

10

Fonction musculaire

Le muscle squelettique est le seul organe qui assure le travail biomécanique de la locomotion, il est capable de transformer l'énergie biochimique contenue dans les substrats énergétiques en énergie mécanique. Sa structure et ses capacités fonctionnelles sont adaptées aux différents types de contraintes qui lui sont imposées, cette adaptation est spécifique des différentes espèces animales, mais elle peut aussi se traduire avec des différences au sein d'une même espèce en fonction du travail physique. Chez l'homme, le niveau d'activité physique influence le volume de la masse musculaire totale, les propriétés métaboliques et contractiles des muscles et leurs évolutions en fonction des différentes étapes de la vie. Le maintien d'une fonction musculaire normale est indispensable à la vie de relation et à l'autonomie fonctionnelle. Le muscle est la plaque tournante du métabolisme énergétique, son volume et son activité conditionnent la prévention des maladies métaboliques. La contrainte métabolique joue un rôle majeur dans l'utilisation du glucose. En effet, le muscle représente le principal compartiment d'utilisation du glucose, en conséquence il est l'acteur déterminant de la régulation de l'homéostasie glucidique. Par ailleurs, le muscle est un tissu soumis à un processus de remaniement continu, parmi les acteurs de ce remaniement on peut citer la production de radicaux libres résultant de l'augmentation du métabolisme énergétique local.

Contraction musculaire

Elle est la base de l'activité physique, elle résulte de la transformation d'énergie chimique en énergie mécanique par glissement des filaments de protéines contractiles, l'actine et la myosine (Huxley, 1969). L'énergie chimique est fournie par l'hydrolyse d'adénosine triphosphate (ATP) sous l'influence de l'activité ATPasique de la tête de myosine. L'importance de cette activité enzymatique hydrolysante règle la vitesse de glissement des myofilaments entre eux. Ce processus contractile est principalement sous la dépendance de la commande nerveuse qui règle la motricité à l'échelon central de l'organisme. Cette commande nerveuse est le facteur d'excitation de la contractilité qui repose sur une transmission de l'information de la périphérie du muscle vers l'intérieur par le biais d'un couplage entre l'excitation et la contraction. Le cycle de contraction-relaxation de la fibre musculaire est directement lié à

la concentration du calcium ionisé intracytoplasmique. La montée du calcium produit une interaction entre les molécules d'actine et la tête de la myosine qui conditionne le glissement des filaments et assure ainsi le phénomène mécanique de la contraction musculaire. Le relâchement fait suite à la contraction : après avoir été mis en contact avec le site ATPasique de la tête de la molécule de myosine, l'ATP est hydrolysé et la liaison entre actine et myosine se trouve rompue. Ce temps correspond à la recaptation du calcium par le réticulum sarcoplasmique, ces différentes étapes consomment de l'énergie. La puissance, la résistance à la fatigue et la vitesse de contraction du muscle sont dépendantes de la nature des protéines contractiles et de l'équipement métabolique de chaque fibre musculaire. On distingue plusieurs types de fibres musculaires. Les unités motrices qui regroupent un ensemble de fibres musculaires peuvent être classées en différents types sur la base de leurs propriétés contractiles et métaboliques (Brooke et Kaiser, 1970). Les unités motrices de type lent (*slow*) sont caractérisées par la lenteur de leur vitesse de contraction, la faible valeur de leur puissance mécanique, et leur résistance à la fatigue. À l'opposé, les unités motrices de type rapide (*fast*) sont caractérisées par leur contraction rapide et une puissance élevée. Elles sont réparties en rapides-fatigables ou rapides-résistantes, en fonction de leur résistance à la fatigue. Il est maintenant établi qu'un certain nombre des propriétés contractiles, et en particulier la vitesse de contraction de l'unité motrice, sont étroitement dépendantes de la vitesse d'hydrolyse de l'ATP. Cette propriété est sous la dépendance d'un polymorphisme des protéines contractiles et essentiellement des chaînes lourdes de myosine. Chaque molécule de myosine est formée par l'association de 2 chaînes polypeptidiques lourdes (*Myosin Heavy Chains*, MHC) et de 4 chaînes polypeptidiques légères (*Myosin Light Chains*, MLC). L'isoforme de la chaîne lourde (qui possède l'activité ATPasique) détermine le type lent ou rapide de la fibre musculaire.

Les propriétés métaboliques dépendent de l'équipement enzymatique et de la densité mitochondriale. Les fibres lentes de type I (*slow twitch*) possèdent une forte densité mitochondriale et des enzymes orientant le métabolisme vers les voies oxydatives. Elles sont capables d'utiliser des substrats glucidiques ou lipidiques et sont aussi le siège de l'oxydation de certains acides aminés lors du travail musculaire. Les fibres de type rapides sont classées en deux sous-groupes qui diffèrent par leurs capacités métaboliques : les fibres rapides résistantes à la fatigue (*Fast Twitch Resistant* type IIA) sont capables d'assurer un métabolisme oxydatif important et les fibres rapides fatigables (*Fast Twitch Fatigables* type IIB) ont un métabolisme essentiellement anaérobie⁴⁶.

46. La voie anaérobie est la voie métabolique prépondérante lors de la réalisation d'exercices musculaires courts et intenses. Elle utilise soit la dégradation des réserves en phosphagènes musculaires (ATP+phosphocréatine, cette voie est limitée dans la durée à un débit maximal de production d'énergie de quelques dizaines de secondes), soit la métabolisation du glycogène musculaire dans la voie de la glycolyse jusqu'à la production de lactate (cette voie a une puissance maximale de débit d'énergie limitée à 2 ou 3 minutes).

Concepts récents des effets de l'entraînement physique sur les structures du muscle

Il a été bien démontré que les structures des muscles d'athlètes très entraînés diffèrent de celles de sujets sédentaires (Costill et coll., 1976). Les modifications de la typologie musculaire sous l'effet de l'entraînement résultent de trois facteurs principaux qui sont : le type de stimulation nerveuse, la nature des contraintes mécaniques liées à chaque type d'activité physique et la réponse hormonale à l'effort, la nutrition pouvant moduler l'expression de ces précédents facteurs. La nature de la commande nerveuse joue probablement le rôle principal, des expérimentations sur des modèles animaux ayant bien montré qu'il est possible de transformer la typologie d'un muscle en faisant varier la nature de la stimulation nerveuse (Hoyle, 1983). Lorsque l'on essaie de schématiser les effets de l'entraînement sur le muscle, on oppose la pratique des sports d'endurance à celle des sports de force et vitesse. Les athlètes endurants présentent une augmentation de la proportion de fibres lentes de type I dans les muscles locomoteurs associée à un réseau capillaire plus dense. Il existe aussi une augmentation de la densité mitochondriale corrélée avec une amélioration de la consommation maximale d'oxygène. Les athlètes entraînés dans des sports de force présentent une augmentation de la surface des fibres musculaires et pour certains types d'activités, une augmentation de la proportion de fibres de type rapides. Cependant, la discussion reste ouverte pour savoir dans quelles proportions ces modifications, observées chez des athlètes qui réussissent dans leur discipline, sont le résultat de l'entraînement ou bien reflètent leur patrimoine génétique. Cette question a fait l'objet d'études utilisant la méthode de comparaison des jumeaux monozygotes et dizygotes (Bouchard et coll., 1986 et 1992) et les résultats indiquent que 25 à 50 % de la variabilité de typologie musculaire sont liés à l'hérédité. Plus récemment, l'étude Heritage menée par l'équipe de Bouchard au Canada indique que le polymorphisme au niveau de l'expression de nombreux gènes aurait un rôle significatif sur l'adaptation métabolique du muscle à l'entraînement (Rivera et coll., 1999). Le développement musculaire en réponse à l'entraînement physique et la régénération musculaire après une lésion passe par le recrutement et la stimulation de cellules souches du muscle, les cellules satellites (Kadi et Thomell, 2000). Le muscle adulte contient une population de cellules ayant les caractéristiques de cellules souches et localisées à la périphérie des fibres musculaires d'où leur dénomination de cellules satellites. Ces cellules sont quiescentes dans un muscle qui n'est pas soumis à la contrainte. Lors de l'exposition du muscle à une contrainte mécanique ou métabolique, différents facteurs de croissance musculaire interviennent pour stimuler la prolifération des cellules souches. L'expansion des cellules satellites conduit d'une part à l'augmentation du volume des fibres musculaires existantes (hypertrophie) et d'autre part à l'augmentation du nombre de fibres musculaires (hyperplasie). Les cellules satellites sont les principaux acteurs de la régénération musculaire après une blessure (Hawke et Garry, 2001).

Afin de hiérarchiser ces différents facteurs de croissance musculaire, un modèle théorique a été récemment proposé par Toigo et Boutellier (2006). Les stimuli mécaniques et biochimiques agissent sur la membrane musculaire. Ils sont traduits en signaux intracellulaires qui modulent la transcription et la traduction des protéines contractiles et des protéines impliquées dans le métabolisme et dont l'intensité varie en fonction de l'âge, du sexe, de l'architecture musculaire préexistante et du statut métabolique. L'augmentation du volume musculaire en réponse aux différentes contraintes qui s'exercent sur le muscle est en partie due au recrutement et au développement des cellules satellites. Nous allons analyser les principaux facteurs de développement musculaire et leurs mécanismes.

