondant à une augmentation de la lactatémie de 1 mmol/L, ce chiffre variant entre 2,7 et 3,3 mL O₂/kg par mmol de lactate/L (di Prampero & Ferretti, 1999).

En utilisant 5 kcal/L O₂ comme équivalent énergétique approximatif de l'O₂, et l'équivalent énergétique du lactate (0,264 kcal/g), et en tenant compte de ce que le rendement bioénergétique du métabolisme aérobie est de 0,65 et celui de la glycolyse de 0,77, ces chiffres correspondent implicitement à un espace-lactate variant de 594 à 486 mL/kg, soit égal ou un peu inférieur à l'eau de l'organisme chez un sujet mince. Toutefois, l'incertitude sur la valeur de l'espace-lactate est trop grande pour que cette méthode soit d'un grand intérêt et elle est très peu utilisée.

En fait, dans une situation donnée il est impossible d'estimer précisément l'espace-lactate, car il varie. Ceci tient à ce que le lactate se distribue dans les liquides de l'organisme en fonction de leur pH car les transporteurs du lactate à travers la membrane plasmique (transporteurs des composés carboxylés ou MCT) sont des co-transporteurs lactate-protons (Thomas, Bishop, Lambert, Mercier, & Brooks, 2012). Le lactate se distribue donc préférentiellement dans les liquides moins acides : plus dans le plasma (pH = 7,35–7,45 au repos et jusqu'à ~7 à l'exercice très intense) que dans le muscle au repos ou qui travaille peu (pH ~7); et plus dans le muscle au repos que dans le muscle qui travaille de façon intense (pH ~6,5). Au cours de l'exercice supra-maximal, il est difficile de prévoir le pH et le volume des divers compartiments où peut se distribuer le lactate. Il est notamment difficile de prévoir le pH du plasma, qui dépend pour une part importante de la compensation ventilatoire de l'acidose, laquelle varie d'un sujet à l'autre et pour un sujet donné d'un exercice à l'autre (Osnes & Hermansen, 1972).

L'effet des variations du pH du plasma sur la distribution du lactate et l'espace-lactate, est bien illustré par les résultats des études faites sous agents alcalinisants. Par exemple, dans l'étude de Nielsen, *et al.* (2002) des rameurs de haut niveau effectuant un 2000 m simulé sur ergomètre à ramer ont reçu en perfusion intraveineuse du bicarbonate de sodium. Ceci améliore peu la performance (médiane = 6 min 21 s contre 6 min 28 s) bien que le pH artériel baisse beaucoup moins (7,249 contre 7,042 dans la situation contrôle; valeur de départ ~7,4). Par contre, la lactatémie finale est beaucoup plus élevée : 26,2 contre 16,3 mmol/L (valeur pré-exercice ~2,2 mmol/L). Comme la quantité de lactate accumulée n'est sans doute pas différente dans les deux situations, la différence de lactatémie reflète simplement une accumulation préférentielle de lactate dans le plasma compte tenu de son pH plus élevé sous perfusion de bicarbonate.

2.3 Capacité et puissance de la glycolyse anaérobie

Ces limitations des méthodes de mesure de la quantité de lactate accumulée expliquent pourquoi il est impossible de mettre un chiffre précis sur la capacité de la glycolyse anaérobie et sur sa puissance maximale. Toutefois, en recoupant les données obtenues par les diverses méthodes disponibles on peut en donner des estimations plausibles.

Ce sont des données de « manuel de physiologie de l'exercice » qu'il faut considérer comme des ordres de grandeur, pour fixer les idées (certains manuels évitent même d'aborder la question).

Chez un sujet masculin jeune et très actif, la quantité totale de lactate qui peut être accumulée au cours d'un exercice supra-maximal poursuivi jusqu'à épuisement d'une durée comprise entre ~20 s et 3 ou 4 min est d'environ une mole (89 g) (Astrand, Rodahl, Dahl, & Stromme, 2003, p. 250 et suivantes); un peu plus pour les sujets avec une grosse masse musculaire et lors d'exercices mettant en jeu de grosses masses musculaires; donc un peu moins sans doute pour la femme dont la masse musculaire est plus petite et pour un sujet moins actif et plus léger. Un chiffre simple à retenir et qui est sans doute assez près de la réalité est de 1 g de lactate accumulé/kg de masse corporelle. Ceci correspond à une quantité totale d'énergie relativement faible : pour un sujet de 75 kg : $0,264 \times 75 \sim 20$ kcal. À titre de comparaison chez un sujet jeune et actif de 75 kg dont le VO₂max est de 60 mL/kgxmin le métabolisme aérobie fournit ~550 kcal au cours d'un effort de 30 min effectué à 90 %VO₂max. Par contre la capacité glycolytique est totalement disponible pour un effort qui dure environ ~30 s. La puissance maximale de la glycolyse anaérobie serait donc de $20 \times 420/30 \sim 2800$ W (il y a 4200 J/kcal), ce qui est bien supérieur à la puissance maximale aérobie correspondant à un VO₂max de 60 mL/kgxmin (~1580 W). Si l'on tient compte du rendement bioénergétique de ces deux voies métaboliques, la différence de puissance maximale qui peut être soutenue grâce à l'ATP synthétisé est plus grande encore : $2800 \times 0,77 \sim 2150$ W contre $1580 \times 0,65 \sim 1000$ W, donc plus que du simple au double.

