

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2021

N° 212

**THESE  
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE  
DOCTEUR EN MEDECINE**

**Diplôme d'Etat  
Mention : MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION**

**PAR**

**Maxime ROSIN**

**Née le 22/06/1992 à Strasbourg**

**Quelle est la place des acides gras à chaîne moyenne sur les capacités à l'exercice chez le coureur de fond ? Mise en place d'un protocole de phase 3.**

**Présidente de thèse : Marie-Eve ISNER-HOROBETI, PU-PH**

**Directeur de thèse : Joffrey ZOLL, MCU-PH**



**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
(U.F.R. des Sciences Médicales)

Edition OCTOBRE 2020  
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)**

**Directeur général :**  
M. GALY Michaël

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LODES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Sélamak

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)

DOLLFUS Hélène

Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
RAIMFERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ;</b> Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRIANT-RODIER Catherine P0023	NRP5 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CALLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP5 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
GASTELAIN Vincent P0027	NRP5 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP5 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP5 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLDOUX Anne P0026	NRP5 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP5 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP5 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0192	NRP5 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> , Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP5 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP5 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP5 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0043	RP5 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0198	RP5 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP5 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP5 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0058	NRP5 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0170	NRP5 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0218	NRP5 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0092	NRP5 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP5 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoît P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP5 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP5 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP5 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0205	NRP5 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP5 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GDICHOT Bernard P0068	NRP5 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Marie P0067	NRP5 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP5 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	53.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP0 NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0205	NRP0 NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRP0 CS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	48.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HÖRÖBETI Marie-Eve P0189	RP0 CS	- Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP0 CS	- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	- Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0185	NRP0 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	- Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierrick P0175	NRP0 CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0088	RP0 NCS	- Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 CS	- Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP0 CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP0 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	- Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc P0	RP0 CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Hautepierre	52.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Damien P0093	NRP0 NCS	- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP0 NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	- Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	- Pôle de Biologie - Département Génétique fonctionnelle et cancer / IGBC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP0 CS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Senologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MALVIEUX Laurent P0103	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0106	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option / Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0108	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric P0111 / P0210	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme FAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option ; Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option ; Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option ; Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marc P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatito-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle / HP	52.01 Option ; Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0198	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0121	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Françoise P0144	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0100	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaires - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaires - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Françoise P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur J - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphanie P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Csp : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P0 : Pôle

(1)

(2) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(4) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(5)

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Dir : Directeur

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable -> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) -> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) -> 31.08.2017

---

## A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

---

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	45.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

---

**MO135 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)**

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre - Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0100		- Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		- Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0001		- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0002		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		- Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie à Interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		- Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALJNE Jocelyn M0012		- Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		- Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		- Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	CS	- Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		- Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GRILLON Antoine M0133		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
SUERIN Eric M0032		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEJ Laura M0119		- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		- Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
KASTNER Philippe M0080		- Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)



NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KEMMEL Véronique M0036		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		- Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		- Institut d'Histologie / Faculté de Médecine - Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALX Thomas M0042		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		- Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRUJ Valérie M0046		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0048		- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		- Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ep. GUNTHER M0049	CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCD Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PPAFF Alexander M0053		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		- Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROQUE Patrick (cf. A2) M0090		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> : transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		- Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aïna M0096		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0098		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> : hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0088		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0029		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schilligheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	<b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac.	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0110		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0150	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
---------------------	-------	---	---

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0092	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr ZIMMER Alexis		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0064	Médecine générale (01.08.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0068	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0060	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dr CHAMBE Juliette	M0108	53.05 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2018)
Dr GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0065	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0066	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0067	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0068	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0069	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	- Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dr GERARD Bénédicte	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dr GOURIEUX Bénédicte	- Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	- Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dr LALLEMAN Lucie	- Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussola (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	- Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dr LICHTBLAU Isabelle	- Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dr MARTIN-HUNYADI Catherine	- Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	- Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dr PETIT Flore	- Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	- Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	- Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dr RONDE OUSTEAU Cécile	- Pôle Locumax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dr RONGIERES Catherine	- Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre-Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	- Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dr WEISS Anne	- Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*  
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)  
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaires)
- o *pour trois ans (1<sup>er</sup> septembre 2018 au 31 août 2021)*  
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)  
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique)
- o *pour trois ans (1<sup>er</sup> avril 2019 au 31 mars 2022)*  
Mme STEB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1<sup>er</sup> septembre 2019 au 31 août 2022)*  
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)  
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)  
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)  
Mme GUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1<sup>er</sup> septembre 2020 au 31 août 2023)*  
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)  
DANIDN Jean-Marie (Psychiatrie)  
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)  
KOFFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc : CNU-31 : IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr RINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Prs RONGIERES Catharine	(2019-2020)

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARDT Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.15
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KREMER Michel / 01.05.98	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

### Légende des adresses :

**FA** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

### HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

## RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets je jure au nom de l'être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## REMERCIEMENTS

**Au jury,**

**À ma Présidente de jury thèse,**

**À Madame le Professeur Marie-Eve ISNER-HOROBETI,**

Pour me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour la bienveillance dont vous faites preuves envers nous à chaque moment. Je vous remercie pour m'avoir accordé votre confiance. Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner mon profond respect et mon admiration.

**À mon Directeur de thèse,**

**À Monsieur le Docteur Joffrey ZOLL,**

Je te remercie de m'avoir si bien guidé dans ce travail. Merci pour ta grande disponibilité, ton investissement, tes précieux conseils et ton expertise tout au long de la rédaction de cette thèse, malgré les conditions sanitaires exceptionnelles.

**À mes juges,**

**À Madame le Docteur Cristina PISTEA,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Je te remercie pour le partage de ton expérience, ta sympathie et ta grande disponibilité. Trouve ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**À Madame le Docteur Evelyne LONSDORFER,**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de toute ma considération.

**À Monsieur le Docteur Bastien LOUGUET,**

Tu m'as fait l'honneur de m'accompagner tout au long de mon internat. Pour m'avoir permis de compléter ma formation en t'accompagnant lors de ta présidence de l'AJMER, trouve ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.



**A tous ceux qui m'ont accompagné dans ma formation professionnelle,**

Au Docteur GREINER, merci pour ta pédagogie, ta complicité et pour m'avoir transmis la passion de notre spécialité. Merci pour ton partage de connaissances dans ta vision transversale de la médecine du sport. Grâce à toi ce semestre laissera une empreinte unique et particulière sur ma formation initiale.

À toutes les équipes de Médecine Physique et de Réadaptation, infirmières, aides-soignantes, agents de service hospitalier, secrétaires, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, assistants du service social, qui m'ont apporté une vision complémentaire dans la prise en charge des patients et m'ont permis de travailler dans la bonne humeur.

À toute l'équipe du service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles, merci pour ce fantastique semestre avec vous.

À tous mes co-internes, merci pour tout ce que vous m'avez apporté professionnellement et humainement. Nous avons passés de superbes moments ensemble durant ces 5 années.

Aux Dr BLUM Chloé, Pr GOICHOT Bernard, Dr RUILIER Diane, Dr ARDIZZONE Marc, Dr DESMURS Marie, Dr FRANTZEN Léa, Dr SPITZ Lisa, Dr PISCHE Guillaume, Dr BAGOT Erwan, Dr NEIS Alexandre, Dr PRADEAU Charles, Dr ENACHE Irina, Dr ZIGNANI Mathieu, Dr SCHULTZ Magali, Dr EVRARD Charles, pour m'avoir transmis vos connaissances et votre savoir dans la bonne humeur.

## **A tous ceux qui ont contribué à me présence aujourd'hui,**

À Astrid, merci pour tous ces merveilleux moments passés et ceux à venir. Merci de me pousser à me dépasser et à faire de moi un homme meilleur. Merci pour ton soutien et pour avoir été là durant toutes ces années, dans les moments marquants difficiles ou au contraire enchanteurs. Merci de m'avoir réconcilié avec certaines valeurs et aspects de la vie. Merci pour ta joie, ta bonne humeur et ta sensibilité. Merci d'être là depuis toutes ces années. Merci d'être différente mais pareille.

A mon frère, pour m'avoir enseigné bien des valeurs et qui a sa manière a contribué à ma réussite et à la soutenance de cette thèse aujourd'hui.

À ma maman, Yolande, merci pour ton aide, ton soutien et ta confiance depuis si longtemps. Merci de m'avoir permis de mener ces études. Tu as toujours été présente pour moi et tu as toujours su me guider sur la bonne voie, parfois très tôt et dans l'adversité. Merci pour cette humanité conquise et transmise avec brio sans laquelle je ne serai pas là.

A mon papa, Jean-Jacques, merci d'avoir partagé tes compétences et tes aspects de la vie qui ont contribué à faire de moi qui je suis aujourd'hui. Merci de me soutenir et de m'avoir enseigné toutes ces qualités sportives. Merci également à Marie-Ange pour son aide et son soutien.

A Jean-Luc, merci pour ton aide et ton soutien. Merci pour ta présence et ces discussions rythmées. Je pense fort à Nicole. Merci à Joël.

A ma marraine Doris, Richard et Gauthier pour leur soutien invariable et leur présence ininterrompue depuis le début, merci. Je pense à vous.

À ma belle-famille, merci pour votre aide et votre présence ces dernières années.

A Oz, merci pour ta philosophie, ton partage et ta vision de la vie. Pour les rires et les larmes. Pour les moments inoubliables et les moments difficiles. Reste qui tu es.

A Fabienne et Géraldine, merci pour votre présence et votre soutien toutes ses années.

À mes amis et fidèles compagnons de ces dernières années, Charlotte, Théo, Martin, Flora, Nicolas, Mathieu, Antoine, merci pour tous ces merveilleux moments, votre présence tout au long de mes études.

A Gaetano et Agathe, quel semestre ! « Euh tu fais ou je fais le café ? Bon, comme d'hab' un peu serré ? »

A mes plus anciens amis, Jérémie, Stéphane, Charlotte, Roland, Robin et Yann. Que de souvenirs grâce à vous depuis toutes ces années. Que de chemin parcouru. Merci pour votre soutien.

À mes amis et compagnons d'externat, Charlotte, Audrey, Marianne, PA, Briec, Tig, JB, Gaëlle, Pierre, Aurore, et bien d'autres qui m'ont permis de m'épanouir tout au long de mon externat et d'apprendre dans la bonne humeur.

A mes amis sportifs, Éric, Clément, Coralie, Yoann, Fabien, Charlotte, David, Marc, Antoine, que de discussions à propos du sport dans toutes ses dimensions et jusqu'à la nutrition aujourd'hui.

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à l'accomplissement de cette thèse.

« Le plus grand obstacle à la réussite est l'autocensure » Thomas Pesquet

## TABLE DES MATIERES

<b>Introduction .....</b>	<b>23</b>
1. État des connaissances et problématiques .....	23
2. Hypothèse du projet de recherche .....	24
3. Méthodologie de la recherche .....	24
<b>A. Première partie : état des lieux des connaissances .....</b>	<b>26</b>
<b>I. Les acides gras .....</b>	<b>26</b>
1. Définition .....	26
2. Classifications .....	26
3. Propriétés des acides gras .....	29
<b>II. Bioénergétique .....</b>	<b>32</b>
1. Définition .....	32
2. Biosynthèse .....	33
3. La mitochondrie .....	33
<b>III. Recommandations nutritionnelles .....</b>	<b>40</b>
1. Population générale .....	40
2. Population sportive .....	41
<b>I. Les acides gras à l'effort .....</b>	<b>50</b>
1. Effets des acides gras à chaîne moyenne à l'effort .....	50
2. Chez l'animal .....	50
3. Chez l'homme .....	56
<b>B. Deuxième partie : étude de phase II, modèle animal .....</b>	<b>68</b>
<b>I. Objectifs et hypothèse .....</b>	<b>68</b>
<b>II. Matériel et méthodes .....</b>	<b>69</b>
<b>III. Résultats .....</b>	<b>71</b>
<b>IV. Discussion .....</b>	<b>75</b>
<b>C. Troisième partie : mise en place du protocole chez l'homme .....</b>	<b>78</b>
<b>I. Titre .....</b>	<b>78</b>
<b>II. Résumé .....</b>	<b>78</b>
<b>III. Introduction .....</b>	<b>80</b>
<b>IV. Objectifs : .....</b>	<b>81</b>
1. Principal : .....	81
2. Secondaires : .....	82
<b>V. Matériel et méthodes .....</b>	<b>82</b>
1. Population étudiée .....	82
2. Intervention .....	84
3. Complément alimentaire .....	84
4. Déroulement du suivi et des épreuves d'effort .....	90
5. Randomisation .....	95
6. Mesure du critère principal .....	95
7. Critères secondaires .....	97
8. Statistiques .....	98
9. Consentement et protection des personnes .....	99
10. Financement .....	99

VI. Résultats.....	99
VII. Discussion.....	99
<i>Conclusion.....</i>	<i>103</i>
<i>Bibliographie .....</i>	<i>105</i>
<i>Annexes .....</i>	<i>113</i>

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## Sommaire des tableaux

TABLEAU 1: PRINCIPALES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DU C8 ET DU C16 .....	29
TABLEAU 2 : DEPENSE ENERGETIQUE PAR SPORT, D'APRES RICHARD ET AL.....	44
TABLEAU 3 : REPARTITION (EN POURCENTAGE) DE L'APPORT DE GLUCIDES, DE PROTEINES ET DE LIPIDES SELON LA NATURE DU SPORT PRATIQUE. D'APRES RICHARD ET AL.....	45
TABLEAU 4 : ORDRE DE GRANDEUR DE LA CONTRIBUTION DES DIFFERENTS SUBSTRATS (EN POURCENTAGE) EN FONCTION DE LA DUREE DE L'EFFORT POUR DES EXERCICES DE UNE A TROIS HEURES. D'APRES RICHARD ET AL .....	46
TABLEAU 5: PROTOCOLES CHEZ L'ANIMAL .....	49
TABLEAU 6 : PROTOCOLES DE SUPPLEMENTATION PONCTUELLE CHEZ L'HOMME.....	54
TABLEAU 7 : PROTOCOLES DE SUPPLEMENTATION QUOTIDIENNE CHEZ L'HOMME .....	63

## Sommaire des figures

FIGURE 1: CASCADE D'ACTIVATION DE PPAR (CLOSE ET AL 2016). .....	32
FIGURE 2: LES DIFFERENTES CARACTERISTIQUES DES FIBRES MUSCULAIRES (METTAUER ET AL., 2006). .....	34
FIGURE 3 : D'APRES CHENEVIERE, LA CINÉTIQUE D'OXYDATION DES LIPIDES À L'EXERCICE: MODÉLISATION ET MODULATIONS.....	36
FIGURE 4 : SCHEMA DE L'ACTIVATION DES ACIDES GRAS A LONGUES CHAINES ET DE LEUR TRANSPORT PAR LA CARNITINE .....	39
FIGURE 5 : SCHEMA DE LA $\beta$ -OXYDATION .....	39
FIGURE 6: DESCRIPTION DE LA COMPOSITION DES DIFFERENTS REGIMES FOURNI PAR L'ENTREPRISE STEPAN .....	69
FIGURE 7 : TEMPS MOYEN DE COURSE DES SOURIS DANS LES ROUES D'ACTIVITE .....	71
FIGURE 8 : DISTANCE MOYENNE PARCOURUE PAR LES SOURIS DANS LES ROUES D'ACTIVITE .....	71
FIGURE 9 : ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION DE NOURRITURE AU COURS DU TEMPS.....	72
FIGURE 10 : ÉVOLUTION DU POIDS DES SOURIS AU COURS DU TEMPS.....	72
FIGURE 11 : TEMPS DE MAINTIEN A L'EPREUVE RECTANGULAIRE .....	73
FIGURE 12 : DISTANCE SUR TAPIS DE COURSE APRES PASSAGE DE L'EPREUVE D'ENDURANCE .....	73
FIGURE 13 : CONCENTRATION SANGUINE EN LACTATE DES SOURIS SUR TAPIS DE COURSE APRES PASSAGE DE L'EPREUVE D'ENDURANCE .....	73
FIGURE 14 : CONSOMMATION MITOCHONDRIALE D'O <sub>2</sub> DES MUSCLES GASTROCNEMIENS.....	74
FIGURE 15: LIPOXMAX D'APRES BRUN, ROMAIN & MERCIER 2011 (132) .....	97

## Liste des abréviations

ACAD	Acyl-CoA deshydrogenase long chain
ACADM	CoA deshydrogenase medium chain
ADP	Adénosine diphosphate
AG	Acide Gras
AGCL	Acides Gras à Chaînes Longues
AGCM	Acides Gras à Chaîne Moyennes
AGS	Acide Gras saturé
AMP/ADP/ATP	Adenosine mono/di/triphosphate
ATP	Adénosine triphosphate
ATP5D	ATP synthase subunit delta
BSA	Bovine serum albumine
C10	Acide caprique : acides gras à chaîne moyenne à 10 carbones
C16	Acide palmitique : acides gras à chaîne moyenne à 16 carbones (C16 :0)
C8	Acide caprylique : acides gras à chaîne moyenne à 8 carbones (C8:0)
CEERIPE	Centre Européen d'Enseignement, de Recherche et d'Innovation en Physiologie de l'Exercice.
CF	Concentration finale
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CoA	Coenzyme A
CPT	Carnitine palmitoyltransferase
CS	Citrate synthase
DEPC	Diethyl pyrocarbonate
DMSO	Dimethylsulfoxyde
DTT	Dithiothréitol
ECG	Électrocardiogramme
EFR	Épreuves fonctionnelles respiratoires
FAD	Flavine adenine dinucleotide
FC	Fréquence cardiaque
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphate deshydrogenase
HUS	Hôpitaux universitaires de Strasbourg
IDH	Isocitrate deshydrogenase
IMC	Indice de Masse Corporelle
ITT	Intention de traitement
MCT	Middle chain triglyceride
NAD	Nicotinamide adenine dinucleotide
NHC	Nouvel hôpital civil
PPAR	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PGC1	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha qPCR: quantitative polymerase chain reaction
ROS	Reactive Oxygen Species
RT	Reverse transcriptase
UNISTRA	Université de Strasbourg
VMA	Vitesse Maximale Aérobie (en km/h)
VO2max	Consommation maximale d'oxygène (en litres)

# Introduction

## 1. État des connaissances et problématiques

Les acides gras font partie des principaux substrats énergétiques utilisés pour le métabolisme énergétique des muscles squelettiques, que ce soit au repos ou pendant l'exercice physique. Ainsi, l'oxydation des acides gras permet de générer une quantité d'ATP importante afin de répondre aux besoins lors de la contraction musculaire, que ce soit lors d'exercices prolongés de faibles, de moyennes ou d'hautes intensités. Il est connu que l'amélioration des capacités du muscle squelettique à oxyder les acides gras permet d'améliorer les capacités d'endurance.

