Activité physique et hyperthermie

S. Banzet[a], N. Koulmann[a/b], L. Bourdon[a/b].

a. Unité physiologie des activités physiques militaires, Département environnements opérationnels, Institut de recherche biomédicale des armées, BP 73 – 91223 Brétigny-sur-Orge Cedex.
b. École du Val-de-Grâce, 1 place Alphonse Laveran – 75230 Paris Cedex 05.

Résumé

Lors de sa contraction, le muscle squelettique, moteur de l'activité physique, produit de la chaleur proportionnellement à l'intensité de l'exercice réalisé. Cette chaleur se transmet à l'ensemble de l'organisme qui doit alors la dissiper pour maintenir son homéostasie thermique. Cette dissipation repose largement sur le système cardiovasculaire qui assure la convection sanguine vers le territoire cutané puis sur l'évaporation de la sueur. Malgré tout, tout exercice physique s'accompagne d'une hyperthermie plus ou moins marquée qui, si elle favorise certains processus métaboliques, peut aussi avoir des effets délétères. Ainsi lors d'un exercice réalisé en ambiance chaude, la température musculaire s'élève de manière importante, provoquant une libération de radicaux libres ou un découplage des mitochondries. Si les systèmes cytoprotecteurs sont dépassés, ces phénomènes peuvent provoquer un déséquilibre de l'homéostasie calcique de la cellule musculaire, des modifications de l'utilisation des substrats énergétiques et finalement compromettent la contraction musculaire. Une autre conséquence de l'augmentation marquée de la température musculaire est une majoration de la production physiologique de cytokines pyrogènes, particulièrement d'interleukine-6, et le risque majoré de microlésions des fibres musculaires. Ces événements sont susceptibles d'activer et de recruter des cellules immunitaires, engendrant un état inflammatoire local. Un rôle de la déplétion énergétique au sein des fibres musculaires ou des signaux inflammatoires musculaires dans la pathogénie du coup de chaleur d'exercice a été évoqué, cependant cette hypothèse reste encore à étudier et à documenter sur le plan expérimental et clinique.

Mots-clés : Exercice. Inflammation. Lésions musculaires. Métabolisme énergétique. Stress thermique.

Abstract

PHYSICAL ACTIVITY AND HYPERTHERMIA

During contraction, skeletal muscles produce heat in proportion to exercises intensity. Heat is transferred to the whole body which must be dissipate it to maintain thermal homeostasis. Heat dissipation largely relies on cardiovascular system through blood conduction to cutaneous circulation and sweat evaporation. However any physical exercise can induce hyperthermia which can improve various metabolic processes but also be deleterious. Thus when exercising in a hot environment, skeletal muscles temperature rises substantially, inducing both free radicals release and mitochondria uncoupling. If cyto-protective systems are overwhelmed this can lead to abnormal myofiber calcium homeostasis modified substrate utilization and can finally impair muscle contraction. Another consequence of the important increase in muscle temperature is that physiological pyrogenic cytokines production and release are amplified, especially interleukin-6. Furthermore there is an increased risk of exercise-induced muscles micro-injuries. These events can stimulate various immune cells and induce a local inflammation. It has been proposed that myofiber energy depletion or muscle inflammatory signals could play a role in exertional heat stress pathophysiology, however experimental and clinical arguments are still lacking.

Keywords: Energy metabolism. Exercise. Heat stress. Inflammation. Muscle injuries.

S. BANZET, médecin en chef, praticien certifié de recherche. N. KOULMANN, médecin en chef, praticien professeur agrégé de recherche. L. BOURDON, médecin chef des services, praticien professeur agrégé de recherche.
Correspondance : S. BANZET. Unité physiologie des activités physiques militaires, Département environnements opérationnels, Institut de recherche biomédicale des armées, BP 73 – 91223 Brétigny-sur-Orge Cedex.
Email : sebastien.banzet@irba.fr

Introduction

Les activités militaires opérationnelles se caractérisent par des exercices répétés, intenses et/ou prolongés, souvent réalisés en environnement climatique contraignant. Elles s'accompagnent du port de charges, aggravé par la généralisation du port des protections

balistiques et l'arrivée de systèmes intégrés de type FELIN, plus lourds que les équipements classiques, ce qui entraîne une augmentation très marquée de la dépense énergétique.

Le but de cet article est de décrire les réponses physiologiques à l'exercice physique intense et prolongé, et de montrer que ce type d'exercice conduit toujours à une hyperthermie. Nous chercherons à fournir les bases biologiques de compréhension nécessaires pour appréhender les mécanismes qui permettent de contrôler cette hyperthermie, et qui sont de ce fait potentiellement défaillants au cours du coup de chaleur d'exercice.

Activité physique et production de chaleur

Charge thermique endogène et charge thermique exogène (fig. 1)

La réalisation d'un exercice physique produit de l'énergie mécanique à partir d'une énergie chimique potentielle ; la production de chaleur qui découle du rendement musculaire limité est proportionnelle à l'intensité de l'exercice et peut atteindre 4 500 à 5 000 kJ.h^{-1}. Si elle était stockée, une charge thermique de cet ordre serait suffisante pour augmenter la température corporelle de 1 ° C toutes les 5 à 7 minutes ; une telle augmentation continue de la température interne au cours de l'exercice est prévenue grâce à l'efficacité des réponses thermorégulatrices.

Le processus physiologique global de la thermolyse peut être séparé en deux phases successives et intriquées. La première concerne le transfert de la chaleur produite par les muscles actifs vers la surface cutanée, l'autre correspond à l'élimination de cette chaleur dans le milieu extérieur. Le transfert de la chaleur produite par les muscles actifs vers la surface cutanée s'effectue principalement par convection forcée, le sang jouant le rôle de fluide vecteur. Dès les premières minutes de l'exercice, la production de chaleur excède les pertes dans

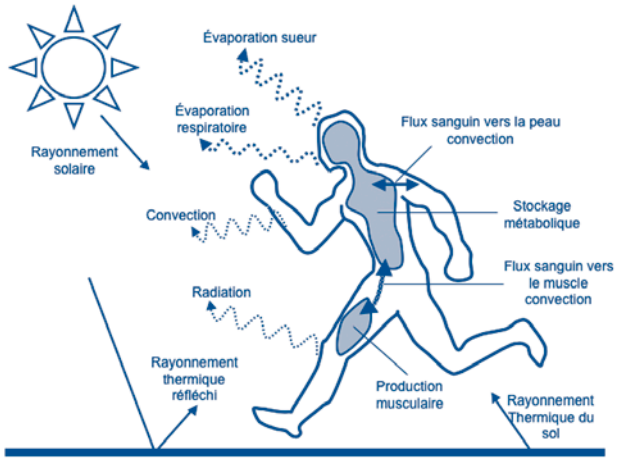


Figure 1. Mécanismes d'échanges de chaleur entre le corps et son environnement chez un sujet à l'exercice.

les muscles actifs. Le sang qui circule dans les capillaires de ces muscles se réchauffe à leur contact et distribue à l'organisme l'excès de chaleur produite. Comme la température interne augmente, le seuil de température pour la vasodilatation cutanée est dépassé ; il en résulte une augmentation importante du débit sanguin cutané, qui entraîne une facilitation topographique des échanges thermiques. Ainsi le flux de chaleur des muscles actifs vers la peau dépend d'une part du gradient de température entre muscles et sang, et d'autre part du gradient de température entre sang et peau et de la conductance cutanée, laquelle varie avec la résistance vasculaire cutanée. L'élimination de la chaleur vers le milieu extérieur dépend du gradient de température entre la peau et l'environnement : le sens de ces échanges s'inverse dès que la température ambiante est supérieure à la température cutanée moyenne (en pratique supérieure à 35 ° C). Dans ce cas, à la charge thermique endogène s'ajoute une charge thermique exogène. L'évaporation devient alors l'unique moyen de dissipation de la chaleur.