Sa grande puissance explique que la glycolyse anaérobie soit la source d'énergie dans les situations d'urgence grâce à laquelle nos ancêtres lointains ont pu vivre et survivre dans des conditions de vie plus difficiles que les nôtres et avoir des descendants. De nos jours et dans nos sociétés où la vie quotidienne sollicite peu cette source d'énergie, elle est presque uniquement utilisée dans les activités sportives ou récréatives.

2.4 Performance et lactatémie

La quantité d'énergie fournie par la glycolyse anaérobie étant proportionnelle à la quantité de lactate accumulée pendant l'exercice, plus la quantité de lactate accumulée est grande, plus grande est la quantité d'énergie fournie et meilleure est la performance dans les efforts intenses de courte durée. Ceci a été bien montré par Lacour *et al.* (1990) chez les meilleurs coureurs masculins et féminins français de 400 et 800 m qu'ils ont suivis pendant une année de compétition en 1987 : une relation linéaire apparaît entre la vitesse soutenue et la lactatémie finale sur les deux distances de compétition.

La contre-preuve de cette observation est fournie par les patients atteints de la maladie de McArdle,

une myopathie rare due à un déficit d'origine génétique de la myophosphorylase, l'enzyme limitant dans la dégradation du glycogène musculaire en glucose (glycogénolyse) (Quinlivan, *et al.*, 2010). Ces patients sont incapables d'alimenter la glycolyse anaérobie à partir du glycogène musculaire, ils ne fournissent donc pas de lactate (en réponse à l'exercice la lactatémie reste au niveau des valeurs de repos) et ils ne fournissent donc pas, non plus, d'énergie anaérobie glycolytique. Ils sont donc fatigables et surtout totalement incapables d'effectuer un effort intense. S'ils sont contraints de réaliser ce type d'exercice, ils sont sujets à des crampes, des contractures, voire à des lésions musculaires (rhabdomyolyse).

3 Exercice prolongé de puissance sous-maximale

Le problème est le suivant : pourquoi au cours de l'exercice prolongé de puissance sous-maximale qui est effectué entièrement de façon aérobie, la lactatémie augmente au-dessus des valeurs de repos et ceci d'autant plus haut que la puissance de l'exercice est élevée? On peut aussi se demander pourquoi, pour une puissance donnée, la lactatémie est plus ou moins haute en fonction des caractéristiques du sujet ou des conditions environnementales. Par exemple, elle est plus basse après l'entraînement qu'avant et elle est plus haute lorsque le sujet est en hypoxie que lorsqu'il est en normoxie ou en hyperoxie.

3.1 Hypothèse du seuil anaérobie

La théorie la plus souvent avancée pour expliquer ces observations est celle du seuil anaérobie introduite il y a bientôt 50 ans par Wasserman et McIlroy (1964) sur la base de l'observation qu'à partir de certaines puissances le quotient d'échange gazeux respiratoire ($RER = VCO_2/VO_2$, mesuré à la bouche) s'élève rapidement et devient supérieur à 1,0. Ce phénomène et son explication étaient connus. C'est le résultat combiné de la baisse du pH artériel et de la PCO_2 alvéolaire et artérielle (due à l'hyperventilation) qui dégagent le pool de bicarbonate labile (la réserve alcaline) en consommant des protons et en limitant ainsi la baisse du pH (Peronnet & Aguilaniu, 2006). On l'appelle la compensation ventilatoire de l'acide. La contribution de Wasserman et McIlroy a été de proposer que la zone où le RER s'élève rapidement est un « seuil » (*threshold*) et qu'elle reflète le fait qu'à partir de cette puissance le muscle produit de l'énergie anaérobie pour suppléer la fourniture d'énergie aérobie qui devient insuffisante.