Les graisses (lipides) sont présentes en quantité importante dans l'alimentation des pays occidentaux. Ils contiennent généralement essentiellement des acides gras à chaînes longues (entre 16 et 24 carbones) qui sont le plus souvent saturés. Lorsque ces lipides saturés sont consommés de façon concomitante avec des sucres raffinés, ils sont de manière très efficace stockés dans les adipocytes, mécanisme à l'origine d'une prise de poids importante, menant aux problèmes d'obésité et au développement des syndromes métaboliques (1).

A côté de ces acides gras à chaîne longue (AGCL), il en existe à chaîne moyenne (ACGM) qui semblent au contraire diminuer la prise de poids (2,3). En effet, des études réalisées chez l'homme et sur des rongeurs ont montré que ces ACGM induisent une augmentation de la dépense énergétique et une augmentation de l'oxydation des lipides comparativement à l'utilisation des AGCL. Il s'en suit une perte de masse graisseuse (4,5).

Chez le rat il a été montré que la vitesse d'oxydation des ACGM est plus rapide que celle des AGCL et ceci dans tous les tissus (6). Dans quelques études, il a été démontré que l'administration chronique



des ACGM améliore la capacité d'endurance, que ce soit chez les animaux, ou chez l'homme (7–9). De plus, l'entraînement en endurance permettant également d'augmenter le nombre de mitochondries ainsi que l'efficacité d'utilisation des acides gras, nous pouvons également penser que coupler un entraînement en endurance avec une alimentation enrichie en ACGM pourrait avoir des effets synergiques.

Ainsi nous proposons de mettre plus clairement en évidence les effets potentiellement bénéfiques de ces ACGM sur la performance en endurance, à la fois chez les rongeurs mais surtout chez l'homme.

## 2. Hypothèse du projet de recherche

Nous posons l'hypothèse que la consommation d'acides gras à chaîne moyenne (ACGM) lors d'une supplémentation longue permet d'augmenter les capacités d'endurance des sportifs grâce à une amélioration des capacités oxydatives lipidiques des muscles squelettiques. Cette hypothèse, de transition métabolique vers une production plus efficace d'ATP au sein de la mitochondrie, est suggérée par les spécificités biochimiques et distributives de ces ACGM.

Nous espérons démontrer le rôle important de ces acides gras dans la performance en endurance et démontrer le rôle qualitatif de certains acides gras dans le métabolisme musculaire chez l'homme. Par la suite ce type de complément alimentaire pourrait être étudié dans le cadre de pathologies métaboliques.

## 3. Méthodologie de la recherche

Pour la mise en place de ce protocole de recherche chez l'homme, le travail s'est déroulé en trois parties. La première fait un état des lieux des connaissances et des travaux déjà exécutés. Il s'agit alors de regarder ce qui est connu, ce qui l'est moins, et d'en tirer les enseignements pour les

recherches futures. Le second s'articule autour de résultats expérimentaux obtenus chez l'animal. En effet, avant de mettre en place le protocole chez l'homme et afin de pouvoir avancer dans certaines hypothèses cellulaires, il a fallu clarifier les mécanismes et les effets chez l'animal. Et enfin les réflexions nous mènent à la troisième partie, qui concerne la mise en place du protocole de recherche chez l'homme, développée en détails.

## A. Première partie : état des lieux des connaissances

### I. Les acides gras

#### 1. Définition

Les triglycérides représentent la majeure partie des lipides. Ils sont constitués d'une molécule de glycérol estérifiée par trois acides gras (AG). Ils constituent la forme principale d'énergie stockée dans les adipocytes. Les AG proviennent soit de l'alimentation soit de l'endosynthèse.

#### 2. Classifications

Il existe plusieurs classifications des acides gras. Il est essentiel de les détailler car la classification sur laquelle repose les recommandations nutritionnelles est également la plus connue par la population.

##### *a. Nomenclature officielle*

La classification officielle des acides gras repose sur la longueur de la chaîne carbonée. Elle varie généralement d'une amplitude de 4 à plus de 24 carbones. Les acides gras à chaîne moyenne (AGCM) ont un nombre d'atomes de carbones compris entre 4 et 12. A partir de 12 atomes de carbones on parle d'acide gras à chaîne longue (AGCL). En dessous de 4 carbones on parle d'acides gras à chaîne courtes.

La longueur de chaîne a des conséquences sur l'état physique et sur les propriétés bio-physico-chimiques de l'acide gras.

La nomenclature des AG repose sur le nombre d'atomes de carbone et le nombre de doubles liaisons : C<sub>n</sub> : x n-y où n représente le nombre de carbones, x le nombre de doubles liaisons et n-y la position de la double liaison la plus proche de l'extrémité méthyle. Par exemple, C<sub>18</sub>:1 n-9 est un acide gras à 18 atomes de carbone comportant une double liaison située à 9 carbones de l'extrémité méthyle (CH<sub>3</sub>) : c'est l'acide oléique très présent dans l'huile d'olive.

### *b. Saturation et insaturation*

La classification la plus connue des AG est celle qui repose sur leur degré d'insaturation, c'est-à-dire du nombre de doubles liaisons. Les AG sont soit monoinsaturés (une double liaison) soit polyinsaturés (plusieurs doubles liaisons). Le degré d'insaturation influence de manière importante le point de fusion des AG. Ainsi à nombre égal de carbones un AG insaturé sera liquide à température plus faible d'un AG saturé.

#### 1. Les acides gras saturés

Ils sont synthétisés par l'homme. Leur longueur de chaîne carbonée varie de 4 à plus de 20 carbones. L'acide palmitique (C<sub>16</sub>:0) est le plus intensément synthétisé comme premier acide gras produit à partir du glucose et de l'acétate. Les AG à plus longue chaîne sont produits en moindre quantité dans les tissus et les AG plus courts sont synthétisés par la glande mammaire en lactation,

de manière spécifique. En plus de leur origine endogène, les AG saturés sont apportés abondamment par l'alimentation.

Le plus court des AG saturé est l'acide butyrique (C4:0). Son action positive a été démontrée sur l'entrée en apoptose de plusieurs types de cellules tumorales, par son effet régulateur sur les déacétylases d'histones (10). Ceci constitue sans doute une explication de son rôle avéré protecteur contre le développement du cancer colorectal (11).

## 2. Les acides gras saturés

### 1. AG monoinsaturés

C'est l'acide oléique (C18:1 n-9) qui est le plus abondant dans le corps humain, de synthèse endogène et d'apport exogène. L'acide palmitoléique (C16:1 n-7) est présent en infimes quantités. L'acide oléique est utilisé comme source d'énergie et il compose les triglycérides de réserve qu'il maintient à l'état fluide à la température corporelle grâce à la monoinsaturation.

### 2. AG polyinsaturés

On trouve dans cette famille les n-6 (oméga 6) ou n-3 (oméga 3). Ils sont issus de l'acide linoléique (C18:2 n-6) et de l'acide  $\alpha$ -linoléique (C18:3 n-3). Ils sont dits indispensables car non synthétisables par l'homme ou l'animal. Ils le sont uniquement par les végétaux. Ils permettent la synthèse d'AG essentiels après désaturation et élongation.

### 3. Acides gras indispensables

Certains acides gras (AG) sont des précurseurs indispensables (acide linoléique, LA C18 :2 n-6 et alpha-linolénique, ALA C18 :3 n-3) car ils ne sont pas synthétisables par l'Homme.

#### 3. Propriétés des acides gras

##### a. Propriétés physico-chimiques des acides gras

Les principales propriétés physico-chimiques sont rappelées dans le tableau ci-contre. Les acides gras à chaîne courte sont solubles dans l'eau. Plus la taille de la chaîne carbonée augmente, plus leur solubilité diminue ce qui a des effets biologiques multiples lors du transport de ces nutriments.

Tableau 1: Principales propriétés physico-chimiques du C8 et du C16

	Acide Caprylique C8	Acide palmitique C16
Formule	$C_8H_{16}O_2$	$C_{16}H_{32}O_2$
Température de fusion	16 à 17°C	63°C
Solubilité	0,68g/L dans l'eau	Insoluble
Masse volumique	0,9 g/cm <sup>-3</sup>	0,85 g/cm <sup>-3</sup>

##### b. Propriétés biologiques des acides gras

Le bol alimentaire est majoritairement composé de triglycérides qui sont constitués d'une molécule de glycérol estérifiée par trois AG. La digestion permet, grâce aux lipases, de libérer les AG libres pour les ré-estérifier en triglycérides afin de les transporter sous forme de chylomicrons dans le système lymphatique puis veineux vers les organes cibles. L'absorption directe dans la veine porte, minoritaire, prend spécifiquement en charge les AG libres à chaîne moyenne, c'est-à-dire comportant

moins de douze atomes de carbone. L'absorption peut être propre à l'AG concerné : propriétés physiques par exemple (longueur de chaîne, point de fusion, polarité, solubilité de ses sels divalents...), à la nature du « vecteur » (triglycéride, phospholipide, ester de cholestérol...), à la localisation précise sur le glycérol. Elle peut également découler des particularités de l'individu concerné compte tenu de son statut en enzymes lipolytiques, transporteurs divers et apolipoprotéines. De même, l'ensemble des constituants du bol alimentaire contribue à l'émulsification des lipides alimentaires, à la vitesse de lipolyse, à la nature des lipides resynthétisés, à la durée de la période post-prandiale, etc, avec très probablement des incidences physiologiques encore mal évaluées à l'heure actuelle (12,13).

Les acides gras à chaîne moyenne (C6:0 acide caproïque, C8:0 acide caprylique, C10:0 acide caprique) constituent un groupe particulier et intéressant. Depuis leur classification, il a été suggéré et étudié de nombreuses applications médicales et nutritionnelles (14,15). En effet, une de leur principale caractéristique est le fait que par rapport aux AGCL ils sont absorbés directement et rapidement dans la veine porte (14) où ils peuvent être directement oxydés faisant d'eux de rapides pourvoyeurs d'énergie (14), tandis que les AGCL empruntent le circuit lymphatique puis la circulation générale après intégration dans les chylomicrons, ce qui leur donne la possibilité de se déposer dans le tissu adipeux et dans une moindre possibilité d'être catabolisé dans le foie (16). Ceci semble expliquer le rôle neutre des AGCM voire plutôt protecteur contre l'adiposité chez l'animal et l'Homme (9,17). Une explication complémentaire est probablement l'effet inhibiteur de l'acide caprylique (C8) sur la synthèse hépatique de l'apolipoprotéine B nécessaire à la sécrétion des VLDLs (very low density lipoproteins) hépatiques (18). De plus, contrairement à certains AGCL (laurique, myristique et palmitique) les AGCM n'ont aucun effet hypercholestérolémiant (19,20). Ils ne sont pas non plus associés à un sur-risque cardiovasculaire (21).

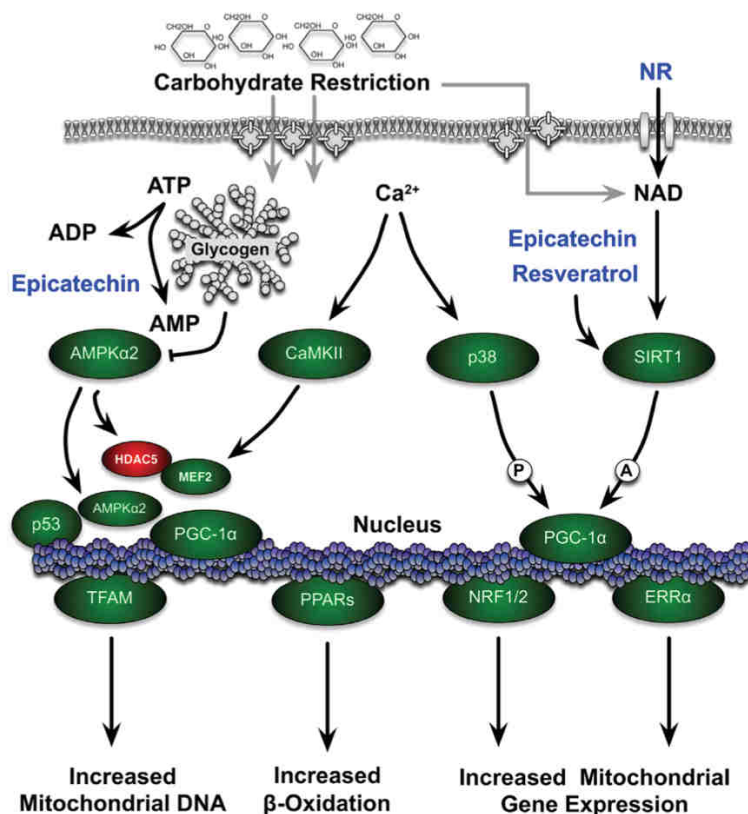
On relève également que contrairement aux AGCL qui forment des chylomicrons, les ACGM sont liés à l'albumine lorsqu'ils sont transportés dans le compartiment sanguin et ne requièrent donc pas de transporteur spécifique. Ainsi, ces ACGM passent facilement les membranes et rentrent librement dans les cellules. Une autre de leur principale caractéristique est de traverser plus facilement la membrane mitochondriale externe car ils ne sont pas dépendants de l'activité de la carnitine transférase ce qui fait d'eux une source d'énergie plus rapidement disponible (14,22).

De nombreuses études ont montré une cinétique plasmatique différente selon la longueur des chaînes de carbone (23). Il semble que l'augmentation de la consommation des ACGM augmente la concentration d'acides gras libres plasmatiques, ainsi que la quantité de ces acides gras stockés dans les fibres des muscles squelettiques. Cela permet d'économiser les stocks de glycogène intramusculaires au repos et durant l'exercice (24). Les AGCL, qui sont les plus abondants dans l'alimentation, assurent les réserves énergétiques adipocytaires principales. Ils sont convertis par désaturation en AG mono insaturés mais avec une efficacité décroissante suivant la taille de la chaîne carbonée. L'acide palmitique est le plus synthétisé par l'homme et le plus abondant dans l'alimentation : c'est aussi celui dont l'accumulation est maximale dans les tissus.

Concernant les mécanismes intracellulaires, une étude a montré que les ACGM à 10 carbones (C10) stimulent le récepteur PPARdelta. Celui-ci est connu pour ces effets sur les adaptations métaboliques intracellulaires, ce qui représente donc un mécanisme moléculaire expliquant les améliorations du métabolisme mitochondrial et donc les effets bénéfiques sur les capacités d'endurance chez les animaux ainsi que chez l'homme (25,26). Néanmoins ces résultats doivent être confirmés dans d'autres modèles et avec d'autres ACGM. En effet, les derniers résultats étudiant le déficit en hydrates de carbone met en évidence plusieurs voies aboutissant à de multiples réponses



mitochondriales telles que l'augmentation de la  $\beta$ -oxydation (27–29). Dans cette cascade la place des PPARs (figure 1) est centrale pour permettre une augmentation de la  $\beta$ -oxydation, aussi bien dans les modèles physiologiques que pathologiques (30).