Contraintes mécaniques

Elles correspondent à l'ensemble des contraintes imposées aux structures membranaires des cellules musculaires. Elles peuvent être passives en réponse à l'étirement du muscle ou actives liées au raccourcissement de la contraction. Les contraintes mécaniques sont prises en compte au niveau de la membrane des myocytes par un système de molécules d'adhésion, les intégrines. Ces protéines activent des facteurs de transduction les *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK). La voie de signalisation des MAPK met en jeu une cascade de phosphorylations qui stimulent des facteurs régulant l'expression du génome musculaire (cJUN, HSP70). D'autres capteurs de tension sont situés à l'intérieur de la cellule musculaire comme la Titine (Toigo et Boutellier, 2006). La Titine, protéine géante du sarcomère associée aux protéines contractiles, sert d'intégrateur des variations de longueur du muscle. L'efficacité de ce système est mise en évidence par le fait que la simple tension passive prolongée d'un muscle permet de maintenir une partie de la masse musculaire. Sur un plan pratique, la connaissance des facteurs liés aux contraintes mécaniques permet d'adapter la prescription d'une activité physique dont le but est de favoriser le développement musculaire. Afin d'optimiser le développement musculaire, il faut proposer des activités qui imposent un niveau de contraintes mécaniques suffisant et acceptable par le sujet. Ce principe trouve son application dans des méthodes d'entraînement ou de rééducation qui utilisent le travail musculaire excentrique. Ce travail consiste à soumettre le muscle à un étirement par rapport à ses points d'insertion lors d'une contraction musculaire visant à freiner l'allongement. Ce type de contrainte est obtenu lors de la réception d'un saut en contrebas. Récemment, des machines d'entraînement et de rééducation ont été développées pour obtenir ce type de travail musculaire. Dans le cadre de la prévention de la perte de fonction musculaire liée au processus physiologique du vieillissement, on peut proposer des plans d'entraînement en musculation qui imposent des contraintes mécaniques relativement élevées au regard des possibilités du sujet et intermittentes.

Facteurs métaboliques

Le débit d'énergie de la contraction musculaire aboutit à une diminution de la charge énergétique intramusculaire. Il en résulte une augmentation du rapport AMP/ATP. L'activation d'un système enzymatique, l'AMP kinase (AMPK), est considérée comme le capteur du statut énergétique de la cellule. Ce système agit sur les synthèses protéiques musculaires. La voie de l'AMPK stimule l'expression de gènes spécifiques de l'adaptation musculaire à une augmentation de la dépense énergétique, il s'agit principalement des gènes qui codent pour les protéines mitochondriales (Bergeron et coll., 2001). Un travail récent montre que pendant la phase d'exercice musculaire l'augmentation de l'activité de l'AMPK inhibe les synthèses de protéines en réduisant l'activité de mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*), un régulateur de l'initiation de la traduction (Dreyer et coll., 2006). Ce système est présenté comme le capteur du niveau énergétique du muscle qui intégrerait le statut métabolique via l'activité de l'AMPK et le statut nutritionnel par le biais de la disponibilité en acides aminés musculaires (Deldicque et coll., 2005). À l'opposé, pendant la phase de récupération il se produit un rebond d'activité de ce système. Cette action biphasique explique le fait que l'accroissement des synthèses protéiques musculaires se produise pendant la phase de récupération et semble reliée à la récupération de la charge énergétique. L'autre facteur métabolique qui agit sur le développement musculaire est influencé par le niveau de l'oxygénation musculaire : il s'agit de l'*Hypoxic Inductible Factor* (HIF). Les techniques de spectroscopie par résonance magnétique ont mis en évidence une baisse de la tension d'oxygène locale lors du début de la contraction musculaire. Cette hypoxie locale stimulerait la production du facteur HIF, favorisant la biogenèse des mitochondries (Semenza, 1999). De plus, l'hypoxie tissulaire locale stimule un facteur de développement du réseau capillaire le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), l'augmentation de l'activité du VEGF est sous le contrôle de HIF (Richardson et coll., 1999).

La connaissance du rôle de ces facteurs métaboliques montre que l'adaptation du muscle à l'entraînement physique est obtenue au prix d'une contrainte métabolique importante. Ces éléments expliquent le fait qu'un travail intermittent intense et de courte durée permet d'obtenir une adaptation métabolique à l'exercice musculaire.

Facteurs nerveux

La commande nerveuse de la motricité agit initialement sur l'entrée de calcium dans la cellule musculaire. L'entrée transmembranaire du calcium active le relargage cyclique du calcium intracellulaire stocké dans le reticulum sarcoplasmique. Le calcium est fixé sur des protéines de liaison, les calmodulines. La modulation des flux de calcium active des phosphatases, les calcineurines qui en fin de chaîne activent un facteur de transcription

nucléaire le NFAT (*Nuclear Factor of Activated T cells*) (Rao et coll., 1997). Cette cascade d'événements agit sur la différenciation métabolique et structurale des muscles. L'augmentation de la synthèse des chaînes lourdes de la myosine de type lent et la biogenèse mitochondriale en réponse à l'entraînement physique est en grande partie dépendante de l'activation des voies de signalisation calcique. Un élément important de la transmission du message nerveux via la calcineurine est représenté par le rôle de la famille des myogénines. Les myogénines au nombre de quatre (MyoD, MRF4, myogenin, Myf5) sont des protéines qui interagissent avec le génome et régulent l'expression génique des protéines musculaires (Siu et coll., 2004). Elles se fixent sur les régions promotrices de gènes codant pour les chaînes lourdes de la myosine. Le rapport entre les concentrations musculaires locales des différentes myogénines est impliqué dans l'expression de la typologie musculaire lente ou rapide, cette action de différenciation typologique est sous la commande des facteurs nerveux et hormonaux (Hugues et coll., 1993). Elles sont particulièrement impliquées dans l'augmentation des capacités oxydatives du muscle en réponse à l'entraînement (Millers, 1991).

Rôle des hormones

De nombreuses hormones jouent un rôle sur le développement musculaire (Virus, 1992). De façon schématique, on peut distinguer les hormones qui agissent principalement sur le développement de la masse musculaire et celles qui contrôlent la différenciation du tissu musculaire.

L'augmentation de la masse musculaire résulte d'actions coordonnées des hormones stéroïdiennes, de l'axe somatotrope et de l'insuline. Les différentes études qui se sont attachées à décrire leur rôle respectif ont analysé les variations de concentrations de ces hormones en réponse à différents types d'entraînement. Le rôle des stéroïdes sur le développement musculaire s'exerce à toutes les étapes de l'existence, tout particulièrement lors de la puberté chez le garçon. La baisse physiologique de l'ensemble des stéroïdes au cours du vieillissement dans les deux sexes serait aussi associée à une réduction de la masse musculaire et à une augmentation concomitante de la masse grasse. L'entraînement physique influence les concentrations circulantes des stéroïdes gonadiques, mais ces variations restent faibles au regard des doses nécessaires pour augmenter le volume musculaire (Bhasin et coll., 1996). À l'inverse, la réponse de l'axe somatotrope est importante sous l'effet de l'exercice musculaire et de l'entraînement (Wideman et coll., 2002). La concentration d'IGF-1 (*Insulin Growth Factor-1*) intra-musculaire est augmentée sous l'effet de l'activité musculaire. Il s'agit d'une régulation de type paracrine ou autocrine en réponse aux contraintes locales subies par le muscle. L'IGF-1 stimule la prolifération et la différenciation des cellules satellites et des myoblastes qui résultent en une hypertrophie musculaire. Par ailleurs, ce facteur de croissance agit aussi en augmentant les synthèses

protéiques (Chargé et Rudnicki, 2004) et joue un rôle majeur sur l'anabolisme musculaire résultant de l'entraînement en musculation (Kraemer et coll., 1992). La stimulation de l'IGF-1 intra-musculaire induit la prolifération des cellules musculaires des sujets âgés soumis à un entraînement physique en musculation (Adamo et Farrar, 2000). De nombreuses évidences suggèrent que le déterminisme typologique de la fibre musculaire serait principalement lié aux hormones thyroïdiennes. Ces hormones semblent nécessaires à l'augmentation de la proportion des fibres rapides, en effet leur suppression empêche la synthèse des protéines contractiles rapides. Les hormones thyroïdiennes agissent sur l'expression de ces protéines par le biais du système des myogénines (Fluck et Hoppeler, 2003).

La réponse hormonale pour un même niveau d'entraînement physique est influencé, par l'âge, le statut nutritionnel et le niveau de récupération par rapport aux exercices précédents. Tous ces éléments doivent être pris en compte si l'objectif de l'entraînement est d'améliorer la fonction musculaire.

Rôle de la nutrition

Il est actuellement bien démontré que la croissance musculaire d'un organisme dépend à la fois de l'apport protéique et de l'apport calorique total (Guezennec, 1989). L'existence d'un seuil au-dessous duquel la croissance musculaire s'arrête puis devient négative a permis de définir des minima d'apport. Ce minimum est actuellement estimé à 0,80 g/kg de poids corporel et par jour d'apport protéique pour l'homme adulte. Une étude sur la balance azotée de différents types de pratiquants sportifs (Tarnopolsky et coll., 1988) a permis de mesurer les effets du type d'entraînement en endurance ou en force sur la balance azotée et la composition corporelle. Les résultats de cette étude indiquent que l'apport protéique permettant d'équilibrer la balance azotée se situe à 1,2 g de protéines/kg/jour pour la musculation et à 1,6 g de protéines/kg/jour pour les athlètes endurants.