Cette théorie repose sur le postulat qu'une augmentation de la lactatémie indique la présence d'une anaérobiose, ce qui est discutable et a été discuté (Brooks, 1985). Wasserman et Koike (1992) ont donc éprouvé le besoin d'écrire un article de revue critique sur la question, intitulé « Le seuil anaérobie est-il anaérobie? », où

ils ont rassemblé les arguments permettant selon eux de répondre par l'affirmative à cette question. Ces arguments, qui sont listés dans le tableau 2 de leur article, se résument en fait à un seul et même argument qui est le suivant. Au cours d'un exercice de puissance donnée, par rapport à la valeur observée dans la situation contrôle ou chez un sujet sain, la lactatémie est plus haute dans toutes les situations où l'apport en O_2 au muscle qui travaille est diminué, quelle qu'en soit la raison, et inversement : hypoxie (l'hyperoxie a l'effet inverse); anémie; intoxication partielle de l'hémoglobine avec du CO; bas débit cardiaque; retard de l'ajustement du VO_2 au début de l'exercice, qui est fréquent chez les patients avec des problèmes respiratoires ou cardiaques; administration de béta-bloquants (les agents inotropes positifs ont l'effet inverse chez l'insuffisant cardiaque); hypovolémie; diminution de la PO_2 de la fibre musculaire. Un dernier argument est que l'augmentation de la lactatémie suit le potentiel redox de la fibre musculaire, c'est à dire le rapport entre le lactate et le pyruvate ($[LA]/[PY]$). Nous y reviendrons, car c'est juste mais ce n'est pas un argument, c'est une évidence. De plus, la variation du potentiel redox et l'augmentation du rapport $[LA]/[PY]$ de la fibre musculaire sont un critère nécessaire mais non suffisant pour conclure à la présence d'anaérobiose.

3.2 Limites de la théorie du seuil anaérobie

Les évidences listées par Wasserman et Koike (1992) sont indiscutables et étayées par de nombreuses données expérimentales. Ce qui est discutable, c'est l'interprétation que ces auteurs en font, à savoir que lorsque l'apport d' O_2 au muscle qui travaille est diminué, l'augmentation de la lactatémie témoigne d'une mise en jeu compensatoire du métabolisme anaérobie car la fourniture d'énergie aérobie est insuffisante, et inversement. Ceci leur permet de conclure que le seuil anaérobie « correspond à la puissance au dessous de laquelle l'exercice est réalisé de façon entièrement aérobie et au dessus de laquelle l'exercice est partiellement anaérobie » (Wasserman & Koike, 1992, p. 217S).

Cette conclusion est inexacte. Pour la tirer de façon sûre, il faut montrer que quand l'apport d' O_2 au muscle qui travaille est diminué, la lactatémie plus élevée est associée à un VO_2 plus bas que dans la situation contrôle, et inversement. En d'autres termes, pour soutenir que la production d'énergie anaérobie est plus haute ou plus basse, il faut montrer qu'il existe, respectivement, un déficit ou un surplus d'énergie aérobie. Malheureusement pour la théorie du seuil anaérobie, cette démonstration est absente. Dans aucune des études citées par Wasserman et Koike (1992) ni dans aucune des études semblables qu'ils n'ont pas citées car elles sont trop nombreuses, on ne trouve de résultats montrant que par rapport à la situation contrôle, pour une puissance donnée, le VO_2 est plus bas lorsque l'apport d' O_2 au muscle est diminué et inversement. Pour une même puissance de travail, passé le

délai nécessaire à l'ajustement du VO_2 à la puissance (qui prend 2 à 3 min voire un peu plus lorsque l'apport en O_2 est diminué : ce point est important comme on le voit ci-dessous), le VO_2 est strictement identique quel que soit l'apport en O_2 au muscle.

Wasserman et Koike (1992) savent que pour confirmer le bien fondé de l'hypothèse du seuil anaérobie, il faut montrer que la réduction de l'apport d' O_2 au muscle se traduit par une réduction du VO_2 et donc de la production d'énergie aérobie. Ils présentent donc les résultats d'une de leurs études qui, selon eux, montrent cela (Koike, Weiler-Ravell, McKenzie, Zanconato, & Wasserman, 1990). Dans cette étude la réponse à l'exercice est mesurée en situation contrôlée et lorsque l'hémoglobine est partiellement intoxiquée par inhalation de petites quantités de monoxyde de carbone ($\sim 20\%$ de l'hémoglobine sous forme de Hb-CO). La relation entre la puissance de travail et le VO_2 est identique avant le seuil anaérobie dans les deux situations. Au-delà du seuil anaérobie, le VO_2 est plus bas lorsque l'hémoglobine est partiellement intoxiquée. Pour les auteurs, ceci prouve qu'au-delà du seuil anaérobie une partie de l'énergie est fournie par le métabolisme anaérobie.