Thermolyse évaporatoire

L'évaporation sudorale est de loin le moyen de thermolyse le plus efficace, la sueur qui s'évapore entraînant une perte thermique de 2,45 kJ.g^{-1}. L'évaporation sudorale dépend étroitement des facteurs physiques de l'ambiance : elle est fonction du gradient de pression de vapeur d'eau entre la peau et l'environnement, et d'autant plus importante que l'air est chaud et sec. Il est possible de définir une évaporation maximale permise par l'ambiance, mais le plus souvent l'évaporation effective est inférieure : elle dépend en effet également de facteurs physiologiques tels que la mouillure de peau. Lorsque la peau est trop mouillée, l'eau ruisselle et cette eau est perdue pour la thermolyse. L'évaporation sudorale dépend également des vêtements, qui dans certains cas peuvent être totalement imperméables à l'eau, et constituent toujours un obstacle d'autant plus important qu'il peut être aggravé par le port permanent des protections balistiques. S'il est recommandé de répartir les charges autour et au plus près du centre de gravité des individus pour limiter la dépense énergétique, ce type de portage compromet l'évaporation de la sueur et donc la capacité à dissiper la chaleur.

L'évaporation sudorale dépend enfin du débit sudoral qui peut être considérable quand la température corporelle augmente, en relation avec l'intensité relative de l'exercice, les conditions climatiques d'ambiance (température d'air, humidité relative, vitesse du vent), et des caractéristiques intrinsèques de l'individu comme le niveau d'entraînement physique et d'acclimatement à la chaleur. En effet, chez le sujet entraîné et surtout chez le sujet acclimaté à la chaleur, la température seuil de déclenchement de la sudation est abaissée et le débit sudoral maximal est augmenté.

Schématiquement, pour de brèves périodes (1 à 2 h), le débit sudoral maximal est de l'ordre de 1,5 à 1,8 L.h^{-1}, et dans des conditions extrêmes, il a été rapporté qu'il pouvait atteindre jusqu'à 3,7 L.h^{-1} ! Sur plusieurs heures il est d'environ 1 L.h^{-1}. La concentration en sodium de la sueur est de l'ordre de 20 à 60 mEq.L^{-1} ; elle augmente

avec l'élévation du débit sudoral chez un même sujet, mais est diminuée pour un même débit sudoral sous l'effet de l'acclimatement à la chaleur et de l'entraînement physique. Les pertes sudorales de NaCl, de l'ordre de 2 g lors d'une activité physique réalisée par un sujet modérément entraîné, peuvent atteindre 6 ou 7 g.J^{-1} chez des sujets entraînés pratiquant une activité sportive régulière tous les jours. Ceci n'est pas négligeable par rapport aux entrées quotidiennes classiquement recommandées de 7 à 8 g de NaCl, même si ces pertes sudorales sont partiellement compensées par une moindre élimination rénale de NaCl.

Lorsqu'elle n'est pas compensée par une réhydratation adéquate, la sudation est responsable d'une réduction du volume de l'eau corporelle totale, qui peut affecter tous les espaces liquidiens de l'organisme. Puisque la sueur est hypotonique par rapport au plasma, la déshydratation s'accompagne d'une hyperosmolalité plasmatique, laquelle est partiellement compensée par une redistribution de l'eau entre les compartiments liquidiens de l'organisme.

Adaptations cardio-vasculaires au cours de l'exercice à la chaleur

Au cours de l'exercice, le système cardio-vasculaire doit s'adapter à la demande métabolique de l'organisme pour fournir l'oxygène et les substrats énergétiques aux muscles en activité. L'adaptation est double, s'effectuant à la fois au niveau central par mobilisation des réserves cardiaques et au niveau périphérique par redistribution du débit sanguin.

Au niveau central, le débit cardiaque augmente en fonction de la puissance de l'exercice. Cette élévation du débit cardiaque dépend de la stimulation sympathique qui accroît la contractilité cardiaque et donc le volume d'éjection systolique et augmente la fréquence cardiaque.

Au niveau périphérique, une redistribution du débit sanguin vers les muscles actifs au détriment des zones splanchniques et rénales est observée. Elle s'effectue par l'intermédiaire d'une modification de la vasomotricité artériolaire, variable en fonction de l'intensité relative de l'exercice. Lorsque l'exercice se prolonge et surtout s'il est effectué à la chaleur, se rajoute la nécessité d'accroître le débit sanguin cutané pour permettre le transfert de la chaleur métabolique produite au niveau des muscles vers la peau.

Lorsqu'il est pratiqué sans contrainte thermique surajoutée, l'exercice prolongé s'accompagne d'une diminution progressive des pressions veineuse centrale et artérielle ainsi que du volume d'éjection systolique, alors que la fréquence cardiaque augmente. La déshydratation, si elle est à l'origine d'une diminution du volume plasmatique, entraîne une augmentation supplémentaire de la fréquence cardiaque qui compense la réduction du volume d'éjection systolique, le débit cardiaque ne variant pas, sauf pour des niveaux majeurs de déshydratation (perte de 7 % de la masse corporelle). Par contre, lorsque l'exercice est réalisé en ambiance chaude, la déshydratation même modérée entraîne une élévation marquée de la fréquence cardiaque qui ne peut cependant pas compenser la diminution du volume d'éjection systolique. Dans ces conditions particulièrement défavorables, il existe une compétition entre la demande métabolique et les nécessités thermolytiques pour une possibilité réduite d'adaptation du débit cardiaque aux différentes demandes (1).

Stockage thermique

Les réponses thermorégulatrices s'instaurent avec un certain délai, pendant lequel l'organisme stocke de la chaleur et la température corporelle augmente. Quand les conditions de réalisation de l'exercice physique (nature des vêtements portés, ambiance climatique, état d'hydratation du sujet) le permettent, l'évacuation de chaleur par évaporation sudorale compense la production métabolique de chaleur, l'équilibre thermique est alors réalisé et la température corporelle profonde de l'organisme se stabilise au niveau atteint à ce moment, toujours à un niveau plus élevé que le niveau normal. Cela explique que tout exercice physique intense et prolongé s'accompagne d'une hyperthermie.