Un autre facteur qui affecte le besoin protéique lors de l'exercice physique est la relation entre apport protéique et énergétique. L'effet de l'apport calorique sur la fixation protéique est bien documenté, et montre que dans un organisme au repos le besoin protéique s'accroît quant l'apport énergétique décroît. Cette relation est moins étroite lorsque l'on ajoute le rôle de l'exercice physique. La pratique d'un entraînement physique du type aérobie⁴⁷

47. La voie aérobie est mise en jeu dès le début d'un exercice musculaire sous-maximal. Elle devient progressivement la voie métabolique prépondérante jusqu'à un niveau de travail musculaire qui correspond à la puissance maximale aérobie (puissance de travail qui correspond à la consommation maximale d'oxygène). Pour ce type d'exercice musculaire, elle représente le système le plus important de fourniture de l'ATP, principalement à partir de l'oxydation des substrats glucidiques et lipidiques au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale dans la cellule musculaire.

dans une population sédentaire accroît le coefficient d'utilisation protéique (Todd et coll., 1984). La nature des acides aminés ingérés influence le niveau des synthèses protéiques, la disponibilité en leucine étant un déterminant important (Rasmussen et coll., 2000).

En dehors de l'aspect quantitatif de la ration, le niveau des apports glucidiques est un des facteurs qui influence la fixation des protéines. Parmi les mécanismes, on peut évoquer le rôle de l'hyperinsulinisme résultant d'un apport glucidique élevé. L'insuline exerce un effet anabolique puissant sur les protéines musculaires (Levenhagen et coll., 2001). Par ailleurs, il a été mis en évidence une augmentation de la production d'azote lors de l'exercice musculaire chez des sujets porteurs d'un déficit congénital enzymatique réduisant la glycogénolyse. Ce phénomène a été retrouvé chez l'homme sain par Lemon et Mullin (1980), qui ont induit une augmentation de l'excrétion urinaire de l'azote lors d'exercices musculaires pratiqués par des sujets soumis à un régime pauvre en glucides.

L'ensemble de ces éléments indique clairement la nécessité d'un apport énergétique suffisant et riche en glucides pour assurer une fixation optimale des protéines sous l'effet de l'entraînement physique. Dans la prévention de la sarcopénie du vieillissement, pour optimiser l'effet de l'entraînement en musculation sur le maintien de la masse musculaire, il est indiqué d'associer un conseil nutritionnel afin d'augmenter le niveau des apports protéiques (Sallinen et coll., 2006).

Inhibition de la croissance musculaire

Nous venons d'énumérer un ensemble de facteurs qui participent à l'augmentation de la masse musculaire sous l'effet de l'activité physique. Il existe un puissant régulateur qui limite la croissance du muscle en agissant au niveau de l'expression des gènes musculaires, la myostatine. La myostatine, un membre de la famille des TGF (*Transforming Growth Factor*), inhibe en permanence le développement de la masse musculaire (Mc Pheron et coll., 1997). Le blocage expérimental de son action chez les souris dont le gène de la myostatine est inactivé conduit à une augmentation considérable de la masse musculaire. En pathologie humaine, une réduction de l'action de la myostatine liée à une perte de fonction du gène de la myostatine a été observée chez un enfant présentant un développement précoce et anormal de sa musculature (Schuelke et coll., 2004).

Remodelage musculaire

Le tissu musculaire est soumis comme d'autres tissus à un phénomène de remodelage permanent. Le déterminisme de la masse musculaire résulte d'un équilibre entre les processus de synthèse et de dégradation qui agissent selon

des voies indépendantes (Nader et coll., 2005). Le processus de synthèse, régulé à différents niveaux, implique plusieurs mécanismes de signalisation intracellulaire parmi lesquels la sérine-thréonine kinase AKT semble jouer un rôle fondamental. La dégradation est un préalable au processus de renouvellement. Il existe plusieurs voies de dégradation qui sont dépendantes de l'activation calcique ou du statut énergétique et qui passent ou non par l'activation lysosomale. Ces processus sont mis en jeu lors de la régénération après immobilisation (Taillandier et coll., 2003).

Entraînement et maintien de la fonction musculaire

Le développement ou le maintien de la masse musculaire est indiqué dans un but d'améliorer la santé afin de conserver une fonction musculaire compatible avec la vie de relation. La diminution de la fonction musculaire peut résulter de phénomènes pathologiques ou du processus normal de vieillissement.

Renforcement musculaire et prévention de l'obésité

L'obésité s'accompagne d'une réduction relative de la masse musculaire au regard de la masse grasse et également d'une réduction absolue. L'augmentation de la masse musculaire joue un rôle dans la prévention de la surcharge pondérale en augmentant le métabolisme de repos et la capacité de locomotion. Les mécanismes d'action de la masse musculaire sur la prévention de l'obésité sont multiples.

En premier lieu, on peut citer le fait très bien établi d'une augmentation de la sensibilité à l'insuline en réponse à une augmentation de la masse musculaire et de façon inverse une diminution de la sensibilité à l'insuline sous l'effet de la réduction de volume et de la fonction musculaires (Karelis et coll., 2007). Cette diminution de la sensibilité à l'insuline diminue la sensibilité des récepteurs de la leptine (Dube et coll., 2007). Des résultats récents obtenus sur un modèle animal de souris génétiquement obèses (db/db) montre que l'entraînement physique augmente la sensibilité des récepteurs résiduels à la leptine et active au niveau musculaire les protéines de couplage du métabolisme (UCP) (Oh et coll., 2007). Par ailleurs, il a été démontré chez l'homme l'existence d'une relation entre le métabolisme de base et la masse musculaire (Alpert, 2007) de telle sorte que l'on peut prédire le niveau du métabolisme de base à partir de l'estimation de la masse maigre. L'augmentation de la masse musculaire sous l'effet d'un entraînement en force permet de maîtriser la composition corporelle par son action sur l'élévation du métabolisme de base. Ce mécanisme est aussi impliqué dans l'effet de renforcement de l'entraînement en musculation sur la perte de poids obtenue par des régimes hypocaloriques (Stiegler et Cunliffe, 2006).

Il a été démontré que la prescription du renforcement musculaire est efficace pour réduire la masse grasse chez l'enfant et l'adolescent (Atlantis et coll., 2006). À l'âge adulte, il faut systématiquement associer des séances de musculation au plan d'entraînement physique prescrit dans un but de prévention de la surcharge pondérale. La principale difficulté réside dans l'adaptation des méthodes et des appareils de musculation aux adultes présentant une forte surcharge pondérale. Ce point précis nécessite des travaux de recherches appliquées.

Exercice et prévention de la perte musculaire liée au vieillissement

À l'image de ce qui est recommandé pour le tissu osseux, il est utile de développer une masse musculaire suffisante au début de l'existence et à l'âge moyen, ce qui permet de ralentir le déclin physiologique associé au vieillissement (Mc Dermott, 2006). La sarcopénie est une perte de masse et de fonction musculaires induite par l'âge. Elle est responsable d'une perte d'autonomie, de chutes et de perte de force. La prévention doit commencer tôt par un ensemble de mesures dont une prescription d'activité physique adaptée aux différentes étapes de l'existence (Goodpaster et coll., 2001). La sarcopénie du vieillissement est caractérisée par une diminution concomitante de la masse et de la force musculaires, elle est la conséquence d'une réduction préférentielle des fibres rapides oxydatives de type 2. Sur le plan histologique, on observe une nécrose des fibres musculaires avec un remplacement des fibres musculaires par du tissu conjonctif et graisseux. Ce phénomène apparaît progressivement à partir de l'âge moyen puis s'accélère à partir de 50 ans. Il en résulte une perte moyenne de 30 à 40 % de la masse musculaire totale entre 50 et 80 ans. Le mécanisme principal semble être lié à une apoptose des cellules musculaires et à une diminution de leur remplacement par un recrutement de cellules satellites (Roth et coll., 2000). Ce phénomène est renforcé par les modifications endocriniennes propres au vieillissement. Les plus importantes pour la fonction musculaire sont la diminution du tonus de l'ensemble de l'axe somatotrope incluant la sécrétion de GH (*Growth Hormone*) mais aussi le déclin de l'IGF-1 (*Insulin like Growth Factor-1*), et la réduction des stéroïdes circulants anabolisants. En plus de ces facteurs, il a été récemment mis en évidence une élévation de la myostatine lors du vieillissement (Welle et coll., 2002). Une cytokine est aussi impliquée dans l'atrophie musculaire liée au vieillissement, il s'agit du TNF- α dont le niveau s'élève chez les sujets âgés dans le cadre d'un phénomène immuno-inflammatoire propre au vieillissement. Le TNF- α réduit la différenciation des cellules musculaires en bloquant l'expression du facteur de croissance musculaire MyoD (Chandran et coll., 2007).

Ces différents mécanismes sont sensibles à des degrés divers aux effets de l'entraînement physique en musculation des personnes âgées. L'entraînement en force stimule l'axe somatotrope (GH, IGF-1) et réduit les phénomènes inflammatoires (cytokines) (Hunter et coll., 2004).

L'entraînement en musculation est efficace pour prévenir la sarcopénie du vieillissement ; il produit à la fois une augmentation de la masse musculaire et de la force de façon identique chez l'homme et chez la femme (Hakkinen et coll., 1998). La plupart des études expérimentales montrent un effet très significatif à l'issue de 10 à 12 semaines d'entraînement à raison de 2 à 3 séances par semaines. En plus des effets sur la force, on observe une réduction de la raideur musculotendineuse due au vieillissement (Ochala et coll., 2007).