Le problème est que cette démonstration a été faite dans un exercice en rampe dans lequel la puissance a été augmentée de 40 W toutes les minutes. Or, dans une autre étude effectuée dans les mêmes conditions expérimentales, les mêmes auteurs montrent que l'intoxication de l'hémoglobine au CO retarde l'ajustement de la VO_2 lors d'une augmentation de la puissance du travail mais *sans modifier la valeur atteinte en état stable*, soit à puissance basse, après 2 et 3 min dans les deux situations expérimentales, et à puissance élevée, après ~ 3 min en situation contrôlée et après ~ 6 min lorsque l'hémoglobine est partiellement intoxiquée au CO (Koike, Wasserman, Beaver, Weiler-Ravell, McKenzie, & Zanconato, 1990). Ainsi, si l'exercice est assez long, par rapport à la situation contrôlée, pour une puissance donnée, il n'y a pas de différence de VO_2 lorsque l'hémoglobine est intoxiquée au CO. Le VO_2 plus bas au-delà du seuil anaérobie lorsque l'hémoglobine est intoxiquée au CO, qui est soulignée par Wasserman et Koike (1992) est un artéfact de l'exercice en rampe.

3.3 Contrôle de la respiration mitochondriale et lactatémie

Pour comprendre pourquoi dans les exercices prolongés la lactatémie est plus élevée qu'au repos mais reste stable ou dérive lentement vers le haut ou le bas, alors que toute l'énergie est fournie de façon aérobie, il faut rappeler comment la respiration mitochondriale est contrôlée.

La cellule et la mitochondrie ont développé un système de communication qui permet à la mitochondrie de « savoir » quand elle doit respirer davantage c'est à dire consommer plus d' O_2 et de substrats et fournir plus

d'ATP à la cellule. Ce mécanisme repose sur la variation du potentiel phosphate du cytosol (qui est le rapport $[\text{ATP}]/([\text{ADP}] \times [\text{Pi}])$ ou, de façon plus simple, de la concentration d'ADP du cytosol ($[\text{ADP}]_c$), et sur un mécanisme de navette de l'ATP et de l'ADP entre le cytosol et la mitochondrie par l'intermédiaire d'un antiport ATP-ADP (l'adénine nucléotide transférase ou ANT, placé dans la membrane interne de la mitochondrie). Le rôle joué par l'ADP dans le contrôle de la respiration mitochondriale est connu depuis les travaux de Chance dans les années cinquante (Chance & Williams, 1955). Les mécanismes moléculaires de la navette ATP-ADP à travers la membrane mitochondriale impliquent la créatine kinase mitochondriale et d'autres structures tel le canal ionique voltage-dépendant (VDAC). Leurs détails sont imparfaitement connus et sont encore l'objet de travaux, notamment en relation avec l'exercice (voir l'article récent de Perry, *et al.* 2012) mais leur rôle est clair : ils permettent à l'ADP d'entrer dans la mitochondrie pour stimuler la respiration mitochondriale, et ils permettent à l'ATP d'en sortir pour aller dans le cytosol soutenir les fonctions énergie-dépendantes.

Lorsque les besoins en ATP de la cellule augmentent, l'ATP est consommé et la $[\text{ADP}]_c$ augmente. Cette hausse a deux conséquences. Premièrement ceci favorise le fonctionnement de la navette ADP-ATP et stimule la respiration mitochondriale, donc fournit l'ATP dont la cellule a besoin. Simultanément, la deuxième conséquence de la hausse de la $[\text{ADP}]_c$ est de stimuler la glycogénolyse et la glycolyse. Le rôle joué par le potentiel phosphate et la $[\text{ADP}]_c$, directement ou par l'intermédiaire de l'AMP, du Pi et de l'IMP, dans le contrôle allostérique des enzymes de la glycogénolyse et de la glycolyse sont des données de manuel : voir par exemple Connett et Sahlin (1996) ou Poortmans (2009), p. 154 et suivantes. La glycolyse est donc rapidement stimulée et fournit du pyruvate qui est utilisé de façon aérobie par la mitochondrie ou est réduit en lactate, et cela en proportions variables selon la puissance de l'exercice et donc la stimulation de la glycolyse, et selon la disponibilité de l' O_2 .

Ce mécanisme explique qu'il n'est pas possible de stimuler la respiration mitochondriale sans augmenter la production de pyruvate. Ces deux voies métaboliques sont nécessairement activées en même temps et c'est un avantage pour la fibre musculaire puisque la mitochondrie a besoin de pyruvate pour augmenter sa consommation d' O_2 et sa production d'ATP. La quantité de pyruvate formée excède même toujours un peu la quantité qui peut être oxydée ce qui augmente aussi la quantité de lactate formée. En effet, par l'intermédiaire de la lactate déhydrogénase, la concentration de lactate est en équilibre avec la concentration de pyruvate, le rapport $[\text{LA}]/[\text{PY}]$ augmentant avec le potentiel redox du cytosol. Le lactate et le pyruvate sont en effet un couple redox dont la forme réduite ($[\text{LA}]/[\text{PY}]$ élevé) augmente quand le potentiel de réduction, c'est à dire la disponibilité des électrons est grande, et inversement. Or plus la glycolyse est activée, plus la disponibilité des électrons augmente,

et plus le rapport $[LA]/[PY]$ augmente également. Ainsi, la respiration mitochondriale ne peut pas être activée sans que n'augmente la concentration de pyruvate du cytosol et sans que ne croisse plus encore la concentration de lactate.

