



Jours de fête

Sur le lactate, on a dit tout et son contraire. A présent, voici qu'on le rend responsable du sentiment de bien-être qui nous envahit après l'effort.

A l'attention de ceux qui n'auraient pas suivi les épisodes précédents, rappelons que le lactate est une substance naturellement présente dans le yaourt et dans les muscles des sportifs. Dans le premier cas, sa production résulte de l'activation de bactéries anaérobies capables de transformer les sucres du lait. Dans le second, il s'agit d'un processus analogue. Seulement celui-ci survient dès les premières secondes d'un sprint et dans le courant d'un effort relativement intense après que les filières habituelles d'oxydation des réserves énergétiques ont été débordées (lire encadré). Le lactate s'accumule alors dans les tissus, notamment au sein des muscles actifs et, pendant des années, on a

rendu cet engorgement responsable d'un tas de désagréments. On parlait du lactate comme d'un déchet métabolique. On lui attribuait la responsabilité des sensations musculaires de plus en plus douloureuses à mesure que l'on pousse l'effort vers son paroxysme. On le rendait responsable de la survenue de crampes et de courbatures. Bref, le lactate était unanimement réprouvé. Puis, comme dans l'histoire du vilain petit canard qui se transforme en cygne magnifique, il a changé de statut. Au début des années 90, une série d'expériences a démontré qu'en réalité, il n'était en rien coupable des maux dont on l'accusait. Au contraire! Sa production en cours d'effort permettait de maintenir la dépense énergétique à des niveaux très élevés. La formation



Millimole et maxitrip

Après ce premier grand écart dans l'appréciation de la molécule, on pouvait s'attendre à d'autres surprises. On ne fut pas déçu à la lecture récente d'un article qui lui était consacré dans la prestigieuse revue *Nature*. Cette fois, les auteurs se sont posé la question de sa présence et sa fonction dans le cerveau. Le lactate diffuse en effet dans presque tous les tissus de l'organisme. Y compris dans le tronc cérébral. Pourquoi? La question fit l'objet de recherches. Elles mirent en lumière le fait que les lactates servaient de source d'énergie comme ailleurs dans l'organisme. Mais ce n'est pas tout! Ils exerceraient aussi une influence spécifique sur le fonctionnement de certaines cellules du système nerveux, notamment les astrocytes. «*Astron*» signifie étoile en grec ancien. Ces grandes cellules gliales doivent effectivement leur nom à leur forme étoilée et aux longues ramifications qui les attachent les unes aux autres pour former de gigantesques réseaux. Pendant longtemps, on considérait d'ailleurs que ces astrocytes n'avaient d'autres fonctions que le soutien structural et trophique des cellules nerveuses. Ils constituaient une sorte de matrice sur laquelle les neurones proliféraient. A présent, on s'aperçoit qu'ils font bien plus que cela! Alexander Gourine et ses collaborateurs de l'Université de Londres ont montré en 2010 que les astrocytes pouvaient moduler la fonction respiratoire par l'intermédiaire d'une libération d'ATP elle-même dépendante de l'acidité du milieu. Plus récemment, il a été montré que les astrocytes pouvaient réguler l'activité de réseaux

neuronaux en contrôlant finement la concentration extracellulaire de potassium et de calcium. Et voilà qu'on leur découvre un nouveau rôle. Dans l'article de *Nature*, Feige Tang et ses collègues de l'Université de Bristol publient des résultats tout à fait étonnants qui montrent que les astrocytes que l'on croyait passifs produisent en réalité toutes sortes de substances, les gliotransmetteurs, comme le glutamate, la D-sérine, l'ATP (source d'énergie directement utilisable) ou encore du lactate. Ce dernier active alors certains neurones spécifiques dans une partie du tronc cérébral appelée *Locus caeruleus*, ce qui induit une libération de noradrénaline, précurseur de l'adrénaline. Pour comprendre les mécanismes mis en jeu, Feige Tang et ses

SUIVEZ L'INFLUX

Le neurone est une cellule nerveuse dont la particularité est d'être polarisée. Cela signifie qu'au repos, elle présente une répartition asymétrique de charges électriques de part et d'autre de sa membrane. On parle alors d'une différence de potentiel électrique appelé potentiel de repos entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Concrètement, lorsqu'on mesure le courant intracellulaire par rapport au milieu extracellulaire à l'aide d'électrodes, on observe un potentiel de repos d'environ -70mV. Quand le neurone reçoit un stimulus excitateur (un neurotransmetteur vient activer un récepteur membranaire par exemple), cela induit une dépolarisation. Le potentiel de membrane se rapproche de zéro. Si la stimulation est suffisante, le neurone produit un potentiel d'action. Cette onde électrique se propage jusqu'à l'extrémité de la cellule et provoque la libération d'un neurotransmetteur qui va à son tour activer une cellule voisine, c'est l'influx nerveux.