**Fig. 1.** Overview of the molecular signalling pathways activated in skeletal muscle in response to endurance exercise. Contraction results in alterations in AMP,  $Ca^{2+}$  and NAD which activate numerous cellular energy sensing proteins (AMPK, CaMKII, p38MAPK, SIRT1). These signalling proteins converge on the transcriptional co-activator PGC-1 $\alpha$  which leads to increases in mitochondrial biogenesis through the activation of numerous nuclear transcription factors (TFAM, PPARs, NRF1/2, ERR $\alpha$ ). Carbohydrate restriction and/or glycogen depletion during exercise leads to further enhances in mitochondrial biogenesis through increased activity of AMPK, p38 and SIRT1. In addition, the small compounds epicatechins, nicotinamide riboside (NR) and resveratrol have all been suggested to enhance endurance-training responses in skeletal muscle through a number of signalling pathways (blue).

*Figure 1: Cascade d'activation de PPAR (Close et al 2016).*

## II. Bioénergétique

### 1. Définition

Le métabolisme énergétique est la capacité du corps à réaliser une transduction d'énergie, c'est-à-dire transformer une source d'énergie extérieure (organique pour l'homme) en source d'énergie utile.

## 2. Biosynthèse

La biosynthèse dans l'organisme humain aboutit le plus souvent à la production d'ATP. L'hydrolyse de l'ATP en ADP et  $P_i$  permet de produire  $-7.3 \text{ kcal.mole}^{-1}$ . L'ATP est synthétisée grâce à l'oxydation phosphorylante mitochondriale. La perte d'électrons successive induite par l'oxydation (l'oxydation est une perte d'électron) s'accompagne d'une variation d'énergie libre. Le porteur de cette transduction est l'atome d'hydrogène chez l'homme.

L'homme utilise la matière organique comme substrat. Parmi les forces de cohésion de la matière, c'est l'énergie d'oxydoréduction contenue dans les atomes d'hydrogène que nous exploitons. Les oxydoréductions successives sont réalisées par différentes déshydrogénases pour fournir des équivalents réduits NADH et  $FADH_2$ . Ce dernier produit représente le substrat principal de la chaîne de respiration mitochondriale pour la synthèse d'ATP. L'oxygène n'est utile qu'en toute fin de cascade enzymatique (cytochrome oxydase).

## 3. La mitochondrie

### *a. Définition*

La mitochondrie est un organe intracellulaire indispensable à la production d'ATP à travers la  $\beta$ -oxydation, le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire. Elle nous permet d'exploiter le potentiel redox des aliments.

### *b. Fonction*

Une des principales fonctions de la mitochondrie est de fournir de l'énergie à la cellule, en fabriquant de l'ATP à partir d'ADP. Elles sont retrouvées dans presque toutes les cellules eucaryotes (sauf les globules rouges qui dépendent uniquement du glucose et ont un transporteur GLUT spécifique) et sont séparées du cytoplasme par deux membranes de composition différente. La

membrane externe est composée de porines et de translocases permettant le passage de molécules. La membrane interne présente des invaginations pour augmenter sa surface. Elle possède également des transporteurs mais surtout cinq complexes protéiques formant la chaîne respiratoire qui est responsable de la formation d'ATP dans la cellule. Pour la production d'ATP, la chaîne respiratoire est l'accepteur final d'électron à partir de la réduction finale de NADH et de FADH<sub>2</sub>. Elle permet ainsi la phosphorylation oxydative. En l'absence de chaîne mitochondriale, ces potentiels redox sont des déchets (acide lactique). Son rôle est donc central pour la production d'énergie car ces substrats finaux proviennent des différentes voies cataboliques de l'organisme. C'est dans la matrice mitochondriale que se trouvent les enzymes impliquées dans la  $\beta$ -oxydation ainsi que le cycle de Krebs.

fibers type	Skeletal muscle fibres			Cardiac fibres
	Slow-oxidative	Fast-oxidative	Fast-glycolytic	
	Type I	Type IIa	Type IIx, Type IIb	
Myosin ATPase activity	Low	High	High	Low
Speed of contraction	Slow	Fast	Fast	Slow
Resistance to fatigue	High	Intermediate	Low	Very high
Oxidative capacity	High	High	Low	Very high
Mitochondria density	High	High	Low	Very high
Myoglobin content	High	High	Low	Very high
Glycogen content	Low	Intermediate	High	Very low
Citrate synthase	High activity	High activity	Low activity	Very high activity
miCK	High activity	High activity	Low activity	Very high activity

Figure 2: Les différentes caractéristiques des fibres musculaires (Mettauer et al., 2006).

### c. Mitohormesis et lipohormesis

#### 1. Stress et myopathie mitochondriale

Dans de nombreuses maladies chroniques et métaboliques telles que le diabète, l'insuffisance cardiaque, l'obésité, les limitations de la capacité à réaliser un effort ont souvent été mises en rapport avec une limitation cardiovasculaire. Il est cependant maintenant établi que la limitation à réaliser un effort est souvent mixte avec une limitation périphérique des muscles squelettiques. Les

altérations musculaires sont multiples (densité capillaire, dysfonction endothéliale, type de fibres musculaires etc.). Ainsi pour décrire cette limitation périphérique, on parle de myopathie mitochondriale. C'est-à-dire que chez ces patients, les mitochondries n'exercent plus leur fonction de manière habituelle à la suite du stress métabolique chronique. Plusieurs auteurs ont montré une diminution de la densité volumétrique des mitochondries en relation avec le pic de VO<sub>2</sub> (31). Le contenu en cytochrome oxydase mitochondriale est également diminué.

Cette myopathie mitochondriale est à l'origine d'une limitation à l'effort périphérique et d'une altération de la qualité de vie des patients. Cette histoire physiopathogénique est probablement induite par le stress cellulaire médié par l'IL-6 et les radicaux libres telle que les cascades ROS (Reactive Oxygen Species). Mais les effets des radicaux libres de l'oxygène sont encore peu connus, car s'ils sont délétères à fortes concentration, une augmentation modérée stimule la biogénèse mitochondriale au même titre que l'exercice physique. Et on sait que l'activité physique est également responsable d'un stress cellulaire et induit une biogénèse mitochondriale (32). Les études récentes sur le modèle animal mettent en avant le rôle central de certains facteurs et cofacteurs de transcriptions. A ce titre, le rôle de PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) paraît central (27). Il permettrait une adaptation mitochondriale selon le régime et selon les intensités à l'effort (aérobie / anaérobie).

## 2. Effet du régime et de l'exercice sur la mitohormésis et lipoxmax

L'entraînement aérobie permet progressivement d'augmenter les capacités périphériques à l'exercice (capacité aérobie) en augmentant le nombre de mitochondries dans les fibres I oxydatives (33). En effet, il a été montré que la concentration en facteur PGC1 (Peroxisome-proliferator activated receptor gamma coactivator) augmente lors des périodes d'entraînement en endurance (34,35) et la concentration de PGC1 varie également selon le niveau d'entraînement. Or PGC1 est

une voie impliquée dans l'hormèse mitochondriale (mitohormesis) après l'augmentation du stress oxydant. De plus, certaines modifications épigénétiques seraient induites lors de l'exercice par les cascades de ROS et aboutiraient à une mitohormèse (36). Cette augmentation des capacités aérobies induite par l'entraînement est bien connue et de nombreux modèles d'entraînement reposent sur cette hypothèse (37).

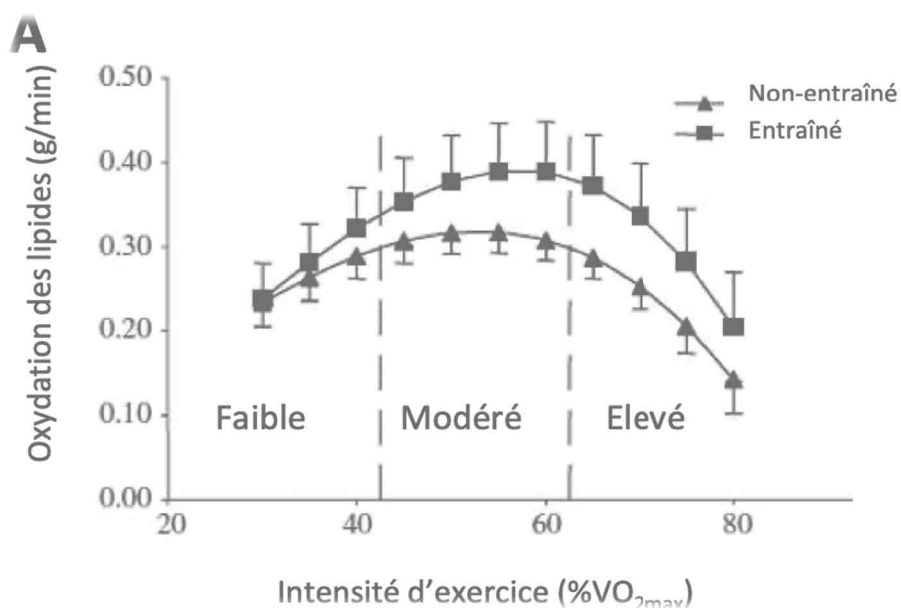


Figure 3 : D'après Chenevière, *La cinétique d'oxydation des lipides à l'exercice: modélisation et modulations*

Les effets nutritionnels sur la mitochondrie sont également bien documentés. Chez la souris, un régime en acides gras augmente mieux la fonction mitochondriale qu'un régime occidental (38). En effet, les acides gras circulants augmenteraient la mitohormèse via la transcription de PPAR (39) et le régime cétogène serait également à l'origine d'une hormèse mitochondriale (40,41). En plus de cette hormèse, le régime cétogène augmenterait également le volume mitochondrial dans le foie et le muscle (42) (modèle animal). Ainsi chez l'homme, il est maintenant connu qu'une planification nutritionnelle bien menée avec un régime alternant une disponibilité des carbohydrates variable permet une amélioration des performances (43).

A noter qu'il existe d'autres activateur de l'hormèse mitochondriale, comme certains agents pharmaceutiques (44,45). Certains intermédiaires du cycle de Krebs permettraient également une augmentation de la biogénèse mitochondriale dans le système nerveux central chez la souris (46).

#### *d. Métabolismes énergétiques*

La cellule dispose de plusieurs voies métaboliques de dégradation des substrats la principale est la glycolyse. On s'attardera plus à décrire la lipolyse aérobie qui repose sur la  $\beta$ -oxydation.

##### 1. Glycolyse

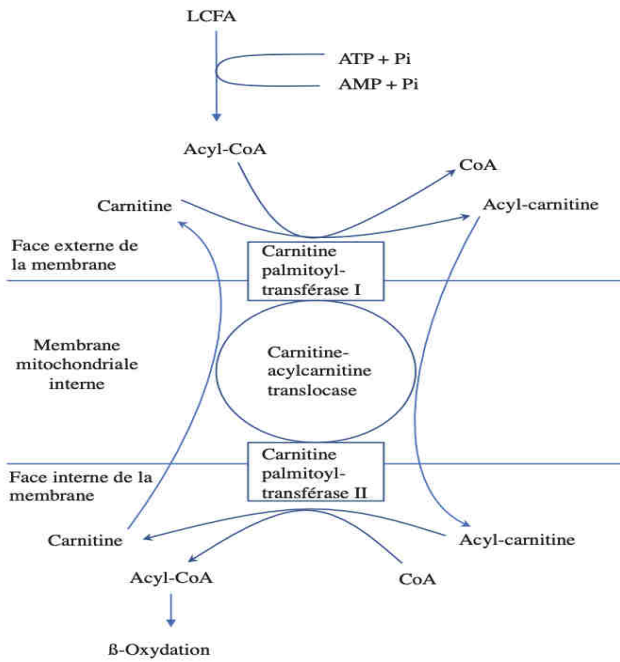
La glycolyse est une des voies principales à l'exercice. Elle permet de dégrader le glycogène et le glucose pour fournir de l'ATP et d'autres métabolites intermédiaires. En fonction des métabolites produits, cette voie permet la glycolyse anaérobie alactique, la glycolyse anaérobie lactique et la glycolyse aérobie. Cette voie comporte plusieurs étapes intermédiaires. En fonction de son orientation et de la présence ou non de mitochondries et d'oxygène, sa finalité et donc son rendement sera différente.

##### 2. Lipolyse

L'oxydation des acides gras permet de générer une importante quantité d'ATP afin de répondre aux besoins lors de la contraction musculaire, que ce soit lors d'exercices prolongés de faibles, moyennes ou hautes intensités. La séquence de réactions dans laquelle ils sont impliqués débute par une hydrolyse enzymatique par les lipases qui libèrent le glycérol et les acides gras. L'hydrolyse se fait en deux étapes. La première activité hydrolytique, catalysée par la triglycéride lipase, libère un 2-monoacylglycérol et deux acides gras. La seconde activité lipase libère le dernier acide gras et le glycérol. Dans les tissus, les acides gras sont dégradés au cours de la  $\beta$ -oxydation (Figure 5), avec

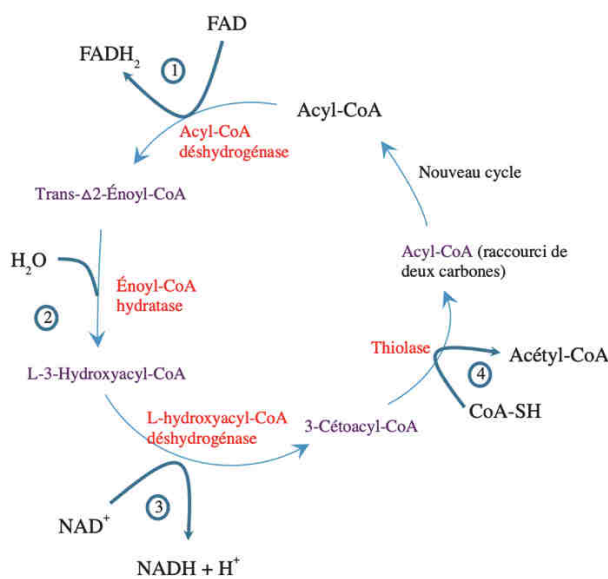
transformation des acides gras en acétyl-CoA qui alimentent ensuite le cycle tricarboxylique. Pour être oxydés les AGCL doivent d'abord être activés (Figure 4). L'activation se fait dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie par une acyl-CoA synthétase liée à la face interne de la membrane mitochondriale externe. Sous la forme d'acyl-CoA, les acides gras à longues chaînes ne peuvent traverser la membrane mitochondriale interne. Le radical acyl est alors transporté dans la matrice par le système carnitine, la réaction est catalysée par l'acyl-carnitine transférase. L'acyl-CoA reconstitué devient alors le substrat des réactions qui vont se dérouler dans la matrice mitochondriale. Cependant, les acides gras à courtes et moyennes chaînes peuvent être transportés directement dans la matrice mitochondriale pour y être activés.

L'acyl-CoA, une fois présent dans la matrice, va subir les différentes étapes de la  $\beta$ -oxydation. Celle-ci se déroule en quatre étapes, appelée tour (hélice de Lynen). Pour un acide gras à  $2n$  carbones,  $n-1$  tours seront nécessaires pour son oxydation complète en  $n$  acétyl-CoA. Elle va premièrement être soumise à une étape de déshydrogénation, catalysée par l'acyl-CoA déshydrogénase (flavoprotéine à FAD) qui va créer une double liaison entre les carbones 2 et 3. Il s'en suit une étape d'hydratation de cette double liaison, catalysée par l'énoyl-CoA hydratase qui fixera un radical OH au carbone 3, formant ainsi une molécule de 3-hydroxyacyl-CoA. La troisième étape correspond à une seconde déshydrogénation oxydant la fonction alcool et donnant ainsi une fonction cétone, catalysée par la 3-hydroxyacyl-CoA. L'accepteur des hydrogènes sera le  $\text{NAD}^+$  et le composé obtenu sera le 3-cétoacyl-CoA. Enfin la dernière étape de la  $\beta$ -oxydation correspond au clivage de l'acide gras par la  $\beta$ -cétotiolase. Elle se fera en présence d'un HSCoA et donnera lieu à la libération d'un acétyl-CoA, un  $\text{FADH}_2$  et un  $\text{NADH}$ ,  $\text{H}^+$  ainsi qu'à la reformation d'un acyl-CoA dont la chaîne sera privée de deux carbones et qui servira de substrat pour le tour suivant. Les acétyl-CoA formés seront ensuite complètement oxydés en  $\text{CO}_2$  dans le cycle de Krebs. Ils sont également des précurseurs dans la synthèse des acides gras ou des lipides, cholestérols et des corps cétoniques via la cétogenèse.



Les AGCM doivent être activés et transportés pour pouvoir pénétrer dans la matrice mitochondriale. Ceci correspond à la première partie de la  $\beta$ -oxydation. Elle se traduit par la formation d'une liaison thioester entre le groupement carboxyle de l'acide gras et le groupe thiol du coenzyme A. Les acides gras deviennent des acyl-CoA. Ils sont ensuite converti en acyl-carnitine à partir de la carnitine et seront transportés via la carnitine-acylcarnitine translocase

Figure 4 : Schéma de l'activation des acides gras à longues chaînes et de leur transport par la carnitine



1 Étape de déshydrogénation par le FAD.

2 Étape d'hydratation

3 Étape d'oxydation par le  $\text{NAD}^+$ .

4 Étape de thiolyse en présence de coenzyme A.