3.4 Signification de la lactatémie à l'exercice prolongé

L'augmentation de la concentration de lactate dans le cytosol se traduit par une augmentation de la lactatémie qui ne signifie pas que la fibre musculaire est en condition anaérobie. Elle est simplement le marqueur de l'augmentation de la $[ADP]_c$ qui est le signal d'erreur entre les besoins en ATP et sa production, lequel est nécessaire pour stimuler la respiration mitochondriale. Lorsque la puissance du travail augmente, les besoins en ATP augmentent aussi et la production d'ATP mitochondriale s'y ajuste parce que l'augmentation de la $[ADP]_c$ est plus importante. Comme la lactatémie suit l'augmentation de la $[ADP]_c$, plus la puissance du travail augmente, plus elle augmente aussi.

Le dernier argument de Wasserman et Koike (1992) à l'appui de la théorie du seuil anaérobie est que « la lactatémie augmente avec le rapport $[LA]/[PY]$ de la cellule » ; ce qui est tout à fait exact. Wasserman et Koike indiquent que cette augmentation reflète une diminution du potentiel redox. Ce n'est pas une erreur ni une coquille. Le potentiel redox ou potentiel d'oxydo-réduction peut être vu soit comme un potentiel de réduction qui augmente quand le rapport $[LA]/[PY]$ s'élève, soit comme un potentiel d'oxydation qui diminue quand ce rapport s'élève. C'est la façon dont Wasserman et Koike le considèrent. Toutefois, contrairement à leur interprétation, ceci n'indique pas que la fibre musculaire est en condition anaérobie, mais indique simplement que le potentiel de réduction a augmenté parce que la glycolyse a été stimulée par la hausse de la $[ADP]_c$.

3.5 Lactate et apport d'O₂ au muscle

La théorie du seuil anaérobie explique mal pourquoi au cours de l'exercice prolongé la lactatémie s'élève au-dessus des valeurs de repos à un niveau qui augmente avec la puissance de l'exercice et se stabilise ou dérive lentement vers le haut ou le bas jusqu'à la fin de l'exercice. Elle explique encore moins bien pourquoi, pour une puissance donnée, la lactatémie est plus élevée quand l'apport d'O₂ au muscle qui travaille est diminué, et inversement, alors que le VO₂ et donc la production d'énergie aérobie ne sont pas modifiées. Au contraire, l'hypothèse selon laquelle la lactatémie est le marqueur du signal d'erreur nécessaire pour faire respirer la mitochondrie explique très bien que lorsque l'apport d'O₂ au muscle est diminué, le signal d'erreur nécessaire pour faire respirer la mitochondrie, qui a des difficultés à assurer une production adéquate

d'ATP, est plus élevé qu'en situation contrôlée. La production d'énergie aérobie et le VO₂ sont maintenus aux niveaux observés en situation contrôlée grâce à une plus forte stimulation de la respiration mitochondriale qui se fait au prix d'une augmentation compensatoire de la $[ADP]_c$.

Des analogies simples peuvent être trouvées avec tous les phénomènes contrôlés par rétroaction négative, comme par exemple une voiture qui roule en mode de contrôle de vitesse automatique. Lorsque la voiture passe d'une route dont la pente est nulle à une côte, la vitesse (analogue au VO₂ et à la production d'énergie aérobie) demeure constante car le contrôleur de vitesse « appuie » un peu plus fort sur l'accélérateur (c'est la stimulation de la mitochondrie) parce qu'il a détecté une différence entre la vitesse réelle et demandée (c'est la hausse de la $[ADP]_c$ qui témoigne de la difficulté à produire l'ATP dont la cellule a besoin). On peut poursuivre cette analogie en comparant une voiture puissante et bien réglée (un muscle entraîné qui a beaucoup de mitochondries et un réseau de canalisation de l'ADP et de l'ATP bien structuré (Ventura-Clapier, Kuznetsov, Veksler, Boehm, & Anfous, 1998) et une voiture de faible cylindrée ou mal réglée (un muscle désentraîné ayant peu de mitochondries et un réseau de canalisation de l'ADP-ATP mal structuré). Lorsqu'elle s'engage dans une côte, le contrôleur de vitesse de la voiture puissante et bien réglée perçoit le signal d'erreur du ralentissement et le corrige d'une chiquenaude sur l'accélérateur, alors que celui de la voiture de faible cylindrée et mal réglée doit beaucoup plus appuyer sur l'accélérateur pour maintenir la vitesse désirée.