Dans certaines conditions, l'équilibre n'est jamais réalisé, soit parce que les conditions climatiques sont défavorables (temps chaud et humide par exemple), soit parce que les vêtements portés sont trop isolants (tenue de combat, tenue de protection). Pour une même production de chaleur métabolique, il existe de plus une augmentation du stockage thermique sous l'effet de la déshydratation, liée à la diminution de la dissipation de la chaleur (2). En effet, l'insuffisance du transfert de la chaleur des muscles en activité vers la peau en raison de l'élévation du seuil thermique de déclenchement de la vasodilatation et de la diminution du débit sanguin cutané maximal (3) est sans doute aggravée par l'insuffisance du transfert de la chaleur de l'enveloppe cutanée vers l'ambiance, en raison de l'augmentation parallèle du seuil thermique de déclenchement de la sudation (4). Dans ces conditions, la température de la peau, qui n'est pas refroidie par l'évaporation sudorale, peut atteindre des niveaux très élevés, supérieurs à 37 ° C ; il s'agit alors d'une hyperthermie qualifiée d' « incompensable », qui conduit obligatoirement à un accident si l'exercice physique n'est pas interrompu à temps (5).

Le muscle et l'hyperthermie

Description structurale du muscle

L'unité fonctionnelle du muscle

Le muscle strié squelettique est un tissu hétérogène. L'unité fonctionnelle du muscle est l'unité motrice, qui se définit comme l'ensemble constitué par un motoneurone et les fibres musculaires qu'il innerve. Il existe différents types d'Unités motrices (UM) : chez les mammifères, il en existe trois types décrits selon leurs propriétés contractiles :

– UM lentes, composées d'un motoneurone de petite taille à activité tonique ; lorsqu'elles sont activées, leur durée de mise en action est longue (temps de montée long) et le temps de 1/2 relaxation est aussi relativement long. En réponse à un train de stimulations, la force délivrée

est d'intensité modérée mais constante au cours du temps : elles sont résistantes à la fatigue. Elles ont pour particularités de contenir un nombre relativement peu important de fibres, et sont richement vascularisées ;

– UM rapides et fatigables, composées d'un motoneurone de grande taille à activité phasique ; leurs temps de montée et de 1/2 relaxation sont courts. Le pic de force est beaucoup plus important que pour les UM lentes, essentiellement parce que le nombre de fibres est beaucoup plus important. La réponse au train de stimulation est une décroissance très rapide de la force délivrée (d'où leur qualificatif de fatigable) ;

– UM rapides et résistantes à la fatigue : intermédiaires, avec un motoneurone de taille intermédiaire qui génère au niveau des fibres un pic de force important qui se maintient relativement bien dans le temps. Elles ont un comportement contractile de type rapide mais le pic de force est moins important que pour les UM rapides et fatigables ; leurs fibres sont relativement bien vascularisées. Il faut noter le nombre de myofibrilles par unité de surface est plus important dans les fibres des UM rapides.

L'organisation fonctionnelle des UM a plusieurs conséquences :

– le recrutement des UM est coordonné : quel que soit le type de force appliqué, ce sont les UM lentes qui sont recrutées en premier ; si le pic de force exigé est important, les UM rapides et résistantes à la fatigue sont ensuite recrutées, puis enfin les UM rapides et fatigables. Ces dernières sont en général les plus nombreuses et leur recrutement est intermittent. Ce mode de recrutement permet la gradation de la force. Dans un muscle actif au cours d'une activité dynamique, toutes les UM ne sont pas recrutées ;

– les UM lentes sont recrutées pour des mouvements qui doivent durer dans le temps (ainsi les muscles posturaux sont essentiellement composés d'UM lentes) ; à l'inverse, pour les mouvements phasiques qui nécessitent la délivrance de force, les UM rapides et fatigables sont recrutées. La délivrance de force dépend du nombre d'UM recrutées ;

– la finesse des mouvements dépend inversement du nombre de fibres dans chaque UM ; ainsi les muscles oculomoteurs qui ont une grande finesse de mouvement, ont un nombre de fibres par UM très faible (4 à10), alors que les UM du muscle quadriceps peuvent comporter de 50 à 150 fibres par UM.

Typologie des fibres

Une unité motrice comprend des fibres musculaires de même type. La typologie des fibres est définie par la caractérisation des chaînes lourdes de la myosine (MHC). La myosine est la protéine contractile la plus importante quantitativement, et elle porte le site de dégradation de l'ATP qui fournit l'énergie de la contraction. La myosine existe sous différentes isoformes ; les isoformes sont des protéines de même fonction mais de composition moléculaire différente. La myosine est un dimère de deux protéines complexes (chaînes lourdes) aux queues entrelacées, avec un fragment intermédiaire et des têtes globulaires qui comportent le site de dégradation de l'ATP ; quatre autres protéines sont situées au niveau des têtes et forment les chaînes légères, deux chaînes légères essentielles et deux chaînes légères régulatrices.

Chez l'Homme, il existe trois isoformes de chaînes lourdes de myosine (MHC) : MHC-lente ou de type I, et MHC rapides de type IIA et IIX. Le qualificatif de lent ou rapide fait référence à la vitesse de dégradation de l'ATP, qui conditionne en grande partie la vitesse de contraction de la fibre. Si on ne mesure pas les propriétés métaboliques d'un muscle en faisant le typage en protéines contractiles, au plan fonctionnel ces caractéristiques sont liées. Ainsi :

– les UM lentes contiennent des fibres musculaires lentes ou de type I associées à MHC-1 : elles ont un métabolisme oxydatif, avec de nombreuses mitochondries et sont richement dotées en capillaires ;

– les UM rapides et résistantes à la fatigue contiennent des fibres de type IIA associées à MHC-2A : elles sont intermédiaires au plan de l'équipement enzymatique, avec un métabolisme glycolytique et oxydatif ;

– les UM rapides et fatigables contiennent des fibres de type IIX associées à MHC-2X : elles ont un métabolisme glycolytique, contiennent moins de mitochondries et sont peu capillarisées.

Bases structurales du couplage excitation-contraction (fig. 2)

La transmission de l'influx nerveux se fait au niveau de la plaque motrice, qui est la synapse neuro-musculaire. L'arrivée du potentiel d'action neuronal au niveau du bouton présynaptique déclenche la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique. L'acétylcholine vient se fixer sur des récepteurs spécifiques localisés dans le sarcolemme, membrane plasmique de la cellule musculaire. Si la stimulation est suffisamment importante, il y a développement d'un potentiel d'action musculaire. Dans la fibre musculaire striée squelettique, le potentiel d'action dure 1 à 2 ms, il est terminé bien avant l'apparition des signes mécaniques de la contraction. La dépolarisation de la membrane de la fibre musculaire striée squelettique déclenche la libération du calcium dans le sarcoplasme. L'activité mécanique qui fait suite peut durer 100 ms ou plus.

Le couplage excitation-contraction se déroule au niveau de la triade, qui met en contact étroit des invaginations du sarcolemme (tubules transverses TT) et le réticulum sarcoplasmique, compartiment intracellulaire spécialisé dans le stockage et la libération du calcium dont la structure est très particulière, avec deux parties : les citernes terminales, gros renflements situées de part et d'autre des tubules TT, et le réticulum sarcoplasmique longitudinal, fin réseau reliant les citernes terminales. Cette différence structurale est assortie d'une différence fonctionnelle, les citernes terminales étant plus spécialement impliquées dans la libération du calcium et le réticulum sarcoplasmique longitudinal dans sa recapture ou repompage.