L'entraînement en endurance augmente les capacités oxydatives du muscle alors que l'entraînement en force se traduit par une stimulation des mécanismes moléculaires de la croissance musculaire. Des données récentes montrent que ces deux voies de réponse à l'entraînement peuvent soit coopérer soit s'inhiber mutuellement (Coffey et Hawley, 2007). La connaissance des différents mécanismes permet d'adapter l'entraînement physique afin d'optimiser le volume et la fonction musculaire. L'entraînement en musculation impose de fortes contraintes mécaniques, il est efficace pour augmenter la masse musculaire. Il est particulièrement utile pour prévenir la perte physiologique de masse musculaire due au vieillissement. L'entraînement en endurance impose des contraintes métaboliques. Il est utile dans le cadre de la prévention des maladies cardiovasculaires et métaboliques liées au vieillissement car l'adaptation musculaire agit sur les mécanismes favorisant leur apparition.

Entraînement physique et pathologies musculaires

La question est de savoir si un entraînement physique adapté peut améliorer l'état fonctionnel du patient atteint de différents types de myopathies sans avoir d'effets délétères. Les indications et les résultats sont différents selon le type de myopathie et sont fortement conditionnés par les mécanismes physiopathologiques de chaque myopathie. De façon très schématique, il semble que les meilleurs résultats d'un entraînement physique adapté soient observés dans les myopathies dont l'atteinte siège au niveau de la machinerie métabolique du muscle, les résultats seraient plus aléatoires dans le cas d'altérations des composants de la structure du muscle. Une étude portant sur les myopathies mitochondriales a mis en évidence une restauration partielle des capacités oxydatives mitochondriales à l'issue de 8 semaines d'un entraînement en endurance à raison de 3 à 4 séances de 20 à 30 min (Taivassalo et coll., 1998). Il en résulte une augmentation nette de la capacité aérobie et de la tolérance à l'exercice physique. La comparaison de sujets porteurs d'une myopathie mitochondriale (atteinte de la fonction métabolique du muscle) avec des sujets atteints de dystrophie musculaires de Duchenne (atteinte de la structure du muscle) montre que les résultats sont moins bons pour ce dernier type de pathologie (Taivassalo et coll., 1999). Pour confirmer l'efficacité de l'entraînement physique dans les myopathies dues à un trouble des fonctions métaboliques, on peut citer le fait que l'entraînement physique est désormais

considéré comme une thérapeutique de la maladie de McArdle, cette myopathie résulte d'une atteinte du métabolisme du glycogène musculaire (Haller et coll., 2006). Une étude contrôlée récente portant sur des sujets porteurs de myopathies mitochondriales montre que, dans le cadre de plans d'entraînements mixtes qui combinent musculation et endurance (agissant sur la tolérance à l'effort et la qualité de vie), l'amélioration de la force et de l'endurance musculaire est concomitante d'une diminution des crampes, des myalgies et de la fatigue (Cejudo et coll., 2005).

On regroupe dans le cadre des dystrophies musculaires des pathologies dont les mécanismes sont différents. Certaines sont dues à une mutation du gène de la dystrophine, une protéine du sarcolemme, d'autres résultent d'un déficit de protéines qui entrent dans la constitution de l'enveloppe du noyau cellulaire comme la lamine. Ces différences, combinées avec un degré variable d'expression du déficit génétique, expliquent sans doute pourquoi les résultats des plans d'entraînement physique sont variables. Il semblerait que l'entraînement en force soit globalement plus efficace que l'entraînement en endurance. Une mention particulière doit être faite concernant l'amélioration importante de la fonction respiratoire de sujet porteur d'une myopathie de Duchenne, après un entraînement en endurance des muscles respiratoires (Topin et coll., 2002).

L'indication et l'administration de programmes d'entraînement physique dans la prise en charge des dystrophies musculaires sont variables selon le type de l'atteinte. Les exercices doivent être pratiqués en milieu spécialisé et la tolérance doit être évaluée régulièrement à partir d'index cliniques et biologiques.

Lors de la prise en charge initiale de patients porteurs de pathologie musculaire, il faut prendre en compte les facteurs de risque de lésions musculaires résultant de leur niveau initial très faible d'aptitude à l'exercice musculaire. L'augmentation du métabolisme énergétique lors des premières séances de réentraînement produit un stress oxydant au niveau du tissu musculaire. Les défenses anti-oxydantes sont très faibles chez les sujets sans entraînement physique de telle sorte que la phase initiale d'entraînement peut s'accompagner de lésions musculaires produites par les radicaux libres. L'augmentation de la consommation d'oxygène musculaire est une source de radicaux libres.

Radicaux libres et systèmes anti-oxydants

Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules portant un électron non apparié. Cette propriété rend ces éléments très réactifs du fait de la tendance de cet électron à se réappairier, déstabilisant ainsi d'autres molécules et pouvant provoquer une destruction des structures cellulaires. Les mitochondries consomment plus de 90 % de l'oxygène utilisé par les cellules et la chaîne respiratoire génère un flux continu de radicaux libres dérivés de

l'oxygène ; on peut estimer ce flux à 2-3 % de la quantité totale d'oxygène consommée. Dans la cellule musculaire et dans les conditions physiologiques, la formation de ce radical est principalement liée à l'activité physique et se trouve être fonction de l'intensité de l'exercice et de la consommation d'oxygène. L'autre source de la production de radicaux libres résulte de l'inflammation produite par les contraintes mécaniques s'exerçant sur le muscle lors de l'exercice physique. Les cellules du système immunitaire impliquées dans la réaction inflammatoire peuvent produire des cytokines comme le TNF- α qui est capable de faire produire des radicaux libres par les mitochondries des cellules cibles.

Cibles cellulaires des radicaux libres et lésions structurales

Les radicaux libres réagissent avec les doubles liaisons des acides gras polyinsaturés au sein des lipides (on parle alors de lipoperoxydation), altérant la perméabilité des membranes et pouvant entraîner une nécrose cellulaire. Les protéines, elles aussi, subissent des modifications par les radicaux libres (dénaturation et inactivation des enzymes, oxydation des acides aminés, désamination en dérivés carbonylés, fragmentation des chaînes polypeptidiques). Le stress oxydant exerce par ailleurs une influence sur la régulation des gènes via l'activation de facteurs de transcription tels que NF- κ B. Plus graves sont les lésions induites par les radicaux libres au niveau de l'ADN puisque ces lésions peuvent entraîner des oxydations de bases à l'origine de mutations, des fragmentations et des coupures de brins d'ADN. Aux effets directs de ces radicaux libres s'ajoute une toxicité liée aux composés issus des réactions d'oxydation (protéines oxydées, aldéhydes...) ; ces produits d'oxydation pourront à leur tour réagir avec leurs cibles cellulaires et ainsi aggraver la dégénérescence cellulaire primaire induite par les radicaux libres.

L'équilibre de la balance pro/anti-oxydante est important pour assurer le maintien de l'homéostasie de la cellule. En effet, lorsque sa toxicité est maximale, le stress oxydant peut conduire à la mort cellulaire. Dans les conditions physiologiques dites « normales », il existe un stress oxydatif qui peut être considéré comme « un bruit de fond » ; ce stress oxydatif est retrouvé dans le processus de vieillissement. L'augmentation de production des radicaux libres est aussi susceptible d'expliquer le développement de microlésions musculaires et certaines formes de « fatigue musculaire » qui en découlent. Le stress oxydant serait aussi un des facteurs potentialisant la genèse de maladies plurifactorielles telles que le diabète, la maladie d'Alzheimer, certaines maladies rhumatismales et cardiovasculaires.

Systèmes anti-oxydants de protection

L'organisme dispose de plusieurs systèmes efficaces de protection qui lui permettent de lutter contre les espèces radicalaires.

Enzymes anti-oxydantes

Ces systèmes de défense sont constitués d'un dispositif endogène de nature enzymatique représenté par :

- les superoxydes dismutases (SOD), capables d'éliminer l'anion superoxyde en le dismutant en H_2O_2 . Le mécanisme réactionnel est catalysé par un métal situé au cœur de l'enzyme dont la nature permet de distinguer les superoxydes dismutases à manganèse (localisées dans les mitochondries) et, les superoxydes dismutases à cuivre et zinc (localisées dans le cytosol). Dans le muscle squelettique par exemple, l'activité SOD cytosolique représente 65-85 % de l'activité totale de la cellule, contre 15-35 % pour l'activité mitochondriale ;
- les principales enzymes capables de détruire l' H_2O_2 sont les catalases à cofacteur fer et les glutathion peroxydases à cofacteur sélénium (GPx). La GPx nécessite pour fonctionner un donneur d'électron, le glutathion (GSH), qui est oxydé en glutathion oxydé (GSSG) au cours de la réaction catalysant les peroxydes. La régénération du glutathion oxydé en glutathion est assurée par la glutathion réductase qui utilise du NADPH comme réducteur. Ce NADPH provient du cycle des pentoses pour la plupart des tissus et essentiellement de l'isocitrate déshydrogénase (enzyme du cycle de Krebs) pour les muscles squelettiques. De nombreux autres systèmes enzymatiques existent comme les glutathion transférases, la thiorédoxine réductase et la thiorédoxine peroxydase.

Marqueurs du statut anti-oxydant

L'évaluation du stress oxydant n'est pas aisée à réaliser chez l'homme puisqu'il est pratiquement impossible de détecter ses marqueurs de manière directe. On peut cependant analyser à la fois la capacité anti-oxydante et les conséquences au niveau des fluides circulants d'un stress oxydatif par l'analyse des protéines, des lipides ou de l'ADN lymphocytaire. La mesure du rapport des concentrations de glutathion réduit et glutathion oxydé est un bon reflet de l'état rédox. La mesure du pouvoir anti-oxydant total du plasma (TRAP : *Total Radical Trapping Parameter*) est aussi dépendante de la concentration dans le plasma, de l'ensemble des substances anti-oxydantes. Ces différentes mesures permettent d'évaluer le niveau du stress oxydant résultant de l'exercice physique.