De la même façon, pour une puissance donnée le signal d'erreur pour faire respirer la mitochondrie au niveau nécessaire est moindre chez un sujet entraîné que chez un sujet sédentaire, et par voie de conséquence sa lactatémie est aussi plus basse. Ses mitochondries sont plus nombreuses et plus sensibles à l'ADP : une moins grande perturbation de l'homéostasie est nécessaire pour les faire respirer. C'est la raison pour laquelle dans ce type d'exercice pour une puissance donnée une basse lactatémie est un signe de bonne adaptation et est associée à une meilleure performance. On traduit ceci en disant que plus le seuil lactate (*lactate threshold*) est bas, meilleure est l'endurance (Faude, Kindermann, & Meyer, 2009). C'est une observation exacte autant que l'on s'entende sur le niveau du seuil lactate qui peut être défini de dizaines de façon. De plus, cette terminologie renvoie implicitement ou explicitement à la théorie du seuil anaérobie et n'explique rien.

3.6 Exemple de l'hyperoxie

L'hypothèse qu'au cours de l'exercice prolongé la lactatémie reflète le signal d'erreur nécessaire pour faire respirer la mitochondrie peut être mise à l'épreuve de l'expérimentation en observant simultanément le VO₂, la lactatémie et la $[ADP]_c$ du muscle qui travaille, lorsque l'apport d'O₂ au muscle ou sa capacité à l'utiliser sont

modifiées. Si l'hypothèse est acceptable, la lactatémie doit suivre la [ADP]c.

À titre d'illustration on présentera ici le résultat d'une étude dans laquelle l'apport d'O₂ au muscle qui travaille a été modifié par l'inhalation d'un gaz riche en O₂ (situation d'hyperoxie). Dans cette étude de Stellingwerff, Leblanc, Hollidge, Heigenhauser, and Spriet (2006), les sujets ont travaillé pendant 40 min à environ 70 % du VO₂max en inspirant un gaz contenant 21 % (normoxie) ou 60 % d'O₂. La PO₂ artérielle est évidemment plus élevée en hyperoxie (~300 contre ~100 mmHg en normoxie) mais le VO₂ mesuré directement au niveau du membre inférieur qui travaille est identique dans les deux situations (~1,34 et 1,28 L/min en normoxie et en hyperoxie). La lactatémie qui est identique au repos (un peu inférieure à 1 mmol/L) est stable de la 3^e à la 40^e minute de l'exercice dans les deux situations, témoignant de ce qu'en normoxie et en hyperoxie, l'exercice est effectué entièrement de façon aérobie : tous les électrons sont finalement acceptés par l'O₂. Toutefois, bien que le VO₂ soit identique dans les deux situations, la lactatémie est plus basse en hyperoxie (~4 mmol/L) qu'en normoxie (~5 mmol/L). Ceci reflète une concentration de lactate et un rapport [LA]/[PY] plus bas dans le muscle qui travaille en hyperoxie qu'en normoxie (lactate : 11,2 contre 16,3 mmol/L ; [LA]/[PY] : 119 contre 134), qui sont eux-mêmes associés à une augmentation plus faible de la [ADP]c : au repos elle est identique dans les deux situations (~110 µmol/L) mais elle est plus basse en hyperoxie qu'en normoxie (~390 contre 500 µmol/L).

Les données de cette étude montrent qu'en hyperoxie la stimulation de la glycogénolyse est diminuée de 16 %, celle de la glycolyse, et donc la production de pyruvate, de 15 %, et celle de lactate de 56 %, par suite de la moindre augmentation de la [ADP]c nécessaire pour ajuster la respiration mitochondriale aux besoins (baisse de 22 %). La réduction de l'efflux de lactate du muscle qui travaille et qui détermine l'augmentation de la lactatémie est du même ordre de grandeur que la réduction de sa production.

Dans un article de revue sur le métabolisme du lactate à l'exercice Gladden (2004) résume les relations entre la lactatémie et la modification du signal d'erreur qui contrôle la respiration mitochondriale et le VO₂, quand l'apport en O₂ au muscle diminue ou augmente. Ce qu'il faut retenir, c'est que le VO₂ n'est pas *limité* par l'apport en O₂ (en autant qu'il soit suffisant, le VO₂ est identique à celui observé en situation contrôle). Par contre il est *dépendant* du niveau de l'apport d'O₂ dans la mesure où sa régulation nécessite plus ou moins de modifications du signal d'erreur que dans la situation contrôle, selon que l'apport d'O₂ est diminué ou augmenté. C'est certainement une explication un peu plus compliquée que celle basée sur la théorie un peu simpliste du seuil anaérobie qui se résume à la proposition : anaérobie = lactate ; donc lactate = anaérobie. Par contre, elle présente l'avantage d'être mieux en accord avec ce que l'on connaît

du métabolisme énergétique aérobie et de son contrôle, et des interactions entre la glycolyse et la respiration mitochondriale.