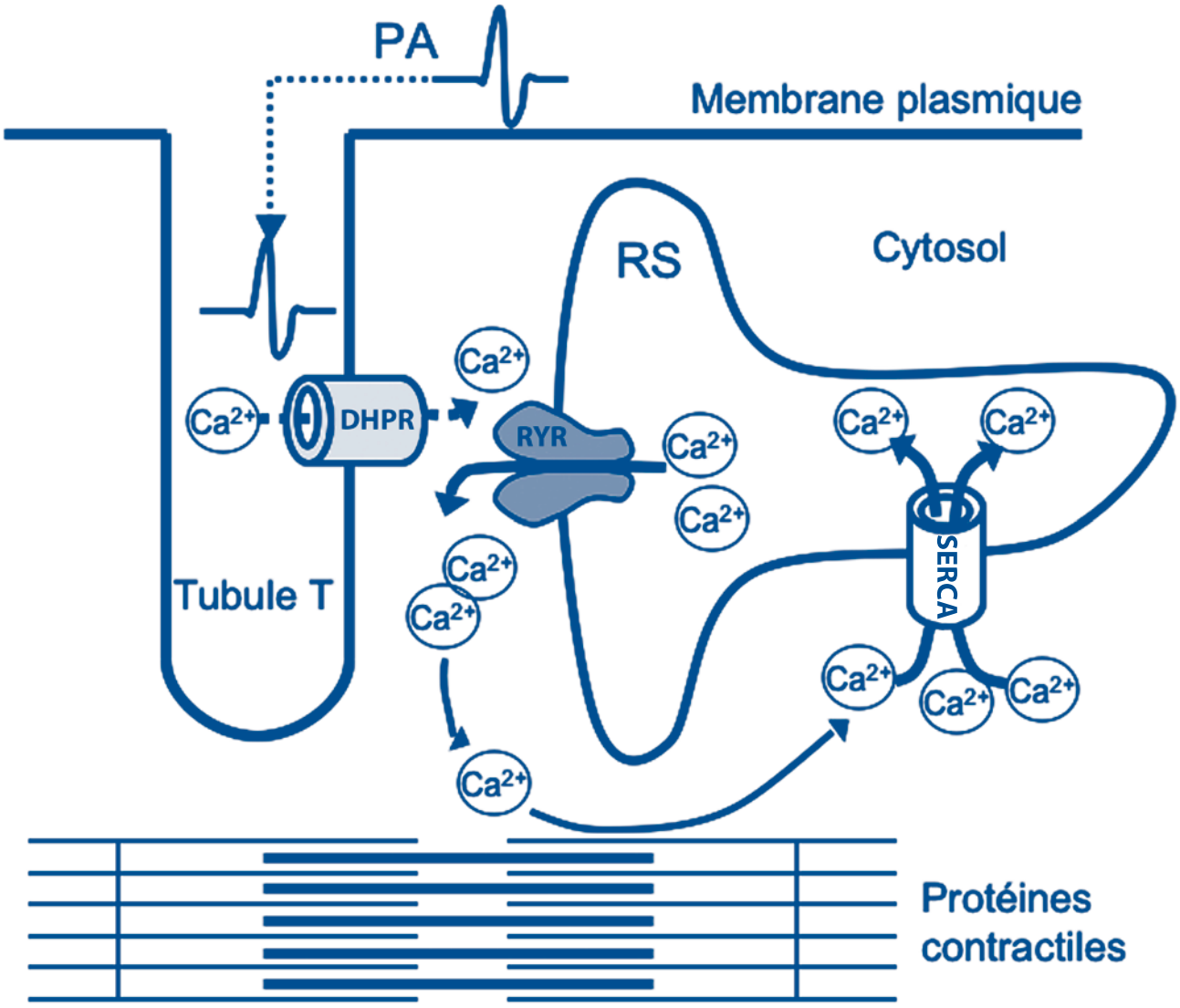


Figure 2. Représentation schématique du couplage excitation-contraction dans la fibre musculaire striée. Le potentiel d'action (PA) diffuse le long de la membrane plasmique et se propage dans les tubules T. Le récepteur aux dihydropirydines (DHPR), canal voltage dépendent, s'ouvre et laisse entrer du calcium (Ca^{2+}) dans l'espace triadique compris entre les tubules T et les citernes terminales du réticulum sarcoplasmique (RS). L'augmentation locale de la concentration en Ca^{2+} déclenche l'ouverture du récepteur à la ryanodine (RyR1), enchâssé dans la membrane du RS, qui laisse passer de façon massive du Ca^{2+} du RS dans le cytosol. L'augmentation de la calcicytie provoque le glissement myofibrillaire, support de la contraction musculaire. Les pompes sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase (SERCA) assurent la recapture du calcium cytosolique vers le RS, permettant ainsi la relaxation musculaire.

Les mouvements du calcium et l'homéostasie cellulaire

La libération des ions calcium

La libération d'ions calcium du réticulum sarcoplasmique vers le cytosol de la fibre musculaire s'effectue grâce à l'intervention de deux types de canaux calcium :

– le récepteur des dihydropiridines (DHPR), localisé au niveau de la membrane des tubules TT, est un canal calcium voltage-dépendant ; il est activé par la dépolarisation membranaire ;

– le récepteur à la ryanodine de type 1 (RyR1), localisé au niveau de la membrane du réticulum sarcoplasmique, est un canal de libération d'ions calcium. La libération du calcium est déclenchée par une interaction mécanique directe entre DHPR activé et RyR1.

RyR1 est un complexe macromoléculaire composé d'un homo-tétramère de sous-unités RyR1 auquel sont associées de nombreuses protéines régulatrices. RyR1 est une cible pour les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'azote (RNS) produites lors de l'activité physique de façon physiologique. Des mutations au niveau de cette protéine pourraient être à l'origine de son dysfonctionnement et expliquer certains cas de coup de chaleur (voir l'article de Bourdon, et al. dans ce dossier).

La recapture du calcium

Le RS longitudinal encore appelé libre ou non-jonctionnel, contient une forte proportion de pompes

calciques ATP-dépendantes appartenant à une famille d'enzymes, les *sarcoplasmic/endoplasmic reticulum* Ca^{2+}*-ATPases* (Serca). Ces molécules sont impliquées dans le transport du calcium du cytosol vers la lumière du réticulum sarcoplasmique, donc dans la recapture du calcium nécessaire à la relaxation. Les Serca peuvent être divisées en trois groupes principaux (Serca 1–3), issues de trois gènes différents, qui produisent eux-mêmes plusieurs isoformes en fonction du développement. Dans le muscle squelettique adulte, Serca-1a est présente dans les fibres musculaires à contraction rapide, alors que Serca-2a est la forme principale dans les fibres musculaires squelettiques adultes à contraction lente. Les Serca sont des ATPases qui subissent des changements conformationnels au cours de l'hydrolyse de l'ATP. Il existerait des différences cinétiques entre les isoformes, avec des répercussions physiologiques sur la recapture du calcium.

L'augmentation de la température du muscle perturbe considérablement la recapture du calcium par le réticulum sarcoplasmique (6). Cette altération des mouvements du calcium se traduit par une baisse des performances musculaires au cours de contractions répétées, et par une plus grande sensibilité à la fatigue au cours de l'exercice à la chaleur.