Radicaux libres et exercice physique

Des radicaux libres sont produits en réponse à l'exercice physique ; il a été démontré que leur production relève de plusieurs mécanismes. Par ailleurs, des dommages cellulaires liés au travail musculaire intense ont pu être observés alors qu'une protection contre le stress oxydant semble être induite par l'entraînement physique.

Production de radicaux libres

La production de radicaux libres suite à l'exercice physique relève principalement de deux types de mécanismes, l'un dépendant de l'augmentation importante de la consommation d'oxygène, l'autre relevant de processus d'ischémie-reperfusion de certains tissus (Ashton et coll., 1998). Le rôle joué par l'augmentation de la consommation d'oxygène sur la production de radicaux libres est aujourd'hui bien démontré. Toute augmentation de la dépense énergétique implique une accélération du flux des réactions oxydatives du métabolisme énergétique et s'accompagne d'une élévation de la production d'espèces réactives de l'oxygène. Au cours de l'exercice, la consommation d'oxygène peut être multipliée par un facteur 20 et celle des muscles squelettiques augmenter jusqu'à 200 fois. Les mitochondries du muscle squelettique sont alors le site de formation de radicaux libres dérivés de l'oxygène (Di Meo et Venditti, 2001). L'auto-oxydation des quinones dans les mitochondries des fibres musculaires constitue l'une des principales sources de production de radicaux libres de l'oxygène. L'augmentation du débit des phosphorylations oxydatives mitochondriales (en réponse à l'augmentation des activités enzymatiques des NADPH oxydases, aldéhydes oxydases, flavines déshydrogénases) qui dépend de l'intensité et de la durée de l'exercice, provoque une élévation proportionnelle des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et leur fuite vers le cytosol (Alessio, 1993).

La production de radicaux libres en réponse à l'exercice relève aussi d'autres origines. Les conditions d'ischémie-reperfusion auxquelles sont soumis certains tissus de l'organisme permettent d'expliquer une production accrue des ERO chez les sportifs. Les ischémies-reperfusions tissulaires d'exercice peuvent avoir plusieurs origines. Les réponses cardiovasculaires se traduisent entre autres par une redistribution des débits sanguins locaux. Le territoire mésentérique, les reins sont particulièrement mal irrigués pendant l'exercice, et ce phénomène s'aggrave avec l'intensité de l'exercice. De plus, au sein des muscles actifs eux-mêmes, on peut penser que se constituent des foyers d'ischémie très transitoires. Au cours, ou le plus souvent à l'arrêt de l'exercice, ces foyers sont rapidement reperfusés entraînant la production de radicaux libres (Wolbarsht et Fridovich, 1989).

Dommmages cellulaires

L'exercice intense peut être associé au développement de microlésions musculaires (Davies et coll., 1982). À ces microlésions est associée la production de cytokines activant et recrutant des nombreux monocytes, lymphocytes et macrophages capables d'induire la production de radicaux libres. On a démontré qu'au cours d'un marathon, on observait une augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles et de leur capacité à produire des radicaux libres (Hessel et coll., 2000). L'accumulation intramusculaire de prostaglandines a été mise en évidence lors d'exercices dynamiques à forte composante excentrique (contraction du muscle en extension) (Smith et coll., 1993). Les

marqueurs biochimiques classiquement utilisés pour évaluer l'étendue des dommages musculaires sont régulièrement augmentés dès l'arrêt de l'exercice prolongé. On a décrit une augmentation de l'activité de la créatine kinase (CK), de la lactate déshydrogénase (LDH) dans le plasma à l'issue d'exercices intenses, sans que l'on puisse réellement rapporter ces variations à des micro-lésions musculaires d'origine mécanique, ou à une augmentation de la production de radicaux libres. La susceptibilité d'un organe à subir des dommages induits par les radicaux libres dépend de l'équilibre entre l'importance du stress oxydatif et la capacité anti-oxydante. La lipoperoxydation des membranes cellulaires est à l'origine d'une perte de la fluidité ainsi que d'une augmentation de la perméabilité conduisant à une perte des protéines cytosoliques. La majorité des études consacrées aux dommages cellulaires liés au travail musculaire, particulièrement lorsqu'il est réalisé en mode excentrique, a permis de montrer une augmentation de la concentration d'enzymes intracellulaires (créatine kinase, lactate déshydrogénase, pyruvate kinase, aspartate amino-transférase) dans le plasma, témoins de dommages musculaires (Nosaka et coll., 1995). Certains travaux ont montré qu'il existe une corrélation entre le niveau de certains marqueurs de la lipoperoxydation et les concentrations plasmatiques de ces enzymes au cours de l'exercice (Davies et coll., 1982).

Effet de l'entraînement physique sur la protection contre le stress oxydant

Il semblerait que l'entraînement physique permette d'induire une augmentation des systèmes de défenses contre les espèces réactives de l'oxygène. La plupart des travaux menés suggèrent une diminution, avec l'entraînement en endurance, du niveau de base de la lipoperoxydation membranaire, ou au cours d'exercices uniques de la production de radicaux libres (Alessio et Goldfarb, 1988). L'entraînement se traduit aussi par une diminution du taux basal du radical °OH dans le plasma et dans le muscle squelettique (Itoh et coll., 1998). Il existe une corrélation positive entre le volume d'entraînement, le VO₂max et le taux de GSH, suggérant que chez le sportif entraîné, les systèmes de résistance aux dommages oxydatifs sont particulièrement développés. Le statut anti-oxydant évalué avant une épreuve pourrait aussi être prédictif des dommages engendrés par celle-ci ; un statut élevé en anti-oxydants serait de bon pronostic. Cette adaptation pourrait expliquer le fait qu'il soit difficile de mettre en évidence un stress oxydant à l'issue d'exercices prolongés chez des sportifs entraînés (Margaritis et coll., 1997).

Homéostasie glucidique

Le muscle joue un rôle très important dans la captation et l'utilisation du glucose. Ainsi, l'effet bénéfique de l'activité physique sur la prévention de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2 est lié en grande partie à son effet sur l'homéostasie du glucose et la sensibilité à l'insuline.

Les mécanismes mis en jeu diffèrent en fonction de la période d'exercice (pendant l'exercice *versus* en post exercice). De même, les effets de l'entraînement (effets observés au repos, à distance du dernier exercice) sont différents des effets induits par une session d'exercice. Les voies de signalisation intracellulaires qui traduisent ces effets font l'objet de nombreuses recherches mais toutes les étapes ne sont pas encore bien connues.

Transport du glucose dans le muscle squelettique

Dans la plupart des situations physiologiques, le transport du glucose à travers la membrane cellulaire est le facteur limitant de l'utilisation du glucose par le muscle squelettique. L'insuline et l'exercice sont les stimuli physiologiques les plus importants du transport du glucose dans le muscle squelettique. De façon intéressante, chez les diabétiques de type 2, si le transport musculaire du glucose stimulé par l'insuline est diminué, ce n'est pas le cas du transport musculaire du glucose stimulé par l'exercice qui reste normal. Ceci s'explique par l'existence de différents pools de transporteurs de glucose au sein de la cellule musculaire. En effet, le glucose, molécule polaire, traverse la bicouche lipidique que représente la membrane cellulaire par diffusion facilitée grâce à des transporteurs membranaires (transporteurs de glucose ou GLUT). GLUT-4 est le principal transporteur de glucose présent au niveau de la cellule musculaire. En l'absence de stimulation (par l'insuline ou la contraction musculaire), ce transporteur de glucose (GLUT-4) est stocké dans la cellule musculaire sous forme de vésicules intracellulaires. L'insuline et l'exercice musculaire augmentent le transport musculaire du glucose en favorisant la migration vers la membrane cellulaire de ces vésicules contenant GLUT-4. Il est maintenant bien démontré que la contraction musculaire peut stimuler la translocation de ces vésicules donc le transport du glucose vers la cellule musculaire par un mécanisme indépendant de l'insuline, expliquant les effets bénéfiques de l'activité physique régulière chez le diabétique de type 2 (Jessen et coll., 2005).

Effets d'une session d'exercice

Une simple session d'exercice (que le sujet soit entraîné ou non) a des effets bénéfiques sur l'homéostasie glucidique. Les effets bénéfiques s'observent pendant l'exercice et en phase de récupération de cet exercice (dans les heures qui suivent l'arrêt de cet exercice). Cependant, les mécanismes impliqués dans ces effets de l'exercice sur l'homéostasie glucidique sont différents.

Au cours de l'exercice

L'exercice musculaire augmente la captation musculaire de glucose chez le sujet sain comme chez le diabétique de type 2. En effet, chez le sujet sain, cette augmentation survient alors que la concentration plasmatique d'insuline

diminue illustrant ainsi l'augmentation de la sensibilité à l'insuline. De plus, de nombreuses études réalisées chez l'Homme et l'animal ont permis de montrer que la contraction musculaire stimulait le transport de glucose musculaire selon un mécanisme indépendant de l'insuline. Les rôles respectifs de l'insuline et de l'exercice musculaire sur la captation musculaire du glucose ont été mis en évidence de façon démonstrative chez les souris invalidées spécifiquement pour le récepteur musculaire de l'insuline (souris Mirko). Si on incube le muscle soléaire de souris avec de l'insuline, on observe une augmentation de la captation du glucose par le muscle chez les souris normales (possédant le récepteur à l'insuline) mais pas chez la souris Mirko (Wojtaszewski et coll., 1999). En revanche, quand on induit des contractions musculaires en stimulant électriquement le soléaire, la captation du glucose augmente dans les deux souches de souris, démontrant que l'exercice musculaire induit une augmentation de la captation musculaire du glucose de façon indépendante de l'insuline. Il faut aussi noter qu'il existe chez la souris normale un effet synergique de l'exercice et de l'insuline sur la captation du glucose.