Bibliographie

- Astrand, P.-O., Rodahl, K., Dahl, H.A., & Stromme, S.B. (2003). *Textbook of work physiology. Physiological bases of exercise* (4 th ed.). Champaign, IL: Human Kinetics.
- Brooks, G.A. (1985). Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research. *Medecine and Science in Sports and Exercise*, 17(1), 22–34.
- Brooks, G.A. (1986). The lactate shuttle during exercise and recovery. *Medecine and Science in Sports and Exercise*, 18(3), 360–368.
- Chance, B., & Williams, G.R. (1955). Respiratory enzymes in oxidative phosphorylation. III. The steady state. *Journal of Biological Chemistry*, 217(1), 409–427.
- Connett, R.J., & Sahlin, K. (1996). Control of glycolysis and glycogen metabolism. In L.B. Rowell & J.T. Shepherd (Eds.), *Handbook of physiology, Section 12: Exercise: Regulation and integrations of multiple systems*. New York: Oxford University Press.
- Di Prampero, P.E., & Ferretti, G. (1999). The energetics of anaerobic muscle metabolism: a reappraisal of older and recent concepts. *Respiration Physiology*, 118(2-3), 103–115.
- Faude, O., Kindermann, W., & Meyer, T. (2009). Lactate threshold concepts: how valid are they? *Sports Medicine*, 39(6), 469–490.
- Feder, M.E., & Arnold, S.J. (1982). Anaerobic metabolism and behaviour during predatory encounters between snakes and salamanders. *Oecologia (Berl)*, 53, 93–97.
- Freund, H., & Zouloumian, P. (1981). Lactate after exercise in man: IV. Physiological observations and model predictions. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 46(2), 161–176.
- Gastin, P.B. (2001). Energy system interaction and relative contribution during maximal exercise. *Sports Medicine*, 31(10), 725–741.
- Gladden, L.B. (2004). Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *Journal of Physiology*, 558(Pt 1), 5–30.
- Hanon, C., Lepretre, P.M., Bishop, D., & Thomas, C. (2010). Oxygen uptake and blood metabolic responses to a 400-m run. *European Journal of Applied Physiology*, 109(2), 233–240.
- Hanon, C., Rabate, M., & Thomas, C. (2011). Effect of expertise on postmaximal long sprint blood metabolite responses. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 25(9), 2503–2509.
- Hawley, J.A., Bosch, A.N., Weltan, S.M., Dennis, S.C., & Noakes, T.D. (1994). Glucose kinetics during prolonged exercise in euglycaemic and hyperglycaemic subjects. *Pflugers Archiv*, 426(5), 378–386.