Production d'ATP et filières énergétiques

La contraction musculaire requiert l'hydrolyse de l'ATP au niveau de la tête de myosine (MHC) pour permettre le glissement des filaments de myosine par rapport à ceux d'actine, et générer ainsi la force. L'ATP est également nécessaire à la recapture du calcium, et en règle générale indispensable au fonctionnement de toutes les pompes ioniques, en particulier la pompe Na^+/K^+ sarcolemmale.

Filières énergétiques

L'ATP est produite par la cellule musculaire selon trois voies énergétiques différentes : la voie dite anaérobie alactique ou voie des phosphagènes, produit de l'ATP à partir de la phosphocréatine (PCr) et de l'ADP. C'est la source la plus rapide d'ATP pour le muscle, mais elle est très limitée (permet quelques secondes de contraction) ; pour une molécule de PCr consommée, une molécule d'ATP est régénérée. La glycolyse anaérobie est un autre système anaérobie qui permet, à partir d'une molécule de glucose, de produire deux molécules d'ATP, le pyruvate formé étant transformé en lactate. Cette voie produit également des ions H^+, d'où une acidose cellulaire. Enfin, la troisième voie de production de l'ATP est la voie des oxydations de substrats (essentiellement glucose et acides gras), qui aboutit à la phosphorylation oxydative dont le siège est la mitochondrie. Le rendement énergétique de l'oxydation du glucose est 19 fois supérieur à celui de la glycolyse anaérobie puisque chaque molécule de glucose fournit alors 38 ATP ; le rendement de l'oxydation des acides gras est encore supérieur. L'utilisation de ces substrats n'est pas aléatoire et dépend étroitement de l'intensité de l'exercice. Les acides gras sont oxydés de manière préférentielle lors d'exercices d'intensité faible ou modérée. Ils sont d'abord issus de stocks présents dans les cellules musculaires sous forme de triglycérides, rapidement disponibles pour les fibres qui se contractent. Puis les cellules musculaires captent des acides gras circulants provenant du tissu adipeux blanc qui constitue une énorme réserve de triglycérides mais qui est plus difficilement mobilisable à l'exercice. Le glucose est le substrat énergétique principal au cours d'exercices d'intensité élevée. Comme pour les acides gras, le muscle dispose de réserves propres, accumulées sous forme de glycogène au sein même des fibres musculaires. Lors de la contraction, ces stocks sont utilisés en premier et quand le niveau de ces réserves diminue, le muscle capte du glucose sanguin issu soit du foie, soit du glucose ingéré, le plus souvent dans la boisson. L'utilisation des substrats est contrôlée à la fois par des phénomènes intra-musculaires liés à la contraction, mais aussi par le système nerveux autonome et de nombreuses hormones comme l'insuline, le glucagon, le cortisol et les catécholamines.

L'apport en oxygène et substrats énergétiques au cours de l'exercice à la chaleur.

Indéniablement, la redistribution des fluides observée à l'exercice à la chaleur représente un facteur pénalisant pour l'apport en oxygène et en substrats. L'augmentation du débit sanguin cutané et les besoins en convection interne de la chaleur conduisent à une véritable compétition entre les débits sanguins locaux, préjudiciable au débit sanguin musculaire. De plus, l'utilisation des substrats énergétiques est modifiée au cours de l'exercice à la chaleur : l'utilisation du glucose est majorée, alors que celle des acides gras diminue de manière sensible (7). Lorsque l'exercice est réalisé à la chaleur, on observe une augmentation de près de 25 % de l'utilisation du glycogène musculaire ainsi qu'une baisse très nette de l'utilisation du glucose ingéré, provenant du courant circulatoire (8). Les mécanismes précis de l'augmentation de l'utilisation des glucides à l'exercice ne sont pas parfaitement connus, mais pourraient être en partie liés à la majoration de la réponse catécholaminergique à la chaleur, la fonction propre des mitochondries, l'activité d'enzymes du métabolisme énergétique, et/ou le patron d'activation des unités motrices.

Production d'espèces radicalaires de l'oxygène

L'exercice physique entraîne la production de radicaux libres de l'oxygène (ROS : *reactive oxygen species*). En effet, la mitochondrie, au cœur de l'énergétique cellulaire, est en même temps un des sites majeurs de production de ces ROS. La demi-vie des ROS étant extrêmement courte, c'est le plus souvent des paramètres indirects comme les activités des systèmes enzymatiques antioxydants ou les marqueurs cellulaires de dommages oxydatifs (peroxydation lipidique ou dommages à l'ADN) qui ont été mesurés dans le plasma. Si cette production de ROS est maintenant reconnue comme étant

une voie de signalisation intracellulaire importante conduisant les adaptations physiologiques à l'exercice (9), la production excessive de ROS est susceptible de créer un stress oxydatif responsable de dommages cellulaires, en particulier lorsque les systèmes de protection cellulaire font défaut (10).

L'augmentation de la température musculaire à l'exercice, majorée lorsque celui-ci est réalisé à la chaleur, a des conséquences sur le rendement mitochondrial, en créant probablement des fuites de protons par déstructuration des membranes de la mitochondrie. Ce découplage mitochondrial s'accompagne d'une production accrue de ROS (11).

L'altération de la fonction mitochondriale a des conséquences directes sur les performances musculaires ; c'est ainsi que la consommation d'oxygène par le muscle augmente au cours de contractions isométriques réalisées à la chaleur, parallèlement à celle de mitochondries isolées. Enfin, on sait que la température a des conséquences directes sur l'activité de certaines enzymes impliquées dans le métabolisme énergétique. *In vivo*, l'activité de certaines enzymes pourrait être augmentée de 30-40 % avec une augmentation de 2 ° C de la température du muscle, augmentant ainsi la production d'énergie, mais aussi la consommation d'oxygène et de substrats.

Conséquences des modifications énergétiques

En cas de surcharge mécanique importante, les besoins en ATP pourraient excéder sa production, ce qui aurait pour effet d'augmenter la concentration intracellulaire et intra-mitochondriale de calcium, donc d'affecter la production d'ATP, créant ainsi un cercle vicieux conduisant à la déplétion énergétique, alors même que les besoins augmentent du fait de l'acidose, et que la fonction mitochondriale s'altère. L'accumulation intracellulaire de calcium active également des enzymes destructrices de protéines, les protéases calcium-dépendantes, qui entrainent un catabolisme cellulaire (fig. 3).

Ce déséquilibre entre besoins et production d'ATP aboutissant à l'accumulation de Ca^{2+} et à la faillite des pompes ioniques a conduit certains auteurs à proposer ce mécanisme comme hypothèse physio-pathologique du coup de chaleur d'exercice (12, 13). Cette hypothèse a été renforcée par les résultats d'une analyse de biopsies musculaires de patients ayant présenté un CCE, montrant chez ces patients une prédominance de fibres de type II, dont le rendement énergétique est moindre que les fibres de type I du fait d'un métabolisme énergétique essentiellement glycolytique et d'une plus faible quantité de mitochondries (12,14).