de lactate grâce à l'enzyme LDH permettait de reoxyder les NADH réduits par la glycolyse, formant ainsi le NAD⁺, coenzyme essentielle à la poursuite du fonctionnement de la glycolyse. Un méli-mélo spatiotemporel un brin compliqué mais retenons que la formation de lactate permet *in fine* de faire tourner la glycolyse! Après l'effort, sa libération dans le sang pouvait servir de carburant aux organes comme le cœur; il pouvait aussi être redistribué à d'autres muscles oxydatifs. Une autre possibilité était qu'il pouvait être reconverti de nouveau en pyruvate puis en glucose dans le foie. Il s'agit, en définitive, d'un composé assez génial qui participe à l'élargissement de notre formidable capacité d'adaptation à toutes les situations de vie.



Par le passé, les lactates ont été accusés de tous les maux. Notamment celui de provoquer les crampes comme celles qui paralysèrent la Chinoise Peng Shuai en demi-finale du dernier US Open.

collaborateurs eurent recours à une méthode très élégante dans sa simplicité. A partir de coupes cérébrales, les astrocytes étaient activés grâce à un faisceau lumineux provoquant ainsi une libération de lactate. Simultanément, deux paramètres étaient enregistrés. L'activité des neurones voisins était mesurée par technique électrophysiologique consistant en la quantification des potentiels d'actions à l'aide de petites électrodes apposées à la surface de ces neurones. De plus, on relevait les taux de noradrénaline. Ces auteurs ont constaté que l'action du lactate était aussi puissante que celle obtenue avec des neurotransmetteurs du style glutamate, principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux, rien que ça! Pour s'assurer que cette



Jessica Hardy (US) et Dominik Meichtry (CH): des amours lactiques!

Les lactates me montent à la tête

Première question: le lactate musculaire produit à l'exercice, peut-il réellement atteindre le cerveau et exercer son influence sur les neurones du *Locus caeruleus*? La réponse est clairement oui. Le lactate n'éprouve aucun problème pour traverser la

membrane des fibres musculaires avec l'aide d'un transporteur spécifique et passer dans le sang. Ensuite, il migre facilement dans le cerveau à la manière de ce personnage nommé Dutilleul qui possédait le don singulier de passe-muraille dans une nouvelle

de Marcel Aymé. Pour passer la barrière hémato-encéphalique entre le sang et le cerveau, il bénéficie une nouvelle fois de l'aide d'un transporteur spécifique et ce dernier est appelé Mono Carboxylate Transporteur 1 (MCT1) comme le révèle William M. Pardridge de l'Université de Los Angeles dans un article publié en 2007. Il diffuse alors dans le cerveau et atteint les noyaux sous-corticaux. Pour quel résultat? Pour le savoir, il faut évidemment faire la lumière sur l'activité du *Locus caeruleus* qui se présente sous la forme d'un petit amas cellulaire de couleur bleuâtre situé sous le cortex cérébral. Ce *Locus caeruleus* produit des neurotransmetteurs (noradrénaline et acétylcholine) qui régulent un tas de fonctions essentielles comme l'alternance veille/sommeil, la vigilance, la respiration ou la réponse à divers stress. Les neurones qui le constituent établissent aussi de nombreuses connections avec le cortex préfrontal, véritable centre des émotions du cerveau. C'est pourquoi, dans le cas de dépressions, de crises de panique ou d'anxiété, des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline sont prescrits, élevant ainsi la concentration de cette dernière au sein de

PETIT COURS DE GLYCOLYSE ACCÉLÉRÉ

L'organisme possède un besoin permanent en énergie pour pouvoir subvenir à ses besoins. Au repos, notre cerveau est l'organe le plus gourmand. Il consomme à lui seul près de la moitié de l'énergie du métabolisme de base! L'énergie directement utilisable par les cellules est appelée ATP (adénosine tri-phosphate), petite molécule, qui après clivage par les ATPases (classe d'enzymes) dans les cellules, se transforme en ADP (adénosine bi-phosphate) en libérant un phosphate inorganique. Cette réaction génère également une précieuse quantité d'énergie chimique. Cependant, il est difficile d'en acheter au marché du coin. Notre corps doit produire son ATP lui-même et c'est ici que tout commence. L'ATP que nous consommons en permanence provient en partie du métabolisme du glucose, lui-même dérivé de notre alimentation, ou qui provient de nos stocks de glycogène. Le glucose est assimilé par nos cellules puis subit toute une série de transformations contrôlées par un système enzymatique élaboré. L'ensemble de cette réaction, qui débute avec le glucose et qui se termine avec une production de lactate est appelé glycolyse anaérobie. Elle ne nécessite pas de consommation d'oxygène. Cette voie métabolique, composée de 10 étapes, aboutit, pour une molécule de glucose, à la production de 2 ATP et deux molécules de pyruvate. Celles-ci auront alors deux destins possibles. Soit le pyruvate sera récupéré par la mitochondrie, véritable usine à énergie de nos cellules, ce qui produira de nombreuses molécules d'ATP par l'intermédiaire du cycle de Krebs et de la chaîne de transport des électrons. Soit ce pyruvate sera converti en lactate, produisant ainsi beaucoup moins d'ATP que lors du métabolisme oxydatif. Le lactate ainsi produit possède lui aussi plusieurs destinées. Il servira directement de substrat énergétique au sein de la même cellule, ou bien sera libéré dans le sang pour être consommé par d'autres muscles y compris par le muscle cardiaque qui en raffole. Enfin, il peut être capturé par le foie où il est reconverti en pyruvate puis en glucose grâce au cycle de Cori avant d'être stocké au sein des cellules hépatiques sous forme de glycogène.