Figure 5 : Schéma de la  $\beta$ -oxydation

Une fois que les Acyl-CoA sont parvenus à atteindre la matrice mitochondriale, la  $\beta$ -oxydation va permettre de produire de l'acétyl-CoA dont le groupe acétyle sera ensuite oxydé au sein du cycle de Krebs mais aussi du NADH et du FADH<sub>2</sub> dont les électrons alimenteront la chaîne respiratoire.



### 3. Rendement

Quelle est la quantité d'ATP produite pour l'oxygène consommé ? Le rendement de l'oxydation phosphorylante est décrit par le rapport ATP/O. Ce rapport est variable selon qu'on considère le potentiel redox du NADH ou du FADH<sub>2</sub>. L'oxydation du NADH permet de produire plus d'ATP que l'oxydation du FADH<sub>2</sub> car le FADH<sub>2</sub> a un potentiel redox inférieur au NADH. De manière imparfaite on estime la production de 3 ATP pour 1 molécule d'O<sub>2</sub> pour le NADH contre 2 pour le FADH<sub>2</sub>. Ainsi selon que le substrat donne plus ou moins de NADH, il sera plus ou moins rentable.

La  $\beta$ -oxydation permet de produire autant de NADH et de FADH<sub>2</sub>. Ainsi une molécule d'acide palmitique (C16 :0) permet de produire 129 ATP. Alors qu'une molécule de glucose permet de produire 32 ATP en présence d'O<sub>2</sub> et de mitochondrie (2 ATP en l'absence des deux).

### III. Recommandations nutritionnelles

#### 1. Population générale

Les recommandations francophones sont basées sur les travaux de l'AFSSA par MARTIN Ambroise (47). Elles datent de 2001 et reposent surtout sur des documents de la fin des années 1990. Elles n'ont pas évolué ces deux dernières décennies.

Les apports nutritionnels conseillés (47) reposent sur une utilisation par le métabolisme basal de 60 à 70% de l'apport énergétique quotidien avec la thermogénèse qui est responsable de 10% de la consommation. En résumé, on retient par macronutriment :

- Lipides : 30 à 35% des apports. Limiter les apports en acides gras saturés. Utiliser plus volontiers l'acide oléique qui est considéré comme neutre pour le métabolisme et pour la santé cardiovasculaire.
  - o Acide linoléique : 2% soit 4,4g/j pour un apport de 2000 kcal/j sans dépasser 3%

- Acide alpha-linolénique : 0,8% soit 1,8g/j pour un apport de 2000kcal.
- Protéines : au minimum 0,8g/kg/j. Chez le sportif l'apport doit être majoré de 1,5 à 3g/kg/j selon le type de sport.
- Glucides : 50% des apports.

Il n'y a pas de recommandation particulière concernant les AGCM.

Dans le champ nutritionnel moderne, de nombreuses méthodes ont été mises en avant pour diminuer la masse et la masse grasse. Au premier rang on trouve le régime cétogénique (régime riche en protéines et en acides gras à chaînes longues) qui a montré des effets bénéfiques sur la perte de poids (48,49). En effet, ce type de régime permettrait d'augmenter la capacité de convertir le gras en corps cétoniques dans le foie puis de l'utiliser dans les fibres musculaires (50). Ainsi les corps cétoniques ont été suggérés comme plus efficaces que les acides gras (51,52) avec une implication dans les maladies cardiovasculaires (53).

Les acides gras à chaîne moyennes sont également connus, à l'instar du régime cétogène, pour permettre une perte de poids et notamment de masse grasse viscérales (2,3).

## 2. Population sportive

Chez les sportifs, les recommandations ne diffèrent pas beaucoup de la population générale.

Ainsi, pour le sportif, il est conseillé d'avoir :

- Un apport suffisant en acides gras essentiels : linoleic acid (C18:2 n-6) and linolenic acid (C18:3 n-3).
- Un apport lipidique représentant 30 à 35% de la consommation calorique totale.
- Un apport limité d'acides gras saturés.

- Un apport alimentaire plaisant grâce à l'acide gras oléique, considéré comme neutre pour l'organisme.
- L'apport protéique peut être majoré de 1,5 à 3g/kg/j selon le type de sport.
- La part glucidique doit être majorée pour compenser l'augmentation de la dépense énergétique.

Dans les recommandations nord-américaines de 2009 (54), sur lesquelles reposent les recommandations françaises, on peut lire concernant les apports lipidiques que :

- L'apport d'acides gras est essentiel : entre 20 et 35% des apports totaux. (55)
- La proportion en acides gras devrait être de 10% pour les saturés, 10% pour les polyinsaturés et 10% de monosaturés en incluant les acides gras essentiels.
- Un régime riche de plus de 70% en acides gras ne paraît pas bénéfique sur la performance (56,57)

La dernière revue (58) en 2013 des dernières recommandations ajoute aux recommandations françaises :

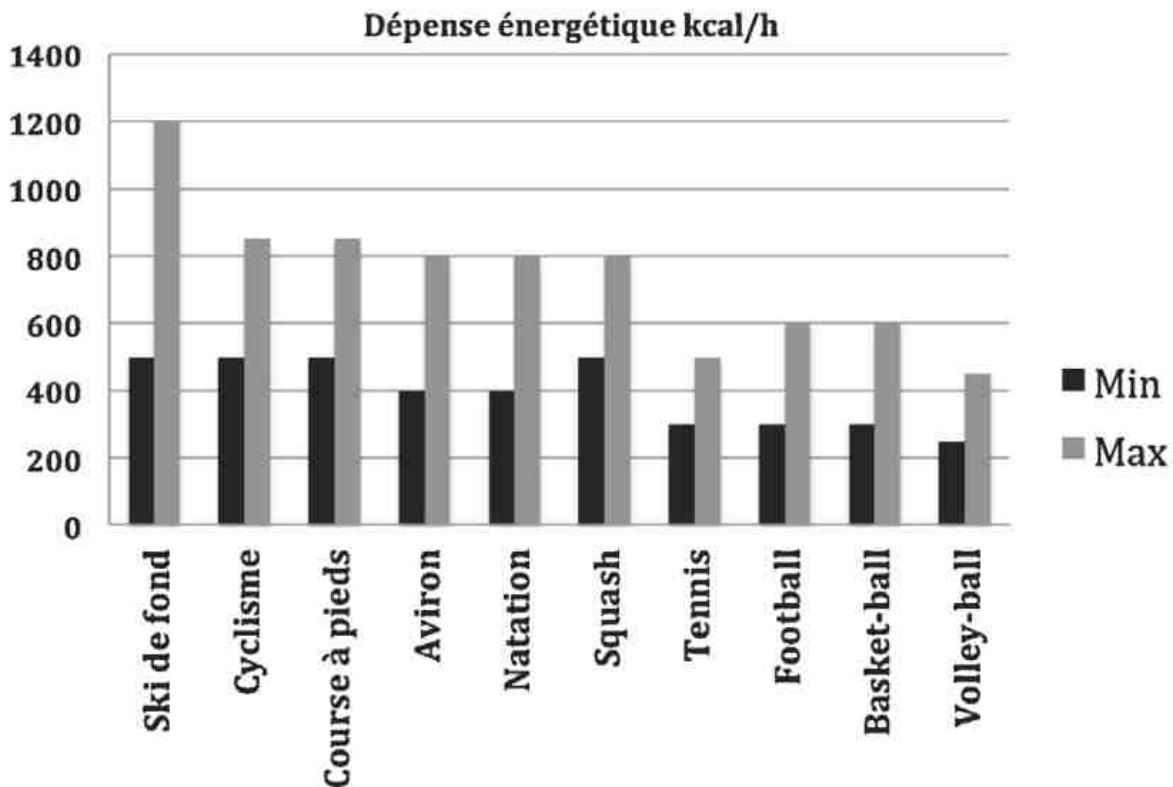
- Qu'un régime élevé en acides gras n'est pas recommandé chez le sportif mais qu'il peut atteindre jusqu'à 30 à 50% de l'apport énergétique total en cas de volume d'entraînement élevé (40 heures par semaine).
- Que pour limiter la prise de masse grasse, l'apport peut être limité à 0,5g-1,0g/kg sans passer sous les 15-20% d'apport total.

Les derniers articles qui intègrent notamment des plans de préparation nutritionnels (59) font varier les taux d'apport lipidiques en fonction de la planification tout en restant dans les fourchettes mises en place dans les recommandations. Il n'y a pas de mention pour les acides gras à chaînes moyennes. Par ailleurs, chez le sportif, il faut veiller à l'équilibre hydrique en raison de pertes importantes, cutanées et respiratoires. La baisse de performance en cas de déshydratation est expliquée par l'hypovolémie qui réduit les capacités de distribution du sang oxygéné. La soif n'étant pas un indicateur précoce de besoin en eau il convient de limiter la perte par des volumes de 50 à 100 mL toutes les 5 à 10min. Les boissons idéales sont iso-osmotiques au plasma avec un enrichissement en électrolytes selon les conditions atmosphériques. Pour des efforts prolongés et intenses dépassant 45min un enrichissement par glucose et fructose est pertinente. Mais il n'y a pas de place pour les boissons isotoniques avec des acides gras à chaînes moyennes (47).

Il n'y a pas de recommandation pour l'adjonction de carnitine qui n'a pas fait la preuve de son intérêt (60).

Ainsi, d'après Richard et al. (61) la consommation énergétique doit obligatoirement être ajustée selon le sport, l'intensité de l'exercice, et le niveau d'entraînement technique (62–64). Des ajustements plus fins sont à réaliser selon les conditions météorologiques et la durée journalière.

Tableau 2 : dépense énergétique par sport, d'après Richard et al.



Dans les sports d'endurance, il est conseillé (54) d'augmenter l'apport en :

- Glucides : d'un apport de 4,5 g/kg/j (chez le sédentaire) jusqu'à 11g/kg/j en compensant avec une baisse de la proportion des lipides.
- Protéines : de 1,2 à 1,7 g/kg/j en raison de la néoglucogénèse et des traumatismes musculaires.
- Lipides : 10% AGS, 10% AGPI et 10% AGMI. Il est recommandé de manger 2x par semaine des poissons gras.

Lors des compétitions de plus de 1h, il est conseillé de réaliser une surcharge glucidique pour augmenter la concentration en glycogène musculaire et donc la performance (65). Il est devenu conventionnel de majorer l'apport en glucides les 48-72h avant une épreuve pour majorer les stocks glycogéniques musculaires (pasta party). Le jour même un apport en glucides à indice glycémique

lent est favorisé pour éviter les hypoglycémies réactionnelles. Par la suite, un apport glucidique régulier pendant l'épreuve permet une augmentation significative du temps de maintien de l'effort (66). Et après la compétition la reconstitution des stocks de glycogène peut se faire par l'apport mixte de glucose et de fructose (67–70).

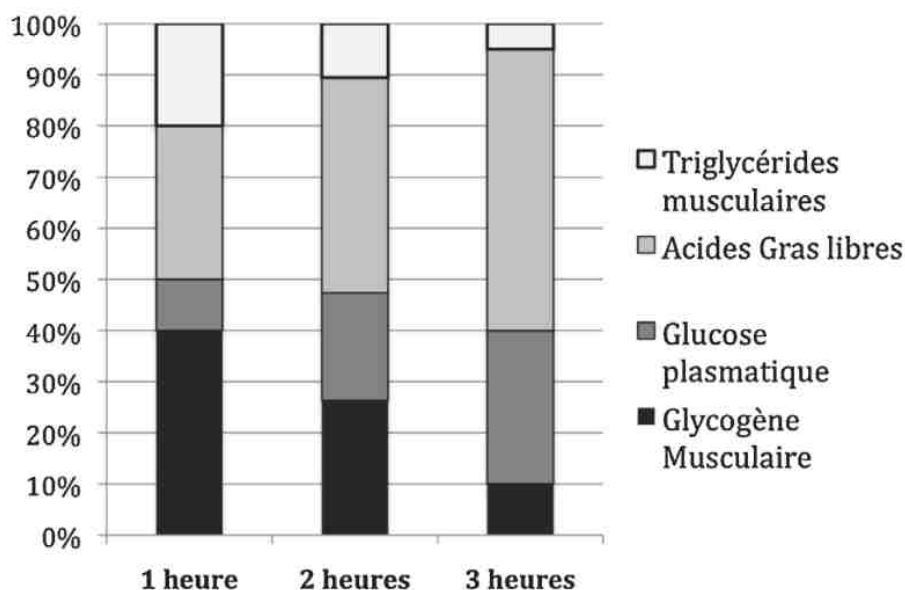
En résumé, l'apport en macronutriment doit être adapté en tenant compte d'une multitude de facteurs. Les recommandations se basent surtout sur une adaptation des apports glucidiques. Bien que l'utilisation des acides gras soit importante à basse intensité, il n'y a pas de recommandation les entourant.

Ainsi les carbohydrates restent centraux chez les athlètes, mais de nombreuses données récentes suggèrent que des périodes avec moins de carbohydrates et plus de lipides peuvent augmenter les capacités en endurance par biogénèse mitochondriale, oxydation lipidique et augmentation de la résistance à la fatigue (27).

*Tableau 3 : Répartition (en pourcentage) de l'apport de glucides, de protéines et de lipides selon la nature du sport pratiqué. D'après Richard et al.*

	Sujet sédentaire (%)	Endurance (%)	Force (%)
Glucides	50–55	60–70	55–60
Protéines	15	15	20
Lipides	30–35	15–25	20–25

Tableau 4 : Ordre de grandeur de la contribution des différents substrats (en pourcentage) en fonction de la durée de l'effort pour des exercices de une à trois heures. D'après Richard et al



Plus que la glycémie, c'est le stockage de glycogène intramusculaire qui est important en endurance. Quand le taux de glycogène intra musculaire est supérieur à 500 mmol/kg/dw sur un exercice de plus d'une heure, les performances en endurance sont augmentées (71). D'où le concept de pré-charge glucidique, 24 à 36 heures avant une compétition pour favoriser le stock de glycogène (72). Ensuite, pendant la course, les stocks de glycogène sont préservés par l'apport alimentaire de glucose (au mieux 1,8 g/min en raison de la saturation des transporteurs intestinaux avec un mélange de glucose et de fructose) et par la glycogénèse hépatique (73,74). De plus, l'entretien glycémique au cours de l'effort garde une place centrale puisqu'il permet de limiter la fatigue centrale (75). L'apport glucidique, et notamment par voie orale, toutes les 5-10min garde donc tout son intérêt (76,77). Enfin l'approche conventionnelle, toujours suivie aujourd'hui, consiste en un apport glucidique de 30 à 90 g/h quelle qu'en soit la forme d'apport (78).

Ainsi, les apports glucidiques en pré compétition (48-72h) et per compétition ont une place centrale. Par contre, il est de plus en plus admis qu'une baisse relative des apports glucidiques quelques semaines avant un objectif permet d'augmenter l'activité mitochondriale par augmentation de l'oxydation intramusculaire lipidique et donc d'augmenter les performances à l'effort (79–81). La normalisation de l'apport glucidique en pré course permet ensuite d'obtenir des performances supérieures (82). Sur des phases d'entraînement plus courtes, il est possible de reproduire ce processus avec un apport en glucides faible avant le coucher (83). Les régimes pauvres en glucides et riches en lipides ont déjà été étudiés en diminuant progressivement la proportion des acides gras. De nombreux effets positifs sur les performances ont été retenus grâce à cette adaptation cétogène (84). Au niveau cellulaire, les adaptations à un tel régime ont montré une augmentation du stockage lipidique musculaire, une sensibilité accrue à la lipase, et une expression plus importantes de facteurs clés pour le transport des acides gras comme la Carnitine Palmitoyl Transferase (85). Cependant, cette stratégie ne doit pas être constante, notamment avant les entraînements intenses, avec le risque d'être dans une situation de déplétion glycogénique chronique pouvant aboutir à une fatigue chronique et un surentraînement (86).

La place des AGCM n'est pas prédominante pour améliorer les performances. Mais dans les sports d'endurance, une des utilisations principales des acides gras est l'épargne du stock de glycogène (87). Ils sont la première source d'énergie lors d'un exercice à basse intensité (88) : de 25 à 65% de VO<sub>2</sub>max l'oxydation des acides gras augmente de 5 à 10 par rapport au repos (89). Puis au-delà de 75% de VO<sub>2</sub>max l'oxydation des acides gras à chaîne longue décroît à des niveaux plus faibles que lors d'un exercice à intensité modérée (88,90,91). On peut donc se demander, comment pourrait-on placer les AGCM dans la nutrition sportive ?



En résumé et en conclusion à cette partie, de nombreux mécanismes biologiques, métaboliques et épigénétiques suggèrent que les AGCM peuvent avoir un impact sur le rendement énergétique lors d'un effort aérobie. Que ce soit leur biodisponibilité, leur stockage et leur diffusion, leur intégration rapide et efficace à la  $\beta$ -oxydation, l'activation des voies régulatrices de l'endurance (PPAR, PGC1), de nombreux arguments supportent l'hypothèse de gain à l'effort et sur le profil métabolique. De plus, les théories récentes d'hormèse mitochondriale face au stress oxydatif convergent vers une possible adaptation du métabolisme et une épargne du glycogène intramusculaire et hépatique lors d'une supplémentation en AGCM. Dans la prochaine partie nous allons voir ce qui a déjà été réalisé lors des études cliniques pour tester ces hypothèses.