Les systèmes de protection cellulaire

En dehors des systèmes enzymatiques anti-oxydants, il existe des systèmes de protection cellulaire ubiquitaires, parmi lesquels figurent les protéines de choc thermique ou « *heat shock protein* » (HSP)(15). C'est un système hautement conservé dans des organismes aussi divers que les bactéries, les animaux et les plantes, ce qui suggère que ces protéines possèdent une fonction

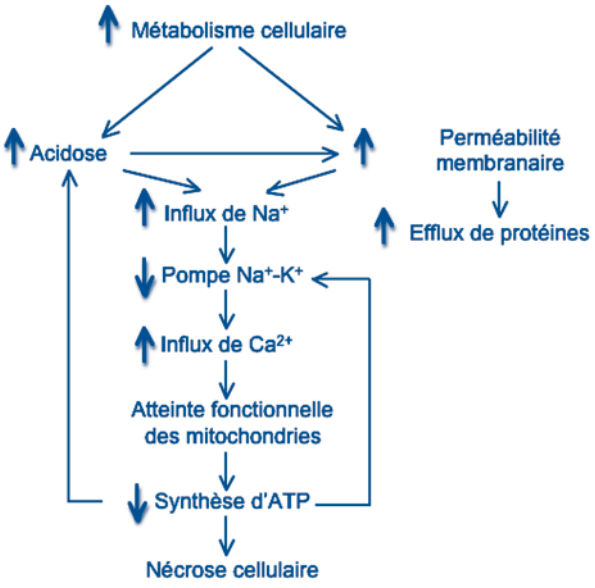


Figure 3. Schéma décrivant le modèle physiopathologique liant la déplétion énergétique et la nécrose cellulaire (12).

essentielle pour la survie de l'organisme. Les HSP ont également un haut degré d'homologie entre elles ; elles sont ubiquitaires et abondantes dans tous les compartiments subcellulaires.

Fonction des HSP

Ces protéines dites chaperones ont la propriété d'interagir et de se fixer sur toute protéine qui se trouve dans une conformation non « native » et contribuent soit à leur donner leur conformation spatiale définitive (protéines immatures), soit à leur redonner une conformation normale ou les diriger vers les systèmes de dégradation protéique de la cellule (protéines dénaturées). Elles interfèrent avec le stress oxydatif et bloquent les voies apoptotiques, concourant ainsi à la survie cellulaire. Quand des cellules sont soumises à un choc thermique non létal mais suffisant pour induire une augmentation de la synthèse des HSP, elles sont alors capables de résister à un deuxième choc thermique de plus grande intensité qui, lui, aurait dû être létal. Ce phénomène est dénommé « thermotolérance ». L'induction des HSP par une courte exposition à des températures élevées confère également un effet de protection croisée vis-à-vis d'autres formes de stress (ischémie/reperfusion, endotoxines, toxiques…). Ainsi, alors qu'une exposition prolongée à des conditions extrêmes peut mener à la mort cellulaire et tissulaire, l'induction des HSP peut résulter dans une tolérance à différents stress intenses et une cytoprotection vis-à-vis des dommages protéiques induits par ces stress. La présence de protéines endommagées semble être par elle-même un signal important pour l'induction de l'expression des HSP, et de ce fait la synthèse des HSP est induite non seulement par l'hyperthermie mais aussi par tout stress conduisant à l'accumulation de protéines anormales.

Différentes familles de HSP

Les HSP ont été regroupées en six familles principales en fonction de leur masse moléculaire : HSP110, 90, 70, 60, 47, 25-30 kDa. Bien que les HSP partagent des propriétés communes, chaque famille présente des particularités concernant leur mécanisme d'action, la spécificité du substrat, la dépendance ou non vis-à-vis de l'ATP, et la localisation intracellulaire.

Quatre familles jouent un rôle particulièrement important dans la thermotolérance, les HSP90, HSP70, HSP60 et HSP27.

Les protéines de choc thermique de 90 kDa font partie des HSP les plus abondamment exprimées constitutivement, leur expression augmentant encore lors de stress. Les HSP 90 se localisent dans le cytosol et une partie d'entre elles migrent dans le noyau de la cellule. Elles forment des complexes avec des protéines intervenant dans la transduction de signaux cellulaires (récepteurs des hormones stéroïdes, protéines kinases cellulaires et virales, oncogènes, facteurs de transcription). Elles participent aussi au transport de protéines à l'intérieur de la cellule. Le rôle supposé des HSP 90 dans leurs interactions avec les récepteurs nucléaires des stéroïdes est de stabiliser ces protéines sous une forme inactive.

Les HSP de 60 kDa sont exprimées de manière constitutive dans le cytosol puis subissent une translocation vers la mitochondrie. Ce sont les « chaperons » moléculaires majeurs de la mitochondrie. Ces HSP60 sont aussi inductibles.

Les protéines de choc thermique de faible masse moléculaire ou sHSPs pour « *small heat shock proteins* » forment une famille ubiquitaire et abondante dont il n'existe qu'un représentant chez l'homme, HSP27, exprimée relativement faiblement dans la cellule normale mais qui montre une forte induction lors de stimuli comme le choc thermique, le stress oxydatif, les cytokines et les facteurs de croissance. L'expression et surtout la phosphorylation de HSP27 semble intervenir dans la thermotolérance.

Les protéines de choc thermique de 70 kDa sont les plus étudiées, les plus abondantes et les plus conservées. La famille HSP70 comprend différents membres présentant un haut degré d'homologie. Il existe au minimum cinq protéines HSP70 chez les mammifères, certaines étant exprimées de manière constitutive alors que d'autres apparaissent strictement inductibles lors de stress. Dans cette large famille, chaque membre a évolué pour remplir des rôles spécifiques dans différents compartiments cellulaires. Elles partagent également la fonction de chaperon moléculaire, liant transitoirement des protéines immatures ou dénaturées afin d'éviter que ces dernières n'interagissent de manière inappropriée et prévenant alors une mauvaise conformation, une agrégation ou une perte de fonction. L'action des HSP70 est dépendante de l'ATP qui leur permet de changer de conformation pour opérer. HSP70 est la protéine de choc thermique inductible par excellence. Dans des conditions normales, elle est présente en faible quantité et localisée principalement dans le cytosol. Cette sous-famille de HSP70 est codée par deux gènes différents, *hsp70.1* et *hsp70.3* dont l'expression est inductible. Leur homologie est telle que leurs produits ne sont pas distinguables. Lors d'une activation, les HSP70 présentes sont relocalisées dans le noyau où elles participent notamment à la maintenance de l'assemblage et de la translocation des ribosomes, et sont ensuite surexprimées dans le cytoplasme. Les inducteurs de l'expression de HSP70 sont nombreux et incluent le choc thermique mais aussi l'ischémie/reperfusion, l'hypoxie, l'hydrogène peroxyde, les radicaux libres, la déplétion d'ATP, pour ne citer que ceux qui jouent potentiellement un rôle au cours de l'exercice à la chaleur. HSP70 est la protéine la plus étudiée dans le phénomène de thermotolérance. HSC 70 est l'homologue constitutive de HSP 70. Exprimée principalement sous conditions basales, elle est faiblement induite par le choc thermique. Dans le muscle squelettique, il existe une expression constitutive des formes inductibles d'HSP 70 dans les fibres lentes/oxydatives ; l'exercice physique induit une transcription rapide du gène qui se traduit par une augmentation de la protéine après l'exercice. Cette réponse est dépendante de l'intensité de l'exercice et l'effet d'un exercice unique est cumulatif, l'entraînement provoquant une augmentation du contenu musculaire en HSP chez l'homme. Les stimuli à l'origine de l'induction des gènes HSP dans le muscle à l'exercice sont mal définis et pourraient être indépendants de l'élévation de la température corporelle. La production de radicaux libres et la baisse des réserves en glycogène semblent être des événements importants. L'effet protecteur de ces protéines s'exerce à plusieurs niveaux. Au cours de l'exercice elles pourraient protéger les pompes à calcium sarcoplasmiques Serca de l'inactivation induite par la chaleur, évitant une accumulation de calcium délétère pour la fonction contractile et la survie de la cellule musculaire (16). Au décours d'un exercice, elles prendraient en charge les protéines dénaturées évitant la formation d'agrégats protéiques susceptibles de provoquer la mort cellulaire par apoptose. Par ailleurs elles seraient impliquées dans l'augmentation du *turn-over* protéique (à la fois dans la synthèse/réparation et la dégradation) résultant de l'entraînement physique.