Ces effets s'expliquent par l'existence de deux types de vésicules intracellulaires de transporteurs de glucose (GLUT-4) dans la cellule musculaire. Sous l'action de l'insuline, les transporteurs de glucose stockés sous forme de vésicules intracellulaires sensibles à l'insuline vont être activés et les vésicules de GLUT-4 vont migrer vers la membrane cellulaire. Cette voie de stimulation est sensible à l'insuline *via* l'activité de la phosphoinositide-3 kinase. L'exercice stimule le transport du glucose par une voie différente qui implique la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) (Jessen et coll., 2005). L'AMPK est considérée comme un senseur métabolique sensible à la modification du rapport ATP/AMP. La consommation d'ATP par la cellule musculaire lors de l'exercice, va activer l'AMPK. Ainsi chez le rat et chez l'Homme, il a été montré qu'un exercice d'intensité modérée aérobie mais aussi un exercice bref très intense de type *sprint* augmentaient l'activité de l'AMPK musculaire (Chen et coll., 2000 ; Wojtaszewski et coll., 2000). L'activation de l'AMPK va entraîner la translocation vers la membrane plasmique d'un lot spécifique de transporteurs GLUT-4 indépendants de l'insuline, permettant l'entrée du glucose dans la cellule musculaire (Richter et coll., 2001). Le rôle de l'augmentation du calcium intracellulaire est aussi évoqué pour expliquer les effets de l'exercice musculaire sur la translocation des vésicules de GLUT-4 vers la membrane cellulaire. En effet, la contraction musculaire est initiée par la dépolarisation de la membrane cellulaire et des tubules T, stimulant la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique. L'augmentation de calcium intracellulaire est responsable de l'interaction entre les filaments d'actine et de myosine. Cette augmentation de calcium intracellulaire pourrait aussi induire une translocation des vésicules de GLUT-4 comme cela a été démontré chez le rat. Les candidats potentiels reliant calcium intracellulaire et translocation des vésicules de GLUT-4 sont la calmoduline, une famille de protéines kinases dépendantes de la calmoduline (CaMK) voire la protéine kinase C. Les voies du NO, des

bradykinines sont aussi d'autres candidats potentiels pour expliquer la stimulation du transport du glucose lors de l'exercice musculaire. Ces voies sont en cours d'exploration (Jessen et coll., 2005).

Période post-exercice

Elle est caractérisée par une augmentation de la sensibilité musculaire à l'insuline (pour revue : Richter et coll., 2001 ; Holloszy, 2005). Ainsi, une augmentation de la captation du glucose en réponse à l'insuline est observée pendant plusieurs heures après l'arrêt d'une simple séance d'exercice (quel que soit le type d'exercice : endurance, exercice contre résistance), chez le sujet sain comme chez le diabétique de type 2 (Richter et coll., 1989 ; Henriksen, 2002 ; Wojtaszewski et coll., 2002). Ce phénomène est localisé aux seuls muscles mobilisés pendant l'exercice et dépend en partie de l'importance de la déplétion en glycogène.

L'augmentation de la sensibilité musculaire à l'insuline dure en moyenne 48 h chez les sujets ayant une alimentation normale (c'est-à-dire sans régime pauvre en glucides ou, au contraire, enrichi en glucides). Elle comporte deux phases : une phase non insulino-dépendante, qui dure en moyenne 3 heures après l'arrêt de l'exercice et met en jeu le mécanisme décrit au paragraphe précédant suivie d'une phase insulino-dépendante, spécifique de la période post-exercice. Il s'agit d'un phénomène local, restreint aux muscles qui ont travaillé et qui peut durer jusqu'à 48 h en absence de réplétion des réserves en glycogène. En effet, l'augmentation de la sensibilité musculaire à l'insuline en post-exercice induit une augmentation du transport de glucose vers le muscle qui s'accompagne d'une augmentation de la synthèse de glycogène induite par l'insuline, favorisant ainsi la réplétion de stocks de glycogène dans des conditions où l'insulinémie est généralement basse. Il a été montré que la vitesse à laquelle le glucose est stocké ou métabolisé dans le muscle en période post-exercice rendait compte du temps au cours duquel le muscle restait plus sensible à l'insuline. Ainsi, lorsque des muscles sont incubés avec du 2-désoxyglucose (2-DG), un analogue non métabolisable du glucose qui entre peu dans la synthèse du glycogène, l'augmentation de la captation du 2-DG post-exercice (reflétant la sensibilité à l'insuline) est prolongée car le stock de glycogène est reconstitué moins rapidement. Ainsi, le degré de déplétion en glycogène après un exercice détermine en partie l'intensité et la durée de l'utilisation musculaire du glucose et donc l'insulino-sensibilité pendant la période post-exercice. L'ingestion de glucides après un exercice induit une reconstitution plus rapide des concentrations de glycogène musculaire et accélère le retour à une insulino-sensibilité proche des valeurs pré-exercice. À l'inverse, la restriction en glucides maintient la déplétion en glycogène et ralentit le retour aux valeurs pré-exercice de la sensibilité musculaire à l'insuline (Gulve et coll., 1990).

Les mécanismes sous-tendant l'effet persistant de l'exercice sur le transport musculaire du glucose restent mal connus (pour revue : Richter et coll.,

2001 ; Holloszy, 2005). L'augmentation de translocation de GLUT-4 en post-exercice n'implique pas de synthèse protéique et n'est pas associée à une augmentation de la phosphorylation des résidus tyrosine du récepteur de l'insuline, ou de l'adaptateur moléculaire IRS-1. En revanche, l'exercice phosphoryle des composants situés en aval dans la voie d'activation : la protéine kinase Akt, un effecteur-clé de la PI-3 kinase et GSK3 (*Glycogen Synthase Kinase 3*) un substrat d'Akt impliqué dans la synthèse du glycogène. Même les souris qui n'expriment pas le récepteur de l'insuline au niveau du muscle activent ces événements de signalisation (Akt et GSK3) (Wojtaszewski et coll., 2002). Il reste à démontrer que la phosphorylation de Akt et GSK3 par l'exercice est directement lié au transport de glucose.

Effets de l'entraînement

Il est bien établi que l'entraînement en endurance augmente la sensibilité à l'insuline chez le sujet sain ou insulino-résistant, normoglycémique ou diabétique de type 2 (Barnard et Youngren, 1992 ; Ebeling et coll., 1993 ; Guezennec, 1994 ; Perseghin et coll., 1996 ; Ivy, 1999). Ces données ont été obtenues en comparant des sujets sédentaires à des sujets entraînés en endurance (Ebeling et coll., 1993) ou dans les études d'intervention (où des sujets sédentaires ont été soumis à un entraînement ; Perseghin et coll., 1996). Ainsi, la captation du glucose mesurée pendant un clamp euglycémique hyperinsulinique (technique de référence qui consiste à inhiber la production endogène d'insuline, d'une part, et à perfuser à doses fixées de l'insuline et du glucose, d'autre part, ce qui permet de mesurer de façon exacte les effets de concentrations fixées et constantes d'insuline sur la captation du glucose) chez les mêmes sujets avant et après 6 semaines d'entraînement en endurance est augmentée de 30 % (Soman et coll., 1979) à 40 % (Perseghin et coll., 1996). Cet effet s'observe 48 à 72 h après la dernière session d'exercice, ce qui permet d'exclure un effet aigu du dernier exercice réalisé.

Les effets de l'entraînement s'exercent sur les composants suivants (pour revue, Ivy, 1999) :

- augmentation de la signalisation post-récepteur de l'insuline (tableau 10.I) ;
- augmentation de l'expression de GLUT-4 (d'où augmentation du transport du glucose) (Dela et coll., 1992) ;
- augmentation de l'activité de la glycogène synthase et de l'hexokinase (glycolyse) conduisant à une augmentation de la capacité oxydative du muscle (Perseghin et coll., 1996) ;
- diminution de la libération et augmentation de la clairance des acides gras libres (Shojaee-Moradie et coll., 2007) ;
- augmentation de la quantité de glucose et d'insuline délivrée au muscle par augmentation de la densité capillaire (Stewart et coll., 1999) ;

- modification de la composition musculaire (augmentation de la proportion de fibres oxydatives de type I).

L'entraînement en endurance augmente la sensibilité à l'insuline en augmentant la signalisation post-récepteur de l'insuline. L'augmentation du transport de glucose dépendant de l'insuline est liée à une augmentation de la transduction du signal au niveau des protéines IRS et PI3 kinase (Zierath, 2002). Le rôle de l'entraînement dans l'insulino-résistance et le diabète de type 2 est de restaurer ce signal dans le muscle (phosphorylation des résidus tyrosine de l'IRS-1 stimulée par l'insuline et activité de la PI3 kinase diminuée dans le muscle du diabétique de type 2). D'autres travaux sont nécessaires pour déterminer les voies de signalisation du transport du glucose et les mécanismes de l'augmentation de l'expression et/ou de la translocation de GLUT-4 en réponse à l'entraînement (Zierath, 2002).