Tableau 5: Protocoles chez l'animal

Étude	n=	Protocole de supplémentation	Épreuve	Résultats
<b>Lavau (92) 1978</b>	10	8 semaines, AGCM vs AGCL	Pas d'exercice particulier	Le groupe AGCM a maigri de 10% plus comparativement à l'autre groupe. Régulation négative de l'adipogénèse par les AGCM.
<b>Auclair (93) 1988</b>	9	Après une seule perfusion d'eau, ou de glucose, ou d'AGCL ou d'AGCM réalisation d'un exercice	2h de course sur tapis	Pas de différence significative des taux de glycogène dans le foie, le cœur ou les muscles. Une supplémentation ponctuelle en AGCM ne permet pas d'épargner les stocks de glycogène.
<b>Fushiki (8) 1995</b>	/	6 semaines : 80g + 20g AGCL vs contrôle (AGCL 100g)	Natation tous les 2 jours jusqu'à épuisement.	Le groupe AGCM a nagé significativement plus que le groupe contrôle. Augmentation de l'activité de la 3-oxo acid CoA transférase.
<b>Han (94) 2003</b>	8	6 semaines, libre en AGCM (70% de C8)	Pas d'exercice particulier	Effets des AGCM sur les rats : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Moins de masse grasse viscérale</li> <li>- Régulation négative de certains activateurs de l'adipogénèse (PPAR)</li> <li>- Baisse d'activité de la lipoprotéine lipase</li> <li>- Augmentation de la sensibilité à l'insuline</li> <li>- Meilleure tolérance au glucose</li> </ul>
<b>Takeuchi (95) 2006</b>	10	6 semaines, AGCM (20%) vs AGCL (20%)	Pas d'exercice particulier	Dans le groupe AGCM : moins d'accumulation de graisse. Concentration d'adiponectine plus élevée dans le groupe AGCM.
<b>Ooyama (7) 2017</b>	6	6 semaines avec 4 groupes : 1 AGCM, 1 AGCL, 1AGCM + exercice et 1 AGCL + exercice	Course sur tapis 5j/sem pendant 45min à 20m/min	Dépense énergétique plus importante dans le groupe AGCM et moins de masse grasse dans le groupe AGCM (75% de C8) + exercice
<b>Murray (96) 2011</b>	15	15 jours : régime riche en glucides vs un régime riche de 46% AGCL vs 46% AGCM (45% de C8)	Course sur tapis	La consommation à court terme d'AGCL limite la capacité à l'exercice en augmentant l'expression d'UPC3 (mitochondrial uncoupling protein) par activation de PPARα. Ce n'est pas le cas pour les AGCM.
<b>Manio (97) 2018</b>		10 % C18 vs 10% C18 + 20% C8 vs 30% C18	Exercice sur tapis tous les jours pendant 30 jours (1h à 3° 15m/min)	Au repos le C8 diminue le QR par rapport au C18. Pas de différence de consommation d'oxygène entre les groupes. Le C8 augmente les capacités à l'effort même sans entraînement. C8 inhibe PPAR et l'accumulation intramusculaire de glycogène mais active PPAR dans le foie ce qui entraîne une préservation des stocks de glycogène.
<b>Fukazawa (98) 2020</b>	7	8 semaines : AGCM (64% C8 et 23% C10) vs AGCL	Natation 2h/j 5x/sem vs sédentarité.	Dans le groupe AGCM, augmentation des capacités céto-gènes du muscle sans inhiber le métabolisme glycolytique via la 3-oxoacid CoA transférase et la protéine PDK4. Baisse de masse grasse.

## I. Les acides gras à l'effort

1. Effets des acides gras à chaîne moyenne à l'effort
2. Chez l'animal

### a. *Revue descriptive des protocoles chez l'animal*

Dans leur article paru en 1978, Lavau et al (92) s'intéressent à la relation entre lipogénèse et AGCM. Ils supplémentent deux groupes de rats : l'un avec 55% d'AGCM et l'autre avec 60% d'AGCL. Au bout de 8 semaines, dans le groupe AGCM les rats ont perdu 10% de leur poids comparativement au groupe AGCL avec un effet important sur la graisse viscérale. Plusieurs enzymes telles que l'acetyl CoA carboxylase sont régulées négativement. Ces résultats suggèrent un effet de régulateur négatif de l'adipogénèse par les AGCM.

Dans leur étude de 1988, Auclair et al (93) étudient les effets sur les stocks glycoéniqes d'une supplémentation unique soit d'eau, soit de glucose, soit d'AGCL, soit d'AGCM. Ainsi après perfusion, les rats courent 2h sur tapis puis sont sacrifiés. Les résultats ne montrent pas de différence significative sur les taux de glycogène dans le foie, le cœur ou les muscles. Les auteurs concluent qu'une supplémentation ponctuelle en AGCM ne permet pas d'épargner les stocks de glycogène.

Dans leur article paru en 1995 dans le *journal de la nutrition*, Fushiki et al (8) comparent les capacités d'endurance en natation chez la souris. Pendant 6 semaines ils supplémentent un groupe avec 80g/kg d'AGCM + 20g/kg d'AGCL tandis que l'autre bénéficie de 100g/kg d'AGCM. Tous les deux jours ils nagent jusqu'à épuisement. Au bout de 6 semaines, le groupe AGCM a nettement plus nagé que le groupe AGCL. Ces résultats sont reproduits avec un même design au bout de 4 semaines. En critères secondaires, ils ont également noté une activité d'OXCT (3-oxoacid CoA transferase) plus importante dans le groupe

AGCM. Ainsi une supplémentation en AGCM chez la souris pendant 6 semaines permet un gain sur les capacités en natation.

Dans leur étude parue en 2003 dans la revue *recherche en obésité*, Han et al (94) explorent l'hypothèse d'une diminution du tissu adipeux lors d'un régime supplémenté en AGCM. Dans leurs résultats ils trouvent que de nombreux régulateurs de l'adipolyse sont modifiés lors d'un régime libre en AGCM. Il y a moins d'activation des récepteurs gamma des peroxyosomes. Il y a moins d'activité de la lipase, une augmentation de la sensibilité à l'insuline et une meilleure tolérance du glucose. Ces résultats suggèrent une régulation négative de certains facteurs qui contribuent à l'obésité par les AGCM.

Dans cette communication de 2006 dans la revue *lipides*, Takeuchi et al (95) rapportent leurs résultats chez le rat. Pendant 6 semaines, ils supplémentent deux groupes de rats avec 20% d'AGCM ou 20% d'AGCL. Au bout de ces 6 semaines ils réalisent une épreuve orale de test de tolérance au glucose. Dans le groupe AGCM il y avait moins d'accumulation de graisse et une meilleure tolérance du glucose. Il y avait également une concentration d'adiponectine plus élevée dans le groupe AGCM. Ainsi la perte de poids en cas de régime par AGCM pourrait s'expliquer par une augmentation de la transcription pour l'adiponectine.

Dans leur étude parue en 2017 dans le *journal de science de la nutrition et de vitaminologie*, Ooyama et al (7) étudient chez les rats les effets des AGCM sur la graisse viscérale selon l'apport nutritionnel et la dépense énergétique. Les rats sont répartis en 4 groupes : dans le premier ils sont nourris avec des AGCL + repos, dans le second avec des AGCM + repos, dans le troisième avec AGCL + exercice et enfin dans le quatrième avec des AGCM + exercice. Ils bénéficient d'une supplémentation pendant 6 semaines à l'issue de laquelle leur masse grasse est mesurée par scanner et par dissection. Les effets les plus significatifs sur la réduction de la masse grasse sont observés dans le groupe AGCM + exercice.

Dans leur étude de 2011, Murray et al (96) supplémentent pendant 15 jours des rats avec soit un régime riche en glucides, soit un régime enrichi à 46% d'AGCL, soit un régime enrichi à 46% d'AGCM (composé à 45% de C8). Pendant ces 15 jours les animaux réalisent de la course sur tapis. Ils remarquent qu'à court terme (15 jours), la consommation d'AGCL limite plus la capacité à l'exercice (que dans le groupe AGCM et glucose) par augmentation de l'expression d'UPC3 (mitochondrial uncoupling protein) par activation de PPAR $\alpha$ . Ce n'est pas le cas pour les AGCM.

Dans cette étude de 2018, Manio et al (97) comparent les effets du C18 et du C8 sur les souris. Pendant 30 jours les souris se dépensent sur tapis. Elles bénéficient d'une supplémentation quotidienne soit par 10 % de C18, soit par 10% de C18 et 20% de C8, soit par 30% de C18. Les résultats sont multiples et montrent qu'au repos le C8 diminue le QR par rapport au C18. Il n'y a pas de différence de consommation d'oxygène entre les groupes. Le C8 augmente les capacités à l'effort même sans entraînement. Le C8 inhibe PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors) et l'accumulation intramusculaire de glycogène mais active PPAR dans le foie ce qui entraîne une préservation des stocks de glycogène.

Dans cet article paru en 2020 dans *nutrients*, Fukazawa et al (98) ont pour but d'examiner les effets d'une supplémentation à long terme d'un régime cétogène riche en AGCM sur l'adaptation des enzymes glycolytiques et cétoytiques des muscles squelettiques des rats lors d'exercices en endurance. Les animaux sont répartis en trois groupes : un groupe contrôle, un groupe AGCL et un groupe AGCM (C8 64% et C10 23%). Dans chaque groupe la moitié de l'effectif réalise une épreuve de 2h de natation, 5 jours par semaine, pendant 8 semaines. Les efforts en endurance augmentent significativement la concentration d'OXCT (3-oxoacid CoA transferase), une enzyme cétoytique, dans les muscles squelettiques. La supplémentation en AGCM majore encore plus la concentration intra musculaire d'OXCT. La consommation d'AGCL augmente la concentration intramusculaire de PDK4 (pyruvate

deshydrogenase kinase 4, une enzyme qui régule négativement les flux glycolytiques (99)). L'augmentation de concentration de PDK4 n'était pas observée dans le groupe AGCM. Ainsi les auteurs concluent qu'une supplémentation chronique en AGCM peut augmenter les capacités en endurance via une augmentation des capacités cétoxytiques sans avoir d'effet négatif sur l'utilisation des carbohydrates.

La conclusion de cette dernière étude est intéressante, car un métabolisme énergétique d'effort qui permet d'utiliser les AGCM mais en rendant l'utilisation du glucose inefficace ne serait pas un métabolisme efficace dans les efforts en endurance.

#### *b. Résumé des connaissances issues de la recherche animale*

Ainsi plusieurs études chez l'animal montrent un impact positif des AGCM sur le profil lipidique et les capacités en endurance. Plusieurs enzymes clés dans la  $\beta$ -oxydation et la régulation du cycle glycolytiques sont régulées par les AGCM.

Concernant la régulation de la masse grasse, plusieurs études s'accordent sur une régulation via l'adiponectine, via la lipase, ou encore via les récepteurs PPAR $\alpha$ , qui sont des pivots de l'adipogénèse. Les études se rejoignent également sur une perte de masse grasse viscérale, sujet intéressant quand on s'intéresse au syndrome métabolique.

En revanche, ces résultats ne peuvent pas être catégorisés par longueur de la chaîne carbonée des AGCM. La proportion de résultats paraît plus significative avec le C8, mais il est souvent mélangé au C10 dans des proportions qui diffèrent. On ne trouve pas d'étude chez l'animal avec une supplémentation en C8 pur par exemple.

Concernant les capacités à l'effort, l'étude par dissection que permet l'animal met en évidence une épargne du glycogène hépatique particulièrement grâce au C8, alors que de tels résultats ne sont pas observés avec les AGCL.

Tableau 6 : Protocoles de supplémentation ponctuelle chez l'homme

Référence	n=	Protocole	Comparaison	Résultats	Mesures
<b>Goedecke (100) 1999</b>	16	15 jours de régime cétogène (sans distinguer MCT ou LCT)	Groupe cétogène	Régime cétogénique pendant 5 à 15j engendré une beta oxydation plus importante et semble préserver les voies glycolytiques mais sans effet sur la performance.	Tous les 5 jours vélo 2h30min à 70% de VO <sub>2</sub> max puis 40km CLM avec une émulsion (600mL/h) de 10% 14C-glucose + 3.44% AGCM
<b>Décombaz (101) 1983</b>		Supplémentation unique au petit déjeuner 1h avant exercice	AGCM vs maltodextrine	Pas d'effet d'épargne de glycogène.	1h de vélo à 60% de VO <sub>2</sub> max
<b>Angus (102) 2000</b>	8	Supplémentation unique liquide toutes les 15min.	Glucose 6% vs AGCM 4,2% + Glucose vs placebo	Pas de différence significative.	Temps pour réaliser 35 kJ/kg en CLM à vélo.
<b>Horowitz (103) 2000</b>	7	Supplémentation ponctuelle 1h avant exercice	10 (25g) + glucose 0,7g/L vs glucose seul	Pas d'épargne du glycogène intra musculaire	28min à 85% de VO <sub>2</sub> max puis biopsie vaste latéral
<b>Goedecke (104) 2005</b>	8	Supplémentation 1h avant course puis apport oral pendant	AGCM 32g puis AGCM 4,3% + glucose 10% Vs Glucose 75g puis 10%	Résultats moins bons sur le contre-la-montre final et sur les sprints dans le groupe AGCM. Effets secondaires digestifs dans le groupe AGCM.	4h30 50%VO <sub>2</sub> max puis temps de réalisation du CLM.
<b>Jeukendrup (105) 1996</b>	8	Ponctuelle après épreuve de déplétion glycolytique suivi d'un régime pauvre ou enrichi en glucides	Régime riche vs régime pauvre en glucides  Apport oral de glucose + ACGL ou glucose + C8	Oxydation plus élevée dans le groupe régime restrictif + C8 mais pas statistiquement significatif	1h30 à 50% VO <sub>2</sub> max
<b>Jeukendrup (106) 1995</b>	8	Supplémentation unique orale	Glucose + ACGL ou glucose + AGCM ou AGCM seuls	Plus d'oxydation des ACGL dans le groupe AGCM + glucose surtout après la 1ere heure où 72% des ACGL sont	Comparaison du taux d'oxydation du C8 à 57%VO <sub>2</sub> max pendant 3h

				oxydés dans le groupe associé au glucose contre 33% dans le groupe AGCM seuls.	
<b>Van Zyl (24) 1996</b>	6	Supplémentation ponctuelle continue : 2L de boisson sur 2h30-3h d'effort à vélo	Glucose vs glucose + AGCM vs AGCM	Meilleur temps pour le groupe glucose + AGCM	Temps sur un contre-la-montre de 40 km après préfatigue de 2h à 60% de VO2max
<b>Jeukendrup (107) 1998</b>	7	2mL/kg toutes les 15min d'une solution liquide	Glucose vs glucose + AGCM vs AGCM vs placebo	Pas d'effet positif par rapport au placebo et plutôt effet négatif par rapport au glucose	Vélo, 2h à 60% de VO2max puis CLM de 15min
<b>Massicotte (108) 1992</b>	6	Supplémentation 1h avant course	Glucose 57g vs AGCM 25g vs eau	Oxydation surtout en 2eme heure. Proportion d'ACGM oxydée exogène plus importante que le glucose exogène. Pas d'épargne significative différentes des stocks endogènes entre les groupes ACGM et glucose	Oxydation du substrat exogène vs stocks endogènes sur une épreuve à vélo de 2h à 65% de VO2max
<b>Satabin (109) 1987</b>	9	1h avant exercice repas de 400kcal	Glucose vs AGCM vs AGCL	Pas de modification du temps de maintien jusqu'à épuisement	Vélo à 60% de VO2max jusqu'à épuisement
<b>Lyudinina (110) 2018</b>	15	Vélo 120w puis +40w/2min jusqu'à épuisement	Mesure des acides gras circulants au repos, au pic et après les compétitions.	Après un sprint de 1,3km augmentation significative de C10, C12 et C14 circulants	Activation de la lipolyse par oxydation des AGCM chez des athlètes entraînés à de hautes intensités
<b>Vistisen (111) 2003</b>	7	Solution de 400mL avant exercice puis 200mL toutes les 15min	AGCM + glucides vs AGCM	Pas de différence sur la performance entre les groupes.	Pré fatigue de 3h à 55% de VO2max suivie d'un CLM de 50min
<b>Borba (112) 2019</b>	13	1600m sur piste Ponctuelle 1h avant course	Eau vs caféine + C18 vs caféine vs caféine + C8	Pas de différence significative sur le temps	Ni sur l'échelle de Borg ni sur la lactatémie



### 3. Chez l'homme

#### a. Revue des protocoles réalisés

##### 1. Supplémentation ponctuelle

Dans leur étude, parue dans le *journal européen de physiologie appliquée* en 1983, Décombaz et al (101) testent 12 cyclistes amateurs ( $VO_{2max}$  moyenne 56 mL/min/kg) pendant 1 heure à 60% de  $VO_{2max}$ . La prise d'AGCM de 25g est unique, 1 heure avant l'épreuve d'effort. Le test est reproduit 2 semaines plus tard avec une charge glucidique seule. Le protocole est randomisé et en aveugle. Le métabolisme est également suivi au carbone 13. Il s'agit de C8. En critères secondaires, on note la présence de mesure des échanges gazeux et une biopsie du vaste latéral. Les résultats ne reposent pas sur un critère principal mais sur de multiples critères non composites. On note qu'à priori même une dose de supplémentation permet d'obtenir une circulation sanguine de corps cétoniques plus importante. L'épargne glycogénique sur biopsie musculaire n'est pas significative. L'épargne glycémique est significative, probablement en raison de l'absence de pic d'insuline.