HSP et coup de chaleur d'exercice

Des observations cliniques récentes ont révélé que les niveaux de HSP sériques étaient élevés chez des volontaires sains dont la température centrale était augmentée au dessus de 39 ° C, et que l'acclimatation à la chaleur se caractérisait par des niveaux de base de HSP70 plus élevés. Par contre, une diminution des HSP70 a été mise en évidence chez des patients CCE, avec une diminution d'autant plus importante que le CCE était sévère. Parallèlement, des anticorps anti-HSP70 ont été trouvés chez des patients ayant des antécédents de CCE. L'augmentation des niveaux de HSP70 serait un facteur pronostique favorable pour les patients CCE, alors qu'à l'inverse des niveaux élevés d'anticorps anti-HSP 70 contribuant à de faibles niveaux d'HSP 70 pourraient participer à la survenue d'un CCE (17).

Réponse immuno-inflammatoire du muscle

Production de cytokines par le muscle

Pendant longtemps le monde médical a suspecté une interaction entre l'activité physique d'un individu et sa capacité à faire face à diverses maladies, infectieuses en particulier. L'idée prévalait que l'excès d'exercice fragilisait l'immunité, alors qu'une pratique raisonnée pouvait la renforcer. L'essor récent de l'immunologie de l'exercice, sous l'impulsion des connaissances croissantes sur le rôle des cytokines et chimiokines dans l'orchestration de la réponse immunitaire et du développement des sports d'hyper-endurance, a permis de mieux comprendre les mécanismes qui gouvernent les liens exercice/immunité. Les premiers travaux ont montré une augmentation plasmatique de diverses cytokines et chimiokines pro- et anti- inflammatoires à l'arrêt ou dans les heures suivant la fin d'un exercice prolongé. Des pics plasmatiques de *tumor necrosis factor alpha* (TNF-α), d'interleukine (IL)-6, d'IL-1β ou de *macrophage inflammatory protein* (MIP) ont été décrits au décours d'exercice très intenses, prolongés ou pourvoyeurs de lésions musculaires. Une production « en miroir » de cytokines anti-inflammatoires comme IL-10, IL-4 ou IL-1ra (IL-1 *receptor antagonist*) a été décrite dans les heures suivantes (18). Un syndrome inflammatoire systémique d'exercice comparable à celui décrit dans les traumatismes ou les endotoxémies a donc été suspecté, ayant pour point de départ des lésions musculaires d'exercices. Cependant les variations de cytokines plasmatiques étaient retrouvées de façon très inconstante, à l'exception notable de l'IL-6 dont les concentrations plasmatiques augmentent (jusqu'à 100 fois) dès lors que l'exercice est de durée et d'intensité élevée. L'hypothèse d'une réaction inflammatoire a alors été mise à mal du fait que l'élévation d'IL-6 se produit même lors d'exercices parfaitement tolérés, en l'absence de lésions musculaires et qu'elle n'est plus retrouvée deux heures après l'exercice. De plus, l'origine de cette IL-6 est le muscle squelettique et non les cellules immunitaires (19). La production musculaire d'IL-6 a été bien caractérisée et sa première particularité est qu'elle est uniquement le fait des muscles qui se contractent, éliminant par là une stimulation en réponse à des facteurs systémiques (hormones, température…). Par ailleurs, la production d'IL-6 est très dépendante de la disponibilité en glucides de l'organisme. L'ingestion de glucose en cours d'exercice diminue notablement les concentrations plasmatiques d'IL-6 et sa production musculaire est d'autant plus marquée et précoce que les réserves en glycogène du muscle sont basses. Ces observations ont été reliées aux résultats obtenus en dehors de situations d'exercices pour forger l'hypothèse d'un rôle métabolique d'IL-6. En effet, l'IL-6 provoque une hyperglycémie et une diminution du glycogène hépatique chez le rat et augmente la libération hépatique de glucose chez l'homme. Depuis, il a été montré qu'au cours d'un exercice prolongé, l'IL-6 agit directement sur le tissu hépatique pour favoriser la production hépatique de glucose (20). L'étude des déterminants cellulaires de la transcription du gène IL-6 dans le muscle actif a montré que ce sont bien les fibres musculaires actives qui produisent IL-6, sous contrôle de voies de signalisations sensibles à la contraction musculaire (mouvements de calcium) ou à la baisse des réserves en glycogène. Ainsi, en dehors de toute lésion musculaire ou inflammation, le muscle produit de l'IL-6 parce qu'il se contracte et que se pose le problème de son ravitaillement en substrats énergétiques quand l'exercice se prolonge et que ses réserves propres s'épuisent. Le muscle se comporte alors comme un organe endocrine qui émet un signal à destination du foie, organe susceptible de lui fournir du glucose (21). Lors d'un exercice en ambiance chaude, le métabolisme musculaire est affecté avec une dégradation plus marquée (+25 %) du glycogène musculaire et une plus grande accumulation de lactate. La température musculaire significativement plus élevée pourrait augmenter l'activité des enzymes de la glycogénolyse et de la glycolyse anaérobie. Dans ces conditions, la production d'IL-6 est majorée par la baisse du glycogène musculaire et possiblement par l'augmentation des catécholamines circulantes (22).

Les lésions musculaires d'exercice

La chaleur augmente la production de ROS, entrave la recapture du calcium activant ainsi des protéases (calpaïnes), modifie les propriétés mécaniques des fibres musculaires et diminue le débit sanguin musculaire. L'ensemble de ces perturbations, associées à la déshydratation, favorisent la survenue de micro-lésions musculaires d'exercice susceptibles de provoquer un afflux de cellules inflammatoires dont le rôle est d'assurer l'évacuation des débris cellulaires et d'initier la réparation tissulaire (23, 24). Dans ce cas, la production de cytokines n'est plus le fait des fibres musculaires mais bien de cellules du système immunitaire et l'évolution de leurs concentrations plasmatiques est très différente de celle décrite précédemment. En effet, IL-6 n'est plus isolée mais associée à des cytokines pro-inflammatoires (TNF-α en particulier) et l'élévation des taux circulants perdure plusieurs heures ou jours après la fin de l'exercice (25).