Tableau 10.1 : Tableau récapitulatif des effets d'un exercice aigu (mesures en post-exercice immédiat) et de l'entraînement en endurance (mesures 48 h après le dernier exercice) sur la captation du glucose et l'action musculaire de l'insuline chez l'homme et l'animal (d'après Henriksen, 2002 ; Zierath, 2002)

	Effets d'un exercice aigu	Effets de l'entraînement
Tolérance au G (corps entier)		
- post exercice : HGPO	↑	↑
- post exercice : repas	↑	
Utilisation du G (corps entier)	↔	↑
Transport du G musculaire stimulée par insuline	↑	↑
Translocation de GLUT-4	↑	↑
Expression de GLUT-4	↔	↑
Récepteur insuline stimulé par insuline		
- expression de protéine	↔	↔
- phosphorylation de tyrosine	↑	↑
PI-3 kinase stimulée par insuline		
- expression de la protéine	ND	ND
- activité	↔	↑
Akt/PKB stimulée par insuline		
- expression de la protéine	ND	ND
- activité	ND	↔

G : Glucose ; HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale ; ↑ : Augmenté ; ↔ : Inchangé ;

ND : Non déterminé

En conclusion, la connaissance des différents mécanismes d'action de l'exercice sur le muscle permet d'adapter l'entraînement physique afin d'optimiser le volume et la fonction musculaire. L'entraînement en musculation impose

de fortes contraintes mécaniques, il est efficace pour augmenter la masse musculaire. Il est particulièrement utile pour prévenir la perte physiologique de masse musculaire due au vieillissement. L'entraînement en endurance impose des contraintes métaboliques, il est utile dans le cadre de la prévention des maladies cardiovasculaires et métaboliques car l'adaptation musculaire interfère avec les mécanismes favorisant l'apparition de ces maladies.

Au niveau du métabolisme, le muscle joue aussi un rôle important dans l'homéostasie glucidique. Depuis une dizaine d'années, beaucoup de travaux ont eu pour objectif de préciser les mécanismes des effets bénéfiques de l'exercice sur l'homéostasie glucidique. L'augmentation du transport du glucose au cours de l'exercice musculaire par un mécanisme indépendant de l'insuline a pu être mis en évidence. Ces connaissances ont permis d'apporter des explications physiopathologiques aux données obtenues dans les grandes études d'intervention chez l'Homme montrant un rôle important de l'activité physique régulière dans la prévention et le traitement du diabète de type 2. Cependant, de nombreuses inconnues persistent, tant sur les voies de signalisation de l'insuline que sur les mécanismes de régulation du transport du glucose par la contraction musculaire.

BIBLIOGRAPHIE

ADAMO ML, FARRAR RP. Resistance training and IGF-1 involvement in the maintenance of muscle mass during the aging process. *Ageing Res Rev* 2006, **5** : 310-331

ALESSIO HM. Exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 1993, **25** : 218-224

ALESSIO HM, GOLDFARB AH. Lipid peroxidation and scavenger enzymes during exercise. Adaptive response to training. *J Appl Physiol* 1988, **64** : 1333-1336

ALPERT SS. The cross-sectional and longitudinal dependence of the resting metabolic rate on the fat free mass. *Metabolism* 2007, **56** : 363-372

ASHTON T, ROWLANDS CC, JONES E, YOUNG IS, JACKSON SK, et coll. Electron spin resonance spectroscopic detection of oxygen-centred radicals in human serum following exhaustive exercise. *Eur J Appl Physiol* 1998, **77** : 498-502

ATLANTIS E, BARNES EH, FIATARONE SINGH MA. Efficacy of exercise for treating overweight in children and adolescent: a systematic review. *Int J of obesity* 2006, **30** : 1027-1040

BARNARD RJ, YOUNGREN JF. Regulation of glucose transport in skeletal muscle. *Faseb J* 1992, **6** : 3238-3244

BERGERON R, REN JM, CADMAN KS. Chronic activation of AMPk results in NRF-1 activation and mitochondrial biogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001, **281** : 340-346

BHASIN S, STORER TW, BERMAN N. The effect of supraphysiological doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* 1996, **335** : 1-7

BOUCHARD C, SIMONNEAU JA, LORTIE G, BOULAY M, MARCOTTE M, THIBAUT MC. Genetics effects in human skeletal muscle fiber type distribution and enzymes activities. *Can J Pharmacol* 1986, **64** : 1245-1251

BOUCHARD C, DIONNE FT, SIMONNEAU JA. Genetics of aerobic and anaerobic performances. *Exerc Sports Sci Rev* 1992, **20** : 27-58

BROOKE MH, KAISER KK. Muscle fiber type: how many and what kind ? *Arch Neurol* 1970, **23** : 369-379

CEJUDO P, BAUTISTA J, MONTEMAYOR T, VILLAGOMEZ R, JIMENEZ L, et coll. Exercise training in mitochondrial myopathy : a randomized controlled trial. *Muscle Nerve* 2005, **32** : 342-350

CHANDRAN R, KNOBLOCH TJ, ANGHELINA M, AGARWAL S. Biomechanical signals upregulate myogenic gene induction in the presence or absence of inflammation. *Am J Physiol* 2007, **293** : 267-276

CHARGÉ SBP, RUDNICKI MA. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration *Physiol Rev* 2004, **84** : 209-238

CHEN ZP, MCCONELL GK, MICHELL BJ, SNOW RJ, CANNY BJ, KEMP BE. AMPK signaling in contracting human skeletal muscle: acetyl-CoA carboxylase and NO synthase phosphorylation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000, **279** : E1202-E1206

COFFEY GC, HAWLEY JA. The molecular bases of training adaptation. *Sports Med* 2007, **37** : 737-763

COSTILL DL, DANIELS J, EVANS W, FINK W, KRAHENBUHL G, SALTIN B. Skeletal muscles enzyme and fiber composition in males and female athletes. *J Appl Physiol* 1976, **40** : 149-154

DAVIES KJA, QUINTANILHA AT, BROOKS GA, PACKER L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 1982, **107** : 1198-1205

DELA F, MIKINES KJ, VON LINSTOW M, SECHER NH, GALBO H. Effect of training on insulin-mediated glucose uptake in human muscle. *Am J Physiol* 1992, **263** : E1134-E1143

DELDICQUE L, THEISEN D, FRANCAUX M. Regulation of mTOR by amino acids and resistance exercise in skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol* 2005, **94** : 1-10

DI MEO S, VENDITTI P. Mitochondria in exercise-induced oxidative stress. *Biol Signals Recept* 2001, **10** : 125-140

DREYER HC, FUJITA S, CADENAS JG, CHINKES DL, VOLPI H, RASMUNSEN BB. Resistance exercise increases AMPK activity and reduces 4E-BP1 phosphorylation and protein synthesis in human skeletal muscle. *J Physiol* 2006, **27** : 45-50

DUBE JJ, BHATT BA, DEDOUSIS N, BONEN A, O'DOHERTY RM. Leptin, skeletal muscle lipids, and lipid-induced insulin resistance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007, **293** : R642-R650

EBELING P, BOUREY R, KORANYI L, TUOMINEN JA, GROOP LC, et coll. Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. Increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT-4) concentration, and glycogen synthase activity. *J Clin Invest* 1993, **92** : 1623-1631

FLUCK M, HOPPELER H. Molecular basis of skeletal muscle plasticity from genes to form and function. *Rev Phys Bioch Pharmacol* 2003, **146** : 159

GOODPASTER BH, CARLSON CL, VISSER M, KELLEY DE, SCHERZINGER A, et coll. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: the Health ABC Study. *J Appl Physiol* 2001, **90** : 2157-2165

GUEZENNEC CY. Données récentes sur l'influence de l'exercice physique sur le métabolisme protéique : implications nutritionnelles et rôle des hormones. *Sciences et Sports* 1989, **4** : 281-291

GUEZENNEC CY. Place de l'entraînement physique dans le traitement des maladies métaboliques. *Cah Nutr Diét* 1994, **29** : 28-37

GULVE EA, CARTEE GD, ZIERATH JR, CORPUS VM, HOLLOSZY JO. Reversal of enhanced muscle glucose transport after exercise: roles of insulin and glucose. *Am J Physiol* 1990, **259** : E685-E691

HAKKINEN K, KALLINEN M, IZQUIERDO M, JOKELAINEN K, LASSILA H, et coll. Changes in agonist-antagonist EMG, muscle CSA, and force during strength training in middle-aged and older people. *J Appl Physiol* 1998, **84** : 1341-1349

HALLER RG, WYRICK P, TAIVASSALO T, VISSING J. Aerobic conditioning: an effective therapy in McArdle disease. *Ann Neurol* 2006, **59** : 922-928

HAWKE TJ, GARRY DJ. Myogenics satellites cells: physiology to molecular biology. *J Appl Physiol* 2001, **91** : 534-551

HENRIKSEN EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* 2002, **93** : 788-796

HESEL E, HABERLAND A, MULLER M, LERCHE D, SCHIMKE I. Oxygen radical generation of neutrophils : a reason for oxidative stress during marathon running? *Clin Chim Acta* 2000, **298** : 145-156

HOLLOSZY JO. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 2005, **99** : 338-343

HOYLE G. Muscle and their neural control. John Wiley and Son Eds, New-York, 1983

HUGUES SM, TAYLOR JM, TAPSCOTT SJ, GURLEY CM, CARTER WJ. Peterson Selective accumulation of MyoD and myogenin mRNAs in fast and slow adult skeletal muscle is controlled by innervation and hormones. *Development* 1993, **118** : 1137-1147