En résumé, cette étude n'est pas en faveur d'un effet d'épargne du glycogène intramusculaire lors d'un effort à 60% de  $VO_{2max}$  pendant 1 heure.

Dans leur étude, parue de le journal du *collège américain de médecine du sport* en 1987, Satabin et al (109) comparent 9 sujets sains après supplémentation en glucides ou en lipides sur une épreuve de vélo à 60% de  $VO_{2max}$ . Une heure après la prise de 400 kcal de glucose ou d'ACGM ou d'AGCL. L'AGCM étudié est le C8. Le temps de maintien à 60% de  $VO_{2max}$  était similaire dans tous les groupes, en moyenne 1h56min. Néanmoins le taux d'oxydation était supérieur pour le glucose (80%), intermédiaire pour les AGCM (45%) et bas

pour les AGCL (9%). Les réponses hormonales (pic d'insuline ou pic de cétones) étaient celles attendues en fonction du substrat.

Dans leur étude, parue dans le *journal de la société américaine de physiologie* en 1992, Massicotte et al (108) comparent le taux d'oxydation des AGCM et le glucose chez 6 hommes amateurs volontaires. Dans une épreuve d'endurance, les sujets pédalent à 65% de VO<sub>2</sub>max pendant 2 heures. Ils prennent un petit déjeuner standardisé comportant environ 15g de protéines, 15g de lipides et 50g de glucides. Ils répètent l'exercice 3 fois avec au minimum 7 jours d'intervalle. Une heure avant l'épreuve, ils commencent à boire une solution avec soit un placebo (eau), soit 25g d'AGCM (3C8), soit 57g de glucose. L'ordre est randomisé en aveugle. Les résultats mettent en évidence une oxydation des apports exogènes des AGCM de 64% et du glucose de 54%. En grammes cela représente 4,1g d'AGCM et 12,5g de glucose. Dans les deux cas, comparativement au placebo, la glycémie ne chutait pas et restait stable après une heure d'exercice. Pour les deux substrats, l'oxydation exogène était plus majoritaire en 2eme heure. Il n'y a pas eu d'effet d'épargne sur les stocks endogènes ni avec les AGCM ni avec le glucose (oxydation des glucides endogènes environ 290g dans chaque groupe).

En résumé, l'apport oral de 25g d'AGCM ou de 57g de glucose pour une épreuve de 2h à 65% de VO<sub>2</sub>max ne semble pas épargner les réserves endogènes de glucose.

Dans leur étude, parue dans le *journal de la société américaine de physiologie* en 1995, Jeukendrup et al (106) examinent la réponse métabolique à l'ingestion d'AGCM avec ou sans glucose. Huit cyclistes ou triathlètes réalisent quatre fois 2h d'effort à 57% de VO<sub>2</sub>max avec une supplémentation liquide orale toutes les 20min soit de glucose 214g (solution à 15%)

associée à des AGCL soit de glucose 149g associée aux AGCM 29g (boisson isocalorique à la première) soit 29g seuls d'ACGM. Les AGCM testés sont à huit carbones.

Les résultats permettent de mettre en évidence, à la deuxième heure d'effort, une oxydation des ACGM à 72% de la dose totale ingérée dans le groupe glucose et ACGM contre 33% dans le groupe ACGM seul. Les ACGM étaient plus rapidement oxydés en présence de glucose. Néanmoins le QR et la consommation de VO<sub>2</sub> n'étaient pas statistiquement différents. Rapportée à la dose d'ACGM (29g) et le taux d'oxydation des ACGM, la quantité finalement utilisée paraît faible. Et pourtant le risque d'effets secondaires digestifs au-delà de 29g est réel.

En résumé, un apport de C8 associé à un apport de glucose permet une meilleure utilisation du C8 uniquement s'il est donné seul et surtout après la première heure d'un exercice de pédalage chez des cyclistes entraînés à 57% de VO<sub>2</sub>max. Cependant cette quantité reste faible, en raison du risque d'effets secondaires au-delà de 29g.

Dans leur étude, parue dans *le journal de la société américaine de physiologie* en 1996, Van Zyl et al (24) comparent 6 cyclistes entraînés et engagés sur un contre la montre de 40km après une pré fatigue de 2h à 60% de VO<sub>2</sub>max. Il se distinguent par la prise (d'une boisson de 2L) aléatoire unique séparée d'un wash out de 10 jours, soit de glucose 10%, soit d'ACGM 4,3%, soit de glucose 10% + ACGM 4,3%. Les AGCM sont un mélange de C8 et C10. Le protocole est randomisé et en aveugle. Le repas quotidien est laissé libre et la charge glucidique avant course est standardisée avec un apport moyen de 85g de glucides. Les résultats sont significatifs avec de meilleurs temps dans le groupe glucose + ACGM. Par ailleurs, les acides gras libres circulants et les cétones sont à des concentrations plasmatiques plus élevées dans les groupes ACGM + glucose et AGCM. La glycémie et la lactatémie était plus basse. L'apport

de glucose marqué (dans la boisson de 2L) permettait de poser l'hypothèse secondaire que les AGCM induisaient à une oxydation directe ou indirect du stock glycogénique musculaire.

En résumé, l'apport oral liquidien régulier de glucose 10% avec des AGCM permet d'augmenter les performances sur une épreuve de vélo longue distance (2h 60% VO<sub>2</sub>max puis contre-la-montre de 40km).

Dans leur étude parue dans le journal de la *société américaine de physiologie* en 1996, Jeukendrup et al (105), examinent l'utilisation des AGCM lors d'une épreuve d'effort avec des réserves glycogéniques préalablement entamées et non reconstituées.

Ils font passer une épreuve maximale (incrémentale jusqu'à PMA) une semaine avant la série d'épreuve principale. Sept jours plus tard ils font pédaler les cyclistes dans un protocole à intervalle de 2min à 90% puis 2min à 50% de VO<sub>2</sub>max. Lorsque le cycliste ne tient plus les 90%, ils baissent l'intensité des répétitions à 80% puis 70% puis 60% de VO<sub>2</sub>max jusqu'à épuisement. Ce protocole a été validé car il a montré particulièrement une déplétion glycogénique musculaire < 150 umol/g. Dans les suites de cette déplétion, ils sont randomisés pour réaliser l'épreuve avec soit un régime pauvre en glucides ou un régime riche (80%) en glucides. Ce régime est uniquement appliqué la veille au soir. Le lendemain matin l'apport est standardisé à 14h de glucides, 4g de graisses et 6g de protéines. Cette matinée est suivie de l'épreuve d'endurance : échauffement 100W 10min puis 1h30 à 50% de VO<sub>2</sub>max avec un apport oral de soluté pour lequel ils ont été randomisés. Chaque sujet réalise l'épreuve 4 fois avec une période de repos de 7 jours. Pendant l'épreuve ils bénéficient d'un apport oral en aveugle de soluté glucosé associé ou non d'ACGM et constituent donc quatre groupes : un groupe avec régime cétogène + glucose oral le lendemain, un régime cétogène + glucose + ACGM le lendemain et deux régimes identiques enrichis en glucose. La boisson contrôle (des

glucides + ACGM) est un mélange de glucides + AGCL. Les ACGM sont du C8 à 99%. Dans le groupe glucides la moyenne de prise orale s'élève à 146g et dans le groupe ACGM 87,1g de glucides et 26,6g de C8. Toutes les molécules exogènes sont marquées en 13C.

Les résultats sont multiples. La consommation de VO<sub>2</sub> paraît comparable dans tous les groupes, avec une tendance à être plus élevée dans les groupes C8. Il n'y a pas eu de test statistique réalisé. Dans le groupe repas de veille pauvre en glucides et ACGM le lendemain, le C8 était plus oxydé que dans le groupe avec repas riche en glucose, mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. Les ACGM ont contribué à 76% de la dépense énergétique totale (endogène et exogène) dans le groupe régime restrictif et 6,5% dans le groupe régime riche en glucose, résultats non statistiquement significatifs. Les acides gras libres étaient plus élevés dans le groupe restrictif et ACGM. Les variations de glycémies n'étaient pas statistiquement significatives.

En résumé, le taux d'oxydation du C8 était supérieur dans le groupe avec régime pauvre en glucides, mais les résultats montraient à chaque fois une tendance sans être statistiquement significatifs. La consommation exogène totale de C8 a couvert 5 à 6% des dépenses énergétiques soit environ 70 à 85% des 26g ingérés. Ainsi une épreuve de déplétion glycogénique avec un régime unique, pauvre en glucides, suivie d'une épreuve d'endurance à 50% de VO<sub>2</sub>max avec du C8 a pour effet d'augmenter l'oxydation du C8 sans pour autant que l'effet soit statistiquement significatif comparativement à un groupe avec du glucose et du C8 ou sans régime restrictif.

Dans leur étude, parue dans le *journal appliqué de physiologie* en 2000, Angus et al (102) comparent le temps nécessaire pour parcourir 100 km chez 8 cyclistes entraînés qui ont un apport liquide soit de glucose à 6%, soit de glucose 6% + ACGM 4,3%, soit un placebo goût

citron comme les boissons précédentes. Les AGCM pris sont du C8 (71%) et du C10 (23%). La prise de boisson était randomisée en double aveugle et dans des bidons opaques. Les résultats montrent qu'entre dans les groupes glucose et glucose + ACGM le temps était supérieur et statistiquement significatif comparativement au placebo. En revanche, il n'y avait pas de différence entre les groupes ACGM + glucose 6% et glucose 6%. Dans ces deux derniers groupes, la charge de travail à environ 75% de VO<sub>2</sub>max a pu être maintenue jusqu'en fin d'épreuve. Les critères secondaires (dosages plasmatiques et échangeant gazeux) ne mettent pas évidence d'arguments concernant une épargne glucidique.

Dans leur étude, parue dans le *journal appliqué de physiologie* en 2000, Horowitz et al (103) comparent l'effet d'une supplémentation unique de 25g d'AGCM (C10) associé à du glucose 0,72 g/L et de glucose 0,72 g/L seul sur l'épargne en glycogène. Sept cyclistes ont pédalé à 60% de VO<sub>2</sub>max pendant 2min puis à 84% de VO<sub>2</sub>max pendant 28min. A la fin, des biopsies sont réalisées dans le vaste latéral. Les résultats ne montrant pas de différence significative d'épargne du glycogène intra musculaire.

Dans leur étude, parue dans le *journal international de nutrition du sport et du métabolisme à l'exercice* en 2005, Goedecke et al (104) comparent les performances d'un groupe de 8 cyclistes pendant une épreuve d'endurance où ils roulent 4h30min à 50% de VO<sub>2</sub>max avec un sprint toutes les heures et terminent avec un contre-la-montre de moins de 15min. Élaborée en cross over, randomisée et en simple aveugle, l'étude vise à étudier l'effet d'une prise unique de 32g d'AGCM 1 heure avant la course suivie de l'apport à 200mL/20min d'un mélange de glucose 10% et AGCM 4,3%. Le groupe contrôle prend 75g de glucides avant l'épreuve et uniquement l'apport liquidien à 10% de glucose pendant l'épreuve. Les résultats

montrent significativement de meilleurs résultats dans le groupe glucose que dans le groupe AGCM. Les résultats secondaires montrent un QR plus bas dans le groupe AGCM en lien avec une oxydation des acides gras plus importante dans le groupe AGCM, une consommation de VO<sub>2</sub> identique dans les deux groupes, et une fréquence cardiaque plus élevée dans le groupe AGCM.

En résumé, l'apport unique d'AGCM pré-course puis lissé par apport liquide sur une épreuve de 4h30 à 4h45 ne permet pas d'avoir de meilleures performances comparativement à la prise de glucose seul. De plus les effets secondaires digestifs pourraient être plus bruyants à l'occasion d'une épreuve supérieure à 3h.

Dans cette dernière étude de Borba (112) et al en 2019, publiée dans *nutriments*, le but était d'étudier le C8 avec la caféine sur une épreuve courte. Treize coureurs sont randomisés pour réaliser à une semaine d'intervalle une course de 1600m sur piste. Une heure avant l'épreuve ils ingèrent soit de l'eau, soit de la caféine seule, soit du C18 avec de la caféine, soit du C8 avec de la caféine. Les résultats sur le temps n'est pas significatif de même que sur l'échelle de Borg et sur la lactatémie.

Ainsi une supplémentation ponctuelle associée à la caféine ne permet pas une amélioration des performances sur un 1600m.

Tableau 7 : Protocoles de supplémentation quotidienne chez l'homme

Référence	n=	Protocole	Mesures	Résultats
<b>Ivy (113) 1980</b>	10	4 jours AGCM + glucose vs AGCL + glucose vs placebo	Comparaison des taux d'oxydation sur vélo à 70% de VO2max pendant 1h	Utilisation égale du glucose dans les 3 groupes en plus de l'utilisation des AGCM et AGCL. Pas de différence perçue dans la difficulté de l'exercice. Épargne glycémique dans les groupes AGCM et AGCL.
<b>Nosaka (9) 2009</b>	8	14 jours 6g/j ACGM vs 6g/j AGCL Glucose libre (en moyenne 250g/j dans chaque groupe)	Temps de maintien à 80% de VO2max après pré fatigue de 40min à 60% de VO2max	AGCM significativement supérieurs aux AGCL. Lactatémie plus basse dans le groupe AGCM.
<b>Ööpik (114) 2001</b>	7	7 jours avec 34g/j d'AGCM en 2 prises.	Temps de maintien sur tapis entre 73,2 et 85,5% de VO2max	Pas de test statistique réalisé. Tendance à une moindre performances avec AGCM.
<b>Misell (115) 2001</b>	12	14 jours AGCM 60g/jour vs AGCL 56g/j	Tapis 30min à 85% de VO2max puis 75% de VO2max. Critère principal : temps jusqu'à arrêt pour épuisement	Le temps avant épuisement n'était pas statistiquement différent.



## 2. Supplémentation quotidienne

Dans leur étude, parue dans le *journal de médecine du sport* en 1980, Ivy et al (113) comparent 6 cyclistes à 70% de VO<sub>2</sub>max dans 4 conditions différentes : une prise de placebo, une prise unique de 30g d'ACGM mélangée à un bol d'hydrates de carbone, une prise unique de 30g d'AGCL mélangée à un bol également, et une prise unique d'un bol de céréales d'hydrates de carbone. La supplémentation se fait pendant 4 jours suivie de 7 jours de pause avant d'en changer. La répartition se fait de manière aléatoire. Les sujets sont comparés lors d'une épreuve sur vélo d'une heure à 70% de VO<sub>2</sub>max. Les résultats ont de manière intéressante montré que le quotient respiratoire est resté sensiblement le même dans les groupes ACGM + glucose, AGCL + glucose et glucose seul comparativement au groupe contrôle où le quotient respiratoire s'est effondré à partir de 30min. Le taux d'oxydation glucidique était identique dans ces trois groupes alors que le taux d'oxydation des acides gras était le plus élevé dans le groupe placebo et également plus élevé dans le groupe ACGM + glucose et AGCL + glucose. Malheureusement il n'y a pas eu de mesure de performance (temps de maintien ou distance parcourue).

Dans leur étude parue dans *nutrition research* en 2001, Ööpik et al (114) comparent les ACGM contre placebo en supplémentation quotidienne de 7 jours chez des coureurs à pied très entraînés (VO<sub>2</sub>max moyenne 67 mL/min/kg). La supplémentation se déroule en vie réelle avec la poursuite des activités habituelles (en moyenne 70km/sem en endurance fondamentale). Cette étude est construite en cross-over et en double aveugle. La supplémentation quotidienne est de 34g/j en deux portions, et la prise est laissée libre à l'athlète. Au total la quantité d'ACGM ou AGCL ingérée en une semaine s'élève à 238g. La

composition des ACGM n'est pas précisée. Le critère principal est le temps de course sur tapis maintenu à VO<sub>2</sub> entre 73,2 et 85,5 mL/min/kg de VO<sub>2</sub>max. Les résultats montrent un temps de course dans le groupe placebo avant de 3901 +/- 966 sec et après 3916 +/- 1225 sec. Alors que dans le groupe ACGM les temps sont de 3892 +/- 1288 sec avant et 3498 +/- 559 sec après. Aucun test statistique n'est réalisé sur le critère principal.