Comme de très nombreuses cellules de l'organisme, les fibres musculaires sont capables de reconnaître des fragments de paroi ou d'acide nucléiques de bactéries. Les *Toll like receptor* (TLR), dont plusieurs types sont présents sur la membrane des fibres musculaires, jouent ce rôle de reconnaissance et activent des voies cellulaires de réponse à l'inflammation. Le muscle peut alors produire des cytokines (TNF-α, IL-1β et IL-6), contribuant à l'activation et au recrutement des cellules du système immunitaire (26). L'existence d'une translocation bactérienne au travers de l'épithélium intestinal lors d'exercices prolongés même bien tolérés est donc susceptible d'engendrer une réponse cytokinique de type pro-inflammatoire dans les muscles, en dehors de toute lésion cellulaire.

L'exercice physique en ambiance chaude combine donc les risques de production accrue de cytokines et de lésions musculaires d'exercice. Le rôle potentiel de ces deux événements dans la genèse et/ou la progression

du coup de chaleur d'exercice est mal connu, mais le TNF-α et l'IL-6 étant fortement pyrogènes, ces cytokines pourraient contribuer à compromettre la thermorégulation et pourraient stimuler la libération d'autres acteurs pro-inflammatoires. D'autre part les lésions musculaires d'exercice augmentent l'accumulation de chaleur lors d'un exercice réalisé dans les heures qui suivent, indépendamment de la production de cytokines. Enfin, l'existence d'une réaction inflammatoire musculaire préalable pourrait favoriser la survenue du syndrome inflammatoire systémique observé dans le coup de chaleur d'exercice.

Conclusion

La réalisation d'un exercice physique intense et prolongé, surtout s'il est réalisé en ambiance climatique chaude, perturbe l'homéostasie de l'organisme et entraîne une hyperthermie. Le système cardio-vasculaire est particulièrement sollicité, l'adaptation du débit cardiaque devant assurer l'augmentation des débits sanguins locaux afin de répondre à la double demande métabolique et thermorégulatrice. Au niveau musculaire l'acidose et la production accrue d'espèces radicalaires peuvent provoquer des modifications de l'utilisation des substrats énergétiques et un déséquilibre de l'homéostasie calcique de la cellule musculaire particulièrement délétère pour la cellule. L'augmentation marquée de la température musculaire majore en outre la production physiologique de cytokines pyrogènes, particulièrement d'interleukine-6, et le risque de microlésions des fibres musculaires, ce qui peut conduire à un état immuno-inflammatoire local.

Points à retenir

Tout exercice physique intense et prolongé s'accompagne d'une hyperthermie.

La redistribution du débit sanguin vers les muscles actifs et la peau se fait aux dépens du débit sanguin splanchnique et rénal.

Au niveau musculaire, les contractions intenses et répétées entrainent une acidose et une production accrue de ROS, qui peuvent altérer la synthèse d'ATP et perturber l'homéostasie calcique alors même que les besoins énergétiques augmentent.

La production de cytokines par le muscle et la survenue de lésions musculaires d'exercice peuvent initier une réponse immuno-inflammatoire.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rowell LB. Cardiovascular aspects of human thermoregulation. Circ Res 1983;52:367-79.
2. Sawka MN, Pandolf K. Effects of body water loss on physiological function and exercise performance. In : "Perspectives in exercise science and sports medicine. Vol. 3. Fluid homeostasis during exercise". Gisolfi C, Lamb D Ed, Carmel (IN) : Benchmark Press Inc 1-38; 1990.
3. Nadel ER, Fortney SM, Wenger CB. Effect of hydration state on circulatory and thermal regulations. J Appl Physiol 1980;49:715-21.
4. Fortney SM, Wenger CB, Bove JR, et al. Effect of blood volume on sweating rate and body fluids in exercising humans. J Appl Physiol 1981;51:1594-600.
5. Montain SJ, Sawka MN, Cadarette BS, et al. Physiological tolerance to uncompensable heat stress : effects of exercise intensity, protective clothing, and climate. J Appl Physiol 1994;77:216-22.
6. Schertzer JD, Green HJ, Tupling AR. Thermal instability of rat muscle sarcoplasmic reticulum Ca2+-ATPase function. Am J Physiol 2002;283:E722-8.
7. Febbraio MA. Alterations in energy metabolism during exercise and heat stress. Sports Med 2001;31:47-59.
8. Jentjens RL, Wagenmakers AJ, Jeukendrup AE. Heat stress increases muscle glycogen use but reduces the oxidation of ingested carbohydrates during exercise. J Appl Physiol 2002;92:1562-72.
9. Powers SK, Talbert EE, Adhihetty PJ. Reactive oxygen and nitrogen species as intracellular signals in skeletal muscle. J Physiol 2011;589:2129-38.
10. Jackson MJ, McArdle A. Age-related changes in skeletal muscle reactive oxygen species generation and adaptive responses to reactive oxygen species. J Physiol 2011;589:2139-45.
11. Salo DC, Donovan CM, Davies KJA. HSP70 and other possible heat shock or oxidative stress proteins are induced in skeletal muscle, heart, and liver during exercise. Free Rad Biol Med 1991;11:239-46.
12. Epstein Y. Predominance of type II fibres in exertional heat stroke. Lancet 1997;350: 83-4.
13. Hubbard RW. Heatstroke pathophysiology : the energy depletion model. Med Sci Sports Exerc 1990;22:19-28.
14. Hsu YD, Lee WH, Chang MK. Blood lactate threshold and type II fiber predominance in patients with exertional heatstroke. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:182-7.
15. Morton JP, Kayani AC, McArdle A, et al. The exercise-induced stress response of skeletal muscle, with specific emphasis on humans. Sports Med 2009;39: 643-62.
16. Tupling AR, Gramolini AO, Duhamel TA, et al. HSP70 binds to the fast-twitch skeletal muscle sarco (endo) plasmic reticulum calcium-ATPase (SERCA1a) and prevents thermal inactivation. J Biol Chem 2004;279:52382-9.
17. Epstein Y, Roberts WO. The pathophysiology of heat stroke : an integrative view of the final common pathway. Scand J Med Sci Sports 2011;21:742-8.
18. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, et al. Exercise and cytokines with particular focus on muscle-derived IL-6. Exerc Immunol Rev 2001;7:18-31.
19. Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, et al. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. J Physiol 1998;508: 949-53.
20. Febbraio MA, Hiscock N, Sacchetti M, et al. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. Diabetes 2004;53:1643-8.
21. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ : focus on muscle-derived interleukin-6. Physiol Rev 2008;88:1379-406.
22. Starkie RL, Hargreaves M, Rolland J, et al. Heat stress, cytokines, and the immune response to exercise. Brain Behav Immun 2005;19:404-12.
23. Cleary MA, Sweeney LA, Kendrick ZV, et al. Dehydration and symptoms of delayed-onset muscle soreness in hyperthermic males. J Athl Train 2005;40:288-97.
24. MacArdle A, Jackson MJ. Intracellular mechanisms involved in skeletal muscle damage. Salmons S Editor. Oxford : Oxford University Press, 1997:90-106.
25. Hirose L, Nosaka K, Newton M, et al. Changes in inflammatory mediators following eccentric exercise of the elbow flexors. Exerc Immunol Rev 2004;10:75-90.
26. Lang CH, Silvis C, Deshpande N, et al. Endotoxin stimulates in vivo expression of inflammatory cytokines tumor necrosis factor alpha, interleukin-1beta, -6, and high-mobility-group protein-1 in skeletal muscle. Shock. 2003;19: 538-46.