- Hermansen, L. (1969). Anaerobic energy release. *Medicine and Science in Sports*, 1, 32–38.
- Hermansen, L., & Stensvold, I. (1972). Production and removal of lactate during exercise in man. *Acta Physiologica Scandinavica*, 86(2), 191–201.
- Hermansen, L., & Vaage, O. (1977). Lactate disappearance and glycogen synthesis in human muscle after maximal exercise. *American Journal of Physiology*, 233(5), E422–429.
- Hirvonen, J., Nummela, A., Rusko, H., Rehunen, S., & Harkonen, M. (1992). Fatigue and changes of ATP, creatine phosphate, and lactate during the 400-m sprint. *Canadian Journal of Sport Sciences*, 17(2), 141–144.
- Hochachka, P.W., & Mommsen, T.P. (1983). Protons and anaerobiosis. *Science*, 219(4591), 1391–1397.
- Jones, N.L. (1980). Hydrogen ion balance during exercise. *Clinical Science (Lond)*, 59(2), 85–91.
- Kenefick, R.W., Mattern, C.O., Mahood, N.V., & Quinn, T.J. (2002). Physiological variables at lactate threshold under-represent cycling time-trial intensity. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 42(4), 396–402.
- Kinderman, W., & Keul, J. (1977). Lactate acidosis with different forms of sports activities. *Canadian Journal of Applied Sport Science*, 2, 177–182.
- Koike, A., Wasserman, K., Beaver, W.L., Weiler-Ravell, D., McKenzie, D.K., & Zanconato, S. (1990). Evidence supporting the existence of an exercise anaerobic threshold. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 277, 835–846.
- Koike, A., Weiler-Ravell, D., McKenzie, D.K., Zanconato, S., & Wasserman, K. (1990). Evidence that the metabolic acidosis threshold is the anaerobic threshold. *Journal of Applied Physiology*, 68(6), 2521–2526.
- Lacour, J.R., Bouvat, E., & Barthelemy, J.C. (1990). Post-competition blood lactate concentrations as indicators of anaerobic energy expenditure during 400-m and 800-m races. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 61(3-4), 172–176.
- Lacour, J.R., Padilla-Magunacelaya, S., Chatard, J.C., Arsac, L., & Barthelemy, J.C. (1991). Assessment of running velocity at maximal oxygen uptake. *European Journal Applied Physiology Occupational Physiology*, 62(2), 77–82.
- Lehninger, A.L. (1981). *Biochimie*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences.
- Lindinger, M.I. (1995). Origins of $[H^+]$ changes in exercising skeletal muscle. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 20(3), 357–368.
- Margaria, R., Cerretelli, P., di Prampero, P.E., Massari, C., & Torelli, G. (1963). Kinetics and mechanism of oxygen debt contraction in man. *Journal of Applied Physiology*, 18, 371–377.
- Margaria, R., & Edwards, H.T. (1934). The sources of energy in muscular work performed in anaerobic condition. *American Journal of Physiology*, 107, 341–348.
- Medbo, J.I., Jebens, E., Noddeland, H., Hanem, S., & Toska, K. (2006). Lactate elimination and glycogen resynthesis after intense bicycling. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 66(3), 211–226.
- Nielsen, H.B. (1999). pH after competitive rowing: the lower physiological range? *Acta Physiologica Scandinavica*, 165(1), 113–114.
- Nielsen, H.B., Bredmose, P.P., Stromstad, M., Volianitis, S., Quistorff, B., & Secher, N.H. (2002). Bicarbonate attenuates arterial desaturation during maximal exercise in humans. *Journal of Applied Physiology*, 93(2), 724–731.
- O'Brien, M.J., Viguie, C.A., Mazzeo, R.S., & Brooks, G.A. (1993). Carbohydrate dependence during marathon running. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 25(9), 1009–1017.
- Osnes, J.B., & Hermansen, L. (1972). Acid-base balance after maximal exercise of short duration. *Journal of Applied Physiology*, 32(1), 59–63.
- Peronnet, F., & Aguilaniu, B. (2006). Lactic acid buffering, nonmetabolic CO₂ and exercise hyperventilation: a critical reappraisal. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 150(1), 4–18.
- Peronnet, F., & Thibault, G. (1989). Mathematical analysis of running performance and world running records. *Journal of Applied Physiology*, 67(1), 453–465.
- Perry, C.G., Kane, D.A., Herbst, E.A., Mukai, K., Lark, D.S., Wright, D. C., Heigenhauser, G.J., Neuffer, P.D., Spriet, L.L., & Holloway, G.P. (2012). Mitochondrial creatine kinase activity and phosphate shuttling are acutely regulated by exercise in human skeletal muscle. *Journal of Physiology*, 590(21), 5475–5486.
- Poortmans, J.R. (2009). *Biochimie des activités physiques et sportives*. Bruxelles : Éditions de Boeck Université.
- Quinlivan, R., Buckley, J., James, M., Twist, A., Ball, S., Duno, M., Vissing, J., Bruno, C., Cassandrini, D., Roberts, M., Winer, J., Rose, M., & Sewry, C. (2010). McArdle disease: a clinical review. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 81(11), 1182–1188.
- Robergs, R.A., Ghiasvand, F., & Parker, D. (2004). Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 287(3), R502–516.
- Stellingwerff, T., Leblanc, P.J., Hollidge, M.G., Heigenhauser, G.J., & Spriet, L.L. (2006). Hyperoxia decreases muscle glycogenolysis, lactate production, and lactate efflux during steady-state exercise. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 290(6), E1180–1190.
- Thomas, C., Bishop, D.J., Lambert, K., Mercier, J., & Brooks, G.A. (2012). Effects of acute and chronic exercise on sarcolemmal MCT1 and MCT4 contents in human skeletal muscles: current status. *American Journal of Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 302(1), R1–14.
- Van Hall, G. (2010). Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise. *Acta Physiol (Oxf)*, 199(4), 499–508.

- Van Hall, G., Jensen-Urstad, M., Rosdahl, H., Holmberg, H.C., Saltin, B., & Calbet, J.A. (2003). Leg and arm lactate and substrate kinetics during exercise. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, *284*(1), E193–205.
- Ventura-Clapier, R., Kuznetsov, A., Veksler, V., Boehm, E., & Anflous, K. (1998). Functional coupling of creatine kinases in muscles: species and tissue specificity. *Molecular Cell Biochemistry*, *184*(1-2), 231–247.
- Wasserman, K., & Koike, A. (1992). Is the anaerobic threshold truly anaerobic? *Chest*, *101*(5 Suppl), 211S–218S.
- Wasserman, K., & McIlroy, M.B. (1964). Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *American Journal of Cardiology*, *14*, 844–852.