Les critiques que nous pourrions formuler pour cette étude sont l'absence de composition de l'AGCM, une supplémentation courte, l'absence des résultats concernant les échanges gazeux et les seuils, et l'absence de test statistique. De plus on n'en sait pas plus concernant sur la fourchette de VO<sub>2</sub>max sur le test final entre 73,2 et 85,5%.

En résumé, cette étude n'est pas en faveur d'un bénéfice des ACGM chez le fondeur sur une supplémentation quotidienne de 7 jours, voire évoque des résultats néfastes sur la performance.

Dans leur étude, parue dans le *journal de médecine du sport et de forme physique* en 2001, Misell et al (115) cherchent à évaluer l'effet d'une supplémentation chronique d'ACGM chez des athlètes de course de fond. Douze jeunes recrutés à l'université bénéficient d'un apport quotidien de 56g d'AGCL ou de 60g d'ACGM pendant 2 semaines. A la fin de chaque phase de supplémentation (étude en cross over, randomisée, double aveugle), chaque athlète cours sur tapis à 85% de VO<sub>2</sub>max pendant 30min puis 75% jusqu'à épuisement. Le temps de maintien est défini comme le critère principal. Les résultats ne montrent pas de différence significative sur le temps de maintien. Il n'y avait pas de modification du QR au-delà de 30min. Comme critiques on peut formuler l'absence de critères d'inclusion, la composition des AGCM, le type d'entraînement ou de régime suivi par les coureurs. Le design du critère principal est

perturbant car 75% de VO<sub>2</sub>max est une allure qu'il est possible de maintenir très longtemps. Or sur tapis l'aspect motivationnel et psychologique est important.

En résumé, après une pré fatigue de 30min à 85% de VO<sub>2</sub>max, un apport quotidien de deux semaines d'AGCM n'a pas montré de supériorité comparativement à des AGCL, lors de la poursuite de la course à 75% de VO<sub>2</sub>max.

Dans leur étude, parue dans le *journal de nutrition scientifique* en 2009, Nosaka et al (9) comparent l'effet d'une supplémentation quotidienne de 6g d'AGCM sur les performances d'endurance à intensité moyenne et haute. Le groupe contrôle prend des AGCL. L'effectif est de 8 sujets. Le protocole est en aveugle, randomisé et en cross over. Un wash-out de 14 jours est prévu. La composition des AGCM est du C8 (74%) et du C10 (26%). Le critère principal est le temps de maintien à 80% de VO<sub>2</sub>max après une pré-fatigue de 40min à 60% de VO<sub>2</sub>max. Les résultats montrent un temps de maintien significativement plus long dans le groupe AGCM que dans le groupe AGCL. La lactatémie était plus basse dans le groupe AGCM. Le taux d'oxydation des acides gras était plus élevé dans le groupe AGCM et le taux d'oxydation des glucides plus faible.

En résumé une supplémentation chronique en AGCM semble supérieure à une supplémentation en AGCL alors même que les apports en glucides sont laissés libres (en moyenne 250g/jour dans chaque groupe).

Au total, il apparait que ces études individuelles ne puissent pas dégager d'effet de groupe pour conclure sur l'efficacité ou l'inefficacités des acides gras à chaîne moyenne en supplémentation longue (65).

### 3. Autres études

Dans leur étude (110), parue dans le *journal de la société internationale de nutrition du sport* en 2018, Lyudinina et al réalisent une étude descriptive de la cinétique d'oxydation des acides gras à l'effort, à différentes intensités, avec un régime alimentaire normal. Chez 15 skieurs de fond, ils mesurent la concentration plasmatique en C10, C12 et C14 à différents moments. Les mesures sont réalisées au repos, après une compétition (sprint 1,3km) et après une épreuve d'effort sur vélo (120w puis +40w/2min jusqu'à épuisement). Après un sprint de 1,3km il observent une augmentation significative des taux de C10, C12 et C14 circulants. Ainsi ils concluent à l'activation de la lipolyse par oxydation des AGCM chez des athlètes entraînés à de hautes intensités.

#### *b. Résumé des connaissances issues de la recherche chez l'homme*

Après la lecture de ces différentes études, il paraît consensuel qu'une supplémentation unique, ponctuelle en AGCM ne permet pas d'obtenir des effets bénéfiques à l'effort. Lorsqu'on s'intéresse aux études avec une supplémentation longue, de plusieurs semaines, les résultats ne sont pas nombreux mais semblent dégager des effets supérieurs sur les paramètres testés pour les AGCM.

En revanche, une consommation quotidienne pendant plusieurs semaines n'a été que peu étudiée et a donné des effets mitigés. Pourtant les hypothèses mécanistiques concordent avec les données connues sur le métabolisme énergétique à l'effort. Est-ce que le C8 est plus efficace que le C10 ? Est-ce que la supplémentation doit être plus longue pour permettre la mitohormésis ? Cela nous amène à la mise en place d'une étude chez la souris puis chez l'homme.

## B. Deuxième partie : étude de phase II, modèle animal

Effets des triglycérides à chaîne moyenne sur les capacités à l'exercice et le métabolisme musculaire, UR 3072.

### I. Objectifs et hypothèse

Les effets mitochondriaux d'un traitement avec des acides gras à chaînes moyennes sont mal connus. C'est pour cette raison que l'étude se centre sur les effets des acides capryliques (C8) et capriques (C10) sur le métabolisme musculaire, plus spécifiquement la respiration mitochondriale de ces cellules, ainsi que sur les capacités à l'exercice des souris. Nous nous sommes donc posé les questions suivantes : quels sont les effets cellulaires et moléculaires des AGCM sur le métabolisme oxydatif de différents types de muscles chez la souris ? Ces effets ont-ils des conséquences sur leur poids et leur capacité physique ?

Pour y répondre, nous avons divisé l'étude en deux parties distinctes. La première partie correspond à une phase aiguë durant laquelle nous avons testé la capacité de différents muscles à oxyder ces acides gras chez des souris C57BL/6 ayant un régime alimentaire standard. La seconde partie correspond à la phase chronique, qui représente la majorité de l'étude, pour laquelle nous avons soumis quatre groupes de huit souris à quatre types de régimes dont trois enrichis en AGCM durant six semaines. Durant la 4<sup>ème</sup> semaine, ces souris sont déplacées dans une cage munie d'une roue d'activité durant 72h, ce qui permet de mesurer l'activité d'exercice spontané des animaux. Ces souris réalisent également des tests d'effort et d'endurance sur tapis de course lors de la 5<sup>ème</sup> semaine. Enfin, les animaux sont sacrifiés à la fin de la 6<sup>ème</sup> semaine et la respiration mitochondriale du muscle gastrocnémien

est testée avec trois substrats différents, C8, C10 et le pyruvate en contrôle. De plus, certains muscles sont congelés afin d'effectuer des recherches au niveau moléculaire à l'aide d'une RT-qPCR.

Composition des granulés pour souris (g/kg) Stepan				
	C10	C8	40%C10 60%C8	Contrôle
Groupe	T1	T2	T3	T4
Caséine acide	200,0	200,0	200,0	200,0
Fécule de maïs	367,5	367,5	367,5	367,5
Maltodextrine	132,0	132,0	132,0	132,0
Sucre	100,0	100,0	100,0	100,0
Cellulose (Arbocel B600)	50,0	50,0	50,0	50,0
Huile de soja	20,0	20,0	20,0	100,0
Neobee 1095	80,0	-	-	-
Neobee 895	-	80,0	-	-
Neobee 1053	-	-	80,0	-
Mix de vitamines AIN-93	10,0	10,0	10,0	10,0
Mix de minéraux (AIN-93G)	35,0	35,0	35,0	35,0
L-Cystine	3,0	3,0	3,0	3,0
Bitartrate de choline	2,5	2,5	2,5	2,5
Butylhydroqui none tertiaire	0,014	0,014	0,014	0,014

Figure 6: Description de la composition des différents régimes fourni par l'entreprise Stepan

## II. Matériel et méthodes

Les souris sont réparties en quatre groupes avec chacun un régime différent. Le groupe T1 a une alimentation enrichie en C10, le second en C8, le troisième en C10 (40%) et C8 (60%), et le quatrième groupe contrôle acide gras à chaînes longues (huile de soja).

Les souris sont placées dans des cages et disposent d'une roue qui mesure pendant 72 heures l'activité spontanée (logiciel Phenomaster de TSE systems). Elles réalisent un test triangulaire sur le tapis roulant (Panlab LE8710R) incliné à 5°. L'exercice débute à 40 cm/sec puis toutes

les 90 secondes un incrément de 3 cm/sec est ajouté jusqu'à 76 cm/sec à partir de 18min. A épuisement la distance totale est relevée puis un prélèvement de 0,2 uL est effectué sur la queue pour une analyse en lactate (capteur Scout+ de EKF Diagnostics).

Elles réalisent également un test rectangulaire sur tapis à +5°. La vitesse est constante à 35 cm/sec pendant 30 min (soit environ 50% de la vitesse moyenne de l'épreuve triangulaire) puis augmentée à 45 cm/sec jusqu'à épuisement (environ 70% de la vitesse maximale). La même mesure de lactatémie sera réalisée.

Autres mesures :

- La respiration mitochondriale est le reflet de l'évolution de la concentration en oxygène mesurée par un respiromètre (Oroboros Instruments).
- Les muscles squelettiques sont prélevés après la mise à mort des souris. Ils permettent de mesurer la respiration mitochondriale.
- D'autres données sont acquises comme une extraction d'ARN musculaires pour des mesure de niveau d'ARNm par la technique de RT-qPCR.

Les résultats sont analysés à l'aide du logiciel GraphPad Prism (Graph Pad Software, Inc., San Diego, CA, USA). Les variables quantitatives sont soumises à un test t de student non apparié avec correction de Welch quand les variances sont significativement différentes ou une ANOVA à une voie suivie d'un post test de Tukey en fonction des conditions. Les deux graphiques sont analysés avec test d'ANOVA à deux voies et post test de Bonferroni. Le risque alpha est de 0,05. Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM.

### III. Résultats

Comparativement au groupe contrôle, les souris avec un régime modifié, quel qu'il soit, passent spontanément plus de temps à courir dans leurs roues d'activité (figures 7 et 8).

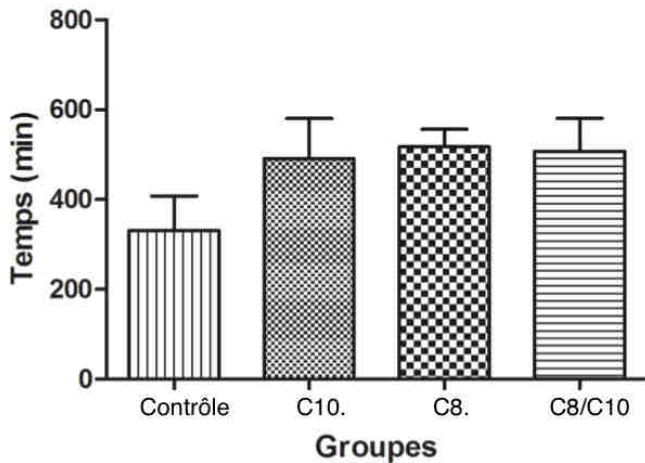


Figure 7 : Temps moyen de course des souris dans les roues d'activité

Le temps passé par les souris à courir dans les roues d'activité durant les 72h a été mesuré à l'aide du logiciel Phenomaster. Les valeurs données correspondent à la moyenne  $\pm$  SEM, One-Way ANOVA, Post test de Tukey, n=8.

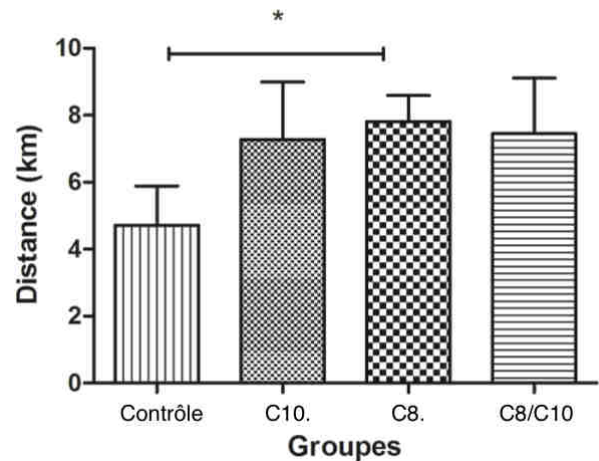


Figure 8 : Distance moyenne parcourue par les souris dans les roues d'activité

La distance parcourue par les souris durant les 72h de placement en cage munie de roue d'activité a été mesurée à l'aide du logiciel Phenomaster. Les valeurs données correspondent à la moyenne  $\pm$  SEM, \*p<0,05 ; Test t apparié de Student, n=8. Les valeurs ont été comparées à celles du groupe contrôle.

La prise de poids du groupe C8 n'est pas supérieure ou inférieure à celle du groupe contrôle au bout de 6 semaines (pas de résultat statistiquement significatif) (figure 10). La consommation de nourriture avait tendance à être plus élevée dans les groupes AGCM par rapport aux contrôles sans différence statistiquement significative sans différence statistique non plus (figure 9).



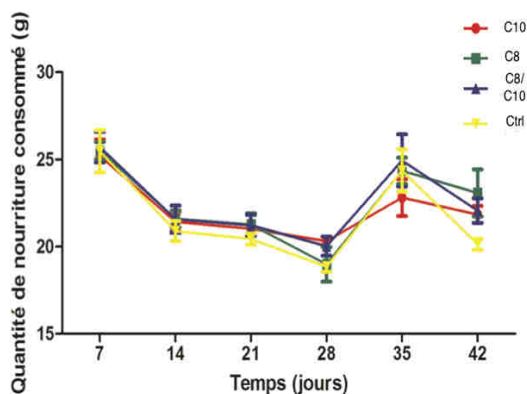


Figure 9 : Évolution de la consommation de nourriture au cours du temps

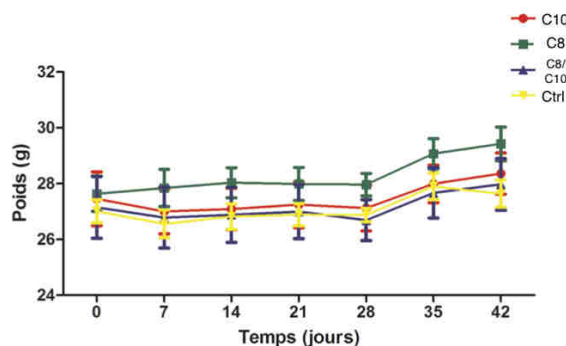


Figure 10 : Évolution du poids des souris au cours du temps

La nourriture mise à disposition des souris a également été pesé toutes les semaines. Ce graphique retrace ainsi l'évolution de la consommation hebdomadaire de nourriture des rongeurs en fonction du temps. Les valeurs données correspondent à la moyenne  $\pm$  SEM, Two-way ANOVA, post test de Bonferroni, n=8.

Les souris ont été pesées tous les sept jours durant les six semaines de traitement par la nourriture enrichie en AGCM. Ce graphique retrace l'évolution du poids des quatre groupes de souris en fonction du temps. Les valeurs données correspondent à la moyenne  $\pm$  SEM, Two-way ANOVA, post test de Bonferroni, n=8.

Concernant les résultats lors du test rectangulaire, les souris C8 ont maintenu lors effort plus longtemps avec pour conséquence une distance parcourue plus élevée (figures 11 et 12). En fin d'épreuve la lactatémie est plus faible dans le groupe C8 et C8/C10 (figure 13).