HUNTER G, MCCARTHY JP, BAMMAN MM. Effects of resistance training on older adults *Sports Med* 2004, **34** : 329-348

HUXLEY AF. The mechanism of muscular contraction. *Science* 1969, **164** : 1356-1475

ITO H, OHKUWA T, YAMAMOTO T, et coll. Effects of endurance physical training on hydroxyl radical generation in rat tissues. *Life Sci* 1998, **63** : 1921-1629

236 IVY JL. Role of carbohydrate in physical activity. *Clin Sports Med* 1999, **18** : 469-484

JESSEN N, GOODYEAR LJ. Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2005, **99** : 330-337

KADI F, THOMELL LE. Concomittant increase in myonuclear and satellite cell content infemale trapezius muscle following strength training. *Histochem Cell Biol* 2000, **113** : 99-103

KARELIS AD, TOUSIGNANT B, NANTEL J, PROTEAU-LABELLE M, MALITA FM, et coll. Association of insulin sensitivity and muscle strength in overweight and obese sedentary postmenopausal women. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007, **32** : 297-301

KRAEMER RR, KILGORE JL, KRAEMER GR, CASTRACANE VD. Growth hormone, IGF-1 and testosterone response to resistive exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1992, **24** : 1346-1352

LEMON PWR, MULLIN JP. Effect of initial muscle glycogen levels on protein catabolism during exercise. *J Appl Physiol* 1980, **48** : 624-629

LEVENHAGEN DK, GRESHAM JD, CARLSON MG, MARON DJ, BOREL MJ, FLAKOLL PJ. Post exercise nutrient intake timing in humans is critical to recovery of leg glucose and protein homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metabolism* 2001, **280** : E982-E993

MARGARITIS I, TESSIER F, RICHARD MJ, MARCONNET P. No evidence of oxidative stress after a triathlon race in highly trained competitors. *Int J Sports Med* 1997, **18** : 186-190

MC DERMOTT AY, MERNITZ H. Exercise and older patients: prescribing guidelines. *Am Fam Physician* 2006, **74** : 437-444

MC PHERON AC, LAWLER AM, LEE SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF superfamily member. *Nature* 1997, **387** : 83-90

MILLERS JB. Myoblasts, myosins, MyoDs and the diversification of muscle fibers. *Disorders* 1991, **1** : 7-17

NADER GA. Molecular determinants of skeletal muscle mass: getting the "AKT" together. *Int J Biochem Cell Biol* 2005, **37** : 1985-1996

NOSAKA K, CLARKSON PM. Muscle damage following repeated bouts of high force eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995, **27** : 1263-1269

OCHALA J, LAMBERTZ D, VAN HOECKE J, POUSSON M. Changes in muscle and joint elasticity following long-term strength training in old age. *Eur J Appl Physiol* 2007, **100** : 491-498

OH KS, KIM EY, YOON M, LEE CM. Swim training improves leptin receptor deficiency-induced obesity and lipid disorder by activating uncoupling proteins. *Exp Mol Med* 2007, **39** : 385-394

PERSEGHIN G, PRICE TB, PETERSEN KF, RODEN M, CLINE GW, et coll. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med* 1996, **335** : 1357-1362

RAO A, LUO C, HOGAN PG. Transcription factors of the NFAT family regulation and function. *Annu Rev Immunol* 1997, **15** : 707-747

RASMUSSEN BB, TIPTON KD, MILLER SL, WOLF SE, WOLFE RR. An oral essential amino-acid- carbohydrate supplement enhances muscle protein anabolism after resistant exercise. *J Appl Physiol* 2000, **88** : 386-392

RICHARDSON RS, WAGNER H, MUDALIAR SRD, HENRY R, NOYSZEWSKI EA, WAGNER PD. Human VEGF gene expression in skeletal muscle: effect of acute normoxic and hypoxic exercise. *Am J Physiol* 1999, **277** : 2247-2252

RICHTER EA, MIKINES KJ, GALBO H, KIENS B. Effect of exercise on insulin action in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1989, **66** : 876-885

RICHTER EA, DERAIVE W, WOJTASZEWSKI JF. Glucose, exercise and insulin: emerging concepts. *J Physiol* 2001, **535** : 313-322

RIVERA MA, PÉRUSSE L, SIMONEAU JA. Linkage between a muscle specific marker CK gene marker and VO₂ max in the heritage family study. *Med Sc Sports Exerc* 1999, **31** : 698-701

ROTH SM, MARTEL GF, IVEY FM. Skeletal muscle satellites cell population in healthy young and olders. men and women. *Anat Rec* 2000, **260** : 351-358

SALLINEN J, PAKARINEN A, FOGELHOLM M, SILLANPA E, ALEN M, et coll. Serum basal hormone concentration and muscle massin aging women : effects of strength training and diet. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2006, **16** : 316-331

SCHUELKE M, WAGNER KR, STOLTZ LE HUBNER C, RIEBEL T, et coll. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med* 2004, **350** : 2682-2688

SEMENZA GL. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1999, **15** : 551-578

SHOJAEI-MORADIE F, BAYNES KC, PENTECOST C, BELL JD, THOMAS EL, et coll. Exercise training reduces fatty acid availability and improves the insulin sensitivity of glucose metabolism. *Diabetologia* 2007, **50** : 404-413

SIU PM, DONLEY DA, BRYNER RW, ALWAYS SE. Myogenin and oxidative enzyme gene expression levels are elevated in rat soleus muscle after endurance training. *J Appl Physiol* 2004, **97** : 277-285

SMITH LL, WELLS JM, HOUMARD JA, SMITH ST, ISRAEL RG, et coll. Increases in plasma prostaglandin E₂ after eccentric exercise. A preliminary report. *Horm Metab Res* 1993, **25** : 451-452

SOMAN VR, KOIVISTO VA, DEIBERT D, FELIG P, DEFRONZO RA. Increased insulin sensitivity and insulin binding to monocytes after physical training. *N Engl J Med* 1979, **301** : 1200-1204

STEWART PM, BOULTON A, KUMAR S, CLARK PM, SHACKLETON CH. Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone-cortisol conversion in subjects with central obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 1022-1027

STIEGLER P, CUNLIFFE A. The role of diet and exercise for the maintenance of fat free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sports Med* 2006, **36** : 239-262

TAILLANDIER D, AUROUSSEAU E, COMBERT L, GUEZENNEC CY, ATTAIX D. Regulation of proteolysis during reloading of the unweighted soleus muscle. *Int J Biochem Cell Biol* 2003, **35** : 665-675

TAIVASSALO T, DE STEFANO N, ARGOV Z, MATTHEWS PM, CHEN J, et coll. Effects of aerobic training in patients with mitochondrial myopathies. *Neurology* 1998, **50** : 1055-1060

TAIVASSALO T, DE STEFANO N, CHEN J, KARPATI G, AROLD DL, ARGOV Z. Short term aerobic training response in chronic myopathies. *Muscle Nerve* 1999, **22** : 1239-1243

TARNOPOLSKY MA, MAC DOUGALL JD, ATKINSON SA. Influence of protein intake and training status on nitrogen balance and lean body mass. *J Appl Physiol* 1988, **64** : 187-193

TODD RS, BUTTERFIELD GE, CALLOWAY DH. Nitrogen balance in man with adequate and deficient energy intake at three levels of work. *J Nutr* 1984, **114** : 2107-2118

TOIGO M, BOUTELLIER U. New fundamental resistance exercise determinants of molecular and cellular muscles adaptations. *Eur J Appl Physiol* 2006, **97** : 643-663

TOPIN N, MATECKI S, LE BRIS S, RIVIER F, ECHENNE B, et coll. Dose-dependant effect of individualized respiratory muscle training in children with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2002, **12** : 576-583

VIRU A. Plasma hormones and physical exercise. *Int J Sports Med* 1992, **3** : 201-202

WELLE S, BHATT K, SHAH B. Insulin-like growth factor-1 and myostatin mRNA expression in muscle : comparison between 62-77 and 21-31 yr old men. *Exp Gerontol* 2002, **37** : 833-839

WIDEMAN L, WELTMAN JY, HARTMAN ML, VELDHIJS JD, WELTMAN A. Growth hormone release during acute and chronic aerobic and resistance exercise: recent finding. *Sports Med* 2002, **32** : 987-1004

WOJTASZEWSKI JFP, HIGAKI Y, HIRSHMAN MF, DODSON MICHAEL M, DUFRESNE SD, et coll. Exercise modulates postreceptor insulin signaling and glucose transport in muscle-specific insulin receptor knockout mice. *J Clin Invest* 1999, **104** : 1257-1264

WOJTASZEWSKI JFP, NIELSEN P, HANSEN BF, RICHTER EA, KIENS B. Isoform-specific and exercise intensity-dependent activation of 5'-AMP-activated protein kinase in human skeletal muscle. *J Physiol* 2000, **528** : 221-226

WOJTASZEWSKI JFP, NIELSEN JN, RICHTER EA. Invited review: effect of acute exercise on insulin signaling and action in humans. *J Appl Physiol* 2002, **93** : 384-392

WOLBARSH ML, FRIDOVICH I. Hyperoxia during reperfusion is a factor in reperfusion injury. *Free Radic Biol Med* 1989, **6** : 61-62

ZIERATH JR. Invited review: Exercise training-induced changes in insulin signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2002, **93** : 773-781