activation résultait bel et bien de la libération du lactate, ces chercheurs en ont aussi injecté directement dans le *Locus caeruleus*. Une concentration de 0,2 millimole/litre de lactate était suffisante pour provoquer une réponse significative. Au-delà de 6 millimoles, la réponse était maximale. Quand on songe que la concentration de lactate sanguin est comprise entre 0,5 et 1,5 millimole au repos et qu'elle peut s'élever jusqu'à 25 millimoles à l'issue d'un 400 mètres, on se dit qu'il doit forcément exister un dialogue entre nos muscles et nos neurones!



Un déchet passe-muraille



Ana Ivanovic, ivre de dopamine

ce noyau, ce qui permet le retour à plus de sérénité. Le *Locus caeruleus* communique aussi avec l'aire tegmentale ventrale, petite zone du tronc cérébral, composée principalement de neurones à dopamine impliqués dans le circuit de la récompense et du plaisir. C'est là que s'initie la fameuse sensation de bien-être qui nous envahit quand, par exemple, nous mangeons une barre de chocolat ou quand nous faisons l'objet d'éloges publics ou parfois dans des situations de vie plus intimes avec d'autre(s) adulte(s) consentant(s). L'activité physique aussi est bien connue pour augmenter la sécrétion de dopamine dans le cerveau et produire cette douce euphorie. Donc si le lactate stimule les astrocytes qui élèvent alors leur production de noradrénaline laquelle, à son tour, tire la dopamine vers le haut dans l'aire tegmentale ventrale et que tout cela aboutit aux sensations agréables, si réellement tout se passe comme on l'a décrit, alors il devrait être possible d'établir un lien direct entre les extrêmes, à savoir le lactate et le bonheur.

La vie en rose

Tout le monde sait que le sport est bon pour la santé corporelle car pratiqué régulièrement, il entretient le système cardiovasculaire, retarde l'ostéoporose, favorise le développement musculaire, limite le développement des cellules graisseuses, réduit l'insulino-résistance et le stress oxydant, permet le maintien des télomères, extrémités chromosomiques qui protègent l'ADN, etc. A présent, on peut lui adjoindre une nouvelle vertu. Le sport agirait aussi sur le cerveau notamment par le biais du lactate musculaire. Son effet sur la santé mentale pourrait être notable. Le lactate nous fait voir la vie en rose en agissant sur le cortex préfrontal, nous rendant ainsi moins sensibles aux stress innombrables de l'existence et aux phases de dépression potentiellement associées. Son action provoque une libération accrue de dopamine, véritable molécule de plaisir. Revers de la médaille, à hautes doses, l'activité physique provoque une libération de dopamine suffisante pour



Serena Williams au service!

instaurer une dépendance. Que les marathoniens, cyclistes et autres adeptes de l'ultra-endurance lèvent la main et tentent de dire le contraire! L'impact cérébral et psychologique de l'exercice serait donc sous la dépendance de nos muscles? Le lactate, le vilain garçon à qui on a attribué pendant longtemps tous les maux de la terre, la fatigue, les douleurs post-exercice et j'en passe, serait en réalité à l'origine de notre bien-être! Voici un intéressant renversement de situation que la science en marche devrait pouvoir nous confirmer prochainement.

Antoni Philippe, Robin Candau
(Université de Montpellier)

et **Anthony MJ Sanchez**

(Cité de l'excellence sportive de Font-Romeu).

Références

1. Gourine AV et al., *Astrocytes Control Breathing Through pH-dependent Release of ATP* (Neuron 2009)
2. Wang F et al., *Astrocytes modulate neural network activity by Ca²⁺-dependent uptake of extracellular K⁺*. (Nature 2010)
3. Tang F et al., *Lactate-mediated gli-neuronal signalling in the mammalian brain*. (Nature 2014)
4. Pardridge WM, *Blood-brain barrier delivery*. Vol 12, Issues 1-2, Jan 2007, pp 54-61 (*Drug Discovery Today* 2007)