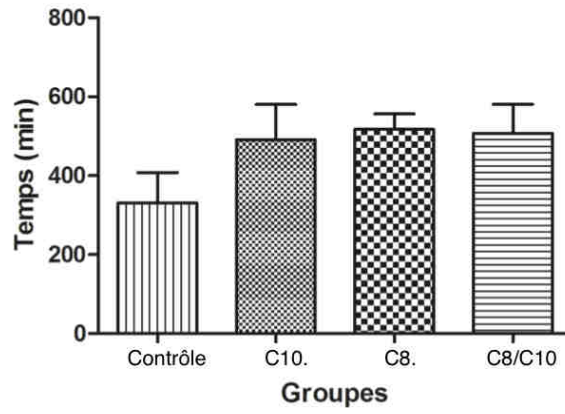


Figure 11 : Temps de maintien à l'épreuve rectangulaire

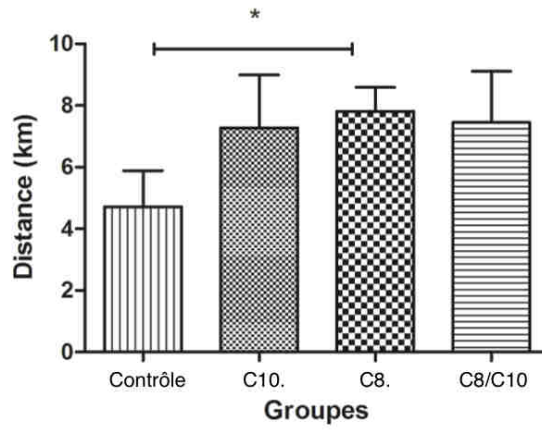


Figure 12 : Distance sur tapis de course après passage de l'épreuve d'endurance

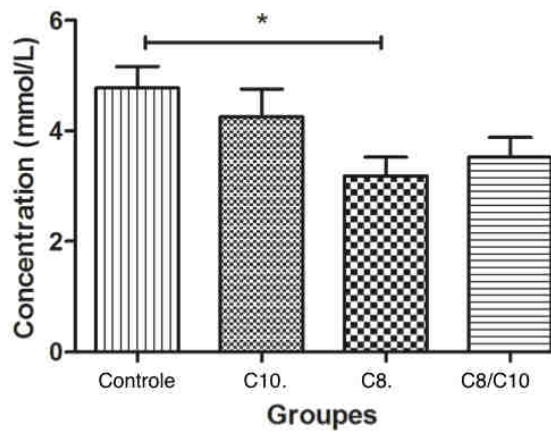


Figure 13 : Concentration sanguine en lactate des souris sur tapis de course après passage de l'épreuve d'endurance

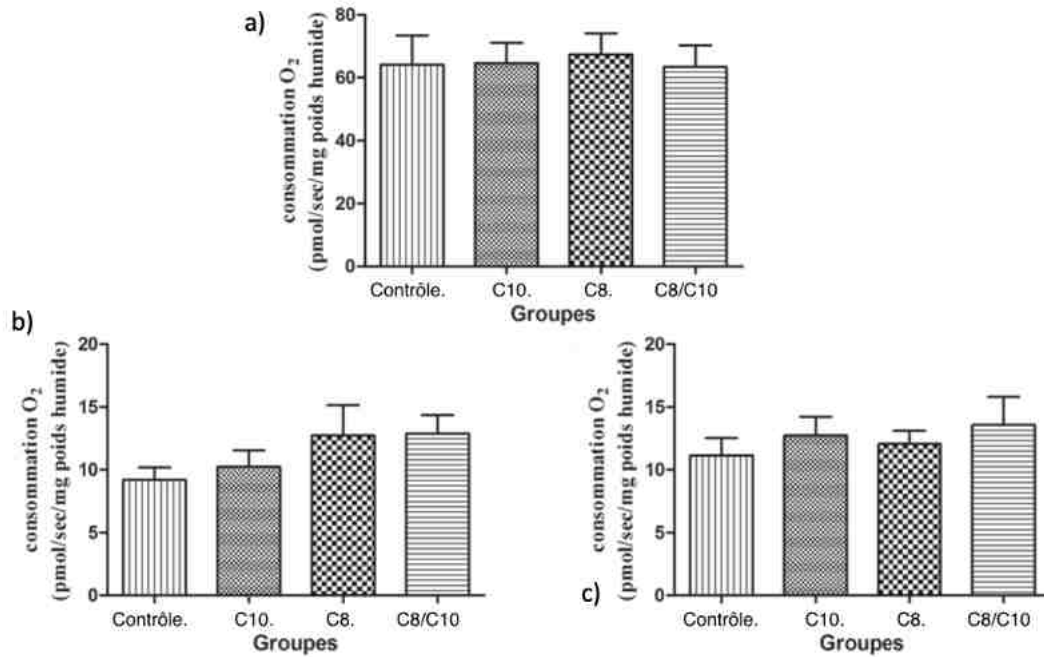


Figure 14 : Consommation mitochondriale d'O<sub>2</sub> des muscles gastrocnémiens

- La consommation d'O<sub>2</sub> a été mesurée par le respiromètre à partir d'échantillons du muscle gastrocnémien des 32 souris de l'expérience. Cet histogramme représente la consommation contrôle avec l'utilisation du pyruvate en tant que substrat.
- L'histogramme représente la consommation d'O<sub>2</sub> mitochondriale des muscles gastrocnémiens des souris avec utilisation de l'acide caprylique (C8) comme substrat, injecté à une concentration de 100µM.
- L'histogramme représente la même consommation d'O<sub>2</sub> que b) avec l'utilisation de l'acide caprique (C10) comme substrat, à une concentration de 100µM.

Les valeurs des histogrammes a), b) et c) correspondent à la moyenne ± SEM, One-way ANOVA, Post test de Tukey, n=8.

Ces résultats montrent une tendance à l'augmentation de la capacité à métaboliser le C8 dans le groupe de souris ayant consommé le C8.

#### IV. Discussion

Nous avons montré dans cette partie de l'étude que les AGCM ont un impact conséquent sur l'activité physique des souris. L'inverse semble être vraie également puisque l'enrichissement du milieu de vie des souris via l'ajout de la roue d'activité semble avoir eu un impact sur le poids et la consommation de nourriture des souris. Nous avons pu observer ce phénomène à la suite des trois jours passé par les souris en cage à roue d'activité. En effet, le poids des souris a augmenté malgré l'augmentation de l'activité physique des animaux, qui s'explique par une prise de nourriture plus importante dans tous les groupes. Les différents tests d'effort sont en accord avec les résultats d'activité spontanée. Les AGCM semblent améliorer les capacités d'endurance des souris. L'augmentation de l'activité spontanée des souris qui consomment les AGCM pourrait montrer que ces acides gras rendent les souris plus actives. Cela pourrait s'expliquer par des effets au niveau central, notamment sur les voies dopaminergiques.

De plus, le taux d'acide lactique mesuré lors de l'épreuve d'endurance nous permet même d'affirmer une amélioration du métabolisme aérobie. Concernant la fonction mitochondriale de ces muscles, plus particulièrement du muscle gastrocnémien, nous avons pu voir que les souris ayant consommé le C8 seul ou mixé avec le C10, semblent avoir développé des adaptations permettant l'utilisation spécifique de ce substrat au niveau mitochondrial.

Ainsi nos résultats montrent que les AGCM, et plus particulièrement le C8, améliorent la capacité d'endurance des souris. La principale hypothèse serait que l'administration chronique d'AGCM a pu engendrer une adaptation métabolique au niveau de divers enzymes et facteurs de transcriptions impliqués dans le métabolisme énergétique.

Par ailleurs, la vitesse de respiration mitochondriale des cellules du muscle gastrocnémien a tendance à être supérieure dans les groupes C8 et C8/C10 lorsque l'acide caprylique (C8) est utilisé comme substrat. Il semble donc que l'enrichissement en C8 durant les six semaines a permis aux rongeurs de ces groupes de développer une adaptation métabolique leur permettant d'utiliser spécifiquement et plus efficacement cet acide gras au niveau mitochondrial, augmentant la vitesse maximale de respiration mitochondriale. De plus les valeurs similaires pour les quatre groupes avec l'utilisation du substrat pyruvate contrôlé tend à montrer que le nombre de mitochondries musculaires n'a pas évolué en fonction du type d'acides gras consommés. On peut donc émettre l'hypothèse que ces adaptations métaboliques seraient la conséquence d'une augmentation de la capacité à métaboliser les acides gras à chaînes moyenne, menant à une augmentation des capacités d'endurance.

## 2. CONCLUSION

L'étude chez l'animal a permis d'en apprendre plus sur l'effet des AGCM au niveau du métabolisme oxydatif à l'échelle cellulaire et moléculaire chez la souris. Les expériences réalisées sont à renouveler pour pouvoir augmenter l'effectif de souris testées et parvenir à confirmer significativement certains des résultats observés, notamment au niveau de l'amélioration de la capacité d'endurance des rongeurs. Les AGCM semblent donc être une piste sérieuse pour l'amélioration de l'endurance chez le sportif, ou encore pour l'étude des maladies métaboliques. L'étude de ces acides gras pourrait même s'élargir encore plus, ils sont notamment étudiés pour leur effets anticonvulsifs (116,117), ou encore pour leur aide dans l'état septique donc contre les réactions inflammatoires impliquées (118).

Dans la suite de ce travail nous envisageons notamment de donner ces AGCM à des sportifs en endurance afin de mettre en évidence les potentiels effets bénéfiques sur la performance en endurance. Nous envisageons également chez l'animal de coupler cet enrichissement en AGCM avec un entraînement physique des souris au quotidien afin de potentialiser les effets bénéfiques de ces molécules. Bien entendu l'objectif est également d'utiliser ces acides gras dans des modèles pathologiques et notamment pour le traitement du diabète de type 2.

## C. Troisième partie : mise en place du protocole chez l'homme

### I. Titre

L'étude s'intitule « effets des acides gras à chaîne moyenne sur les capacités à l'exercice chez le coureur : étude comparative de supériorité, randomisée, contrôlée et en double aveugle ». Abréviations ACME.

Elle est enregistrée sous le numéro IDRCB n° 2020-A00365-34.

### II. Résumé

Quelle est la place des acides gras à chaîne moyenne sur les capacités à l'exercice chez le coureur de fond ? Article original sur la mise en place d'un protocole de phase 3.

**Introduction.** La place des acides gras à chaîne moyenne (AGCM) dans les voies de métabolisation énergétique à l'effort demeure controversée. Jusqu'à présent, les AGCM ont été étudiés en association au glucose, en supplémentation unique ou chronique, sur des intensités à l'effort fluctuantes, et avec des critères de jugement principaux très variables. Ces différents résultats, parfois contradictoires, ne permettent pas pour l'heure de placer les AGCM dans l'arsenal nutritionnel du sportif.

**Contexte.** Dans une étude de phase 2, l'AGCM à 8 carbones (C8), comparativement au C10, est le seul à avoir prouvé des effets bénéfiques chez l'animal. En effet, chez la souris, le test d'endurance sur tapis montre qu'une supplémentation en C8 augmente de 34% la distance

parcourue. La respiration mitochondriale augmente en présence de C8 avec une meilleure oxydation que le C10 (+32% en moyenne).

**Objectif.** Démontrer qu'une supplémentation chronique pendant 8 semaines en AGCM à 8 carbones (C8) améliore les capacités d'endurance de sujets sportifs sains.

**Design.** Étude prospective comparative de supériorité en intention de traiter modifiée monocentrique, contre placebo, randomisée en blocs et en double aveugle.

**Participants.** 40 sujets sportifs sains de 20 à 50 ans avec un temps de référence (datant de moins de deux ans) sur une compétition de 10km compris entre 40 et 55 min pour les hommes et entre 45min et 1h chez les femmes.

**Critère principal et mesures.** L'analyse principale consiste à comparer l'évolution de la distance parcourue, entre la première épreuve d'endurance à T0 et la seconde après 8 semaines de supplémentation. L'épreuve d'endurance est réalisée sur tapis roulant à vitesse croissante en commençant à 60% de la vitesse maximale aérobie (VMA), puis en augmentant de 5% toutes les 6 minutes jusqu'à atteindre 85% de VMA. Cette vitesse est ensuite maintenue constante jusqu'à épuisement. Vingt sujets par groupe sont nécessaires pour obtenir une puissance de 85% pour montrer une amélioration dans le groupe ACGM supérieure à 180 mètres par rapport au groupe placebo. Les critères secondaires sont les paramètres spirométriques habituels d'une épreuve d'effort, les données biologiques et les données morphologiques des coureurs.



**Résultats.** En raison du contexte sanitaire, l'étude a malheureusement été retardée. Les inclusions sont sur le point de débuter en septembre 2021.

**Conclusion.** Ce protocole, par sa solidité et son idée novatrice de tester le C8 en supplémentation de 8 semaines pourrait permettre de mieux définir la place des acides gras à chaîne moyenne dans la nutrition du sportif.

**N° IDRCB 2020-A00365-34**

**Financement.** Stepan

**Mots clés :** Acides gras à chaîne Moyenne, nutrition, sports d'endurance, réentraînement.

### III. Introduction

Nous posons l'hypothèse que la consommation d'acides gras à chaîne moyenne (ACGM, NEOBEE 895) pendant 2 mois, permet d'augmenter les capacités d'endurance des sportifs grâce à une amélioration des capacités oxydatives lipidiques des muscles squelettiques. L'hypothèse étudiée ici repose sur la distance dans une épreuve d'endurance où nous souhaitons mettre en évidence un gain de 3-4%. Cette hypothèse, de transition métabolique vers une production plus efficace d'ATP au sein de la mitochondrie, est suggérée par les spécificités biochimiques et distributives de ces ACGM. Toujours par ces propriétés, d'autres modifications en parallèle sont attendues, comme une augmentation de la cétonémie de repos, une baisse des marqueurs directs de la glycolyse (lactatémie) de fin d'effort.

Nous utiliserons des sujets sportifs, qui s'entraînent entre 2 et 4 fois par semaine et qui ont l'habitude de courir une épreuve de 10km entre 45 et 55 minutes pour les hommes et 50 minutes et 60 minutes pour les femmes.

Nous espérons démontrer le rôle important de ces acides gras dans la performance en endurance et démontrer le rôle qualitatif de certains acides gras dans le métabolisme musculaire chez l'homme. Par la suite ce type de complément alimentaire pourrait être étudié dans le cadre de pathologies métaboliques (diabète de type 2, syndrome métabolique).

#### IV. Objectifs :

##### 1. Principal :

L'objectif principal de ce protocole est de démontrer que 8 semaines de supplémentation par voie orale avec un acide gras à chaîne moyenne (NEOBEE 895), améliore les capacités d'endurance de sujets sportifs. Ces capacités d'endurance sont mesurées lors d'une épreuve d'effort sur tapis roulant. Le critère principal mesuré lors de cette épreuve sera la distance parcourue, qui devrait être augmentée après les 8 semaines de supplémentation. Scientifiquement, cela permettra de mettre en évidence l'importance des acides gras lors d'efforts effectués à haute intensité et de démontrer que la qualité des acides gras ingérés peut permettre des adaptations, notamment musculaires, importantes. Au niveau clinique, ce type de preuve expérimentale pourrait également permettre, par la suite, de développer des stratégies thérapeutiques à l'aide de ces acides gras pour améliorer le traitement de différents types de pathologies chroniques.

## 2. Secondaires :

Nous avons pour objectif secondaire de mettre en évidence les effets de cette supplémentation sur la répartition des graisses corporelles ainsi que globalement sur la masse corporelle. En effet, il se pourrait que les sujets perdent du poids (entre 0,5 et 1 kg) grâce à une diminution du stockage des lipides au niveau des adipocytes (119,120). Il se pourrait également que la perte de poids soit liée à la part cétogène du régime (121) ou même à une baisse de la satiété (122,123). Par ailleurs les études comparant les AGCM aux AGCL montrent préférentiellement une oxydation des acides gras plus importante dans les groupes AGCM (124,125).

Nous avons également pour objectif de mettre en évidence des effets positifs sur différents paramètres mesurés lors de l'épreuve d'endurance : la capacité à utiliser les acides gras, la mesure du stress oxydant au niveau d'une goutte de sang, les cinétiques de consommation d'oxygène ainsi que le rendement énergétique lors de l'épreuve d'endurance.

## V. Matériel et méthodes

### 1. Population étudiée

Les sujets étudiés sont des sportifs sains âgés de 20 à 50 ans ayant un temps de référence (datant de moins de deux ans) sur une compétition de 10 km compris entre 45 min et 55 min pour les hommes et entre 50 min et 60 min chez les femmes.

*a. Critères d'inclusion*

- Sujets masculins et féminins âgés de 20 à 50 ans.
- Non-fumeurs depuis au moins 5 ans.
- Sujets sportifs sains ayant un temps de référence (datant de moins de deux ans) sur une compétition de 10km compris entre 40min et 55 min pour les hommes et entre 45 min et 1h chez les femmes.
- Indice de masse corporelle entre 20 et 30 kg/m<sup>2</sup>.
- Affiliation au régime de protection sociale d'assurance maladie.
- Signature d'un formulaire de consentement éclairé.

*b. Critères de non-inclusion*

- Femme enceinte ou allaitante.
- Impossibilité de comprendre les informations éclairées (sujet en situation d'urgence, difficultés de compréhension du sujet, ...).
- Sujet sous sauvegarde de justice, sous tutelle ou sous curatelle.
- Pathologies musculaires, musculo-squelettique et articulaire des membres inférieurs.
- Pathologie chronique respiratoire, cardiovasculaire ou métabolique.
- Traitement médicamenteux en cours et impossibilité de le stopper 7 jours avant le début (par exemple : anti-inflammatoires, corticoïdes).
- Consommation de substances récréatives ou dopantes.

### *c. Recrutement*

L'étude est monocentrique à Strasbourg au service d'exploration physiologique et de médecine du sport du Nouvel Hôpital Civil (NHC). Les sujets sportifs sont recrutés dans les clubs environnants, lors des courses départementales, à la faculté de Strasbourg et sur les réseaux sociaux pour les sportifs amateurs.

#### 2. Intervention

Les sujets sont comparables en tous points. Après randomisation les effectifs sont répartis en deux groupes. Le premier, groupe C8, bénéficiera d'une supplémentation quotidienne de 6g de C8 pendant 8 semaines tandis que le deuxième groupe, C16, bénéficie d'une supplémentation par placebo (un mélange d'acides gras à chaînes longues C16) pendant 8 semaines également. Le point discriminant des deux groupes est donc la composition du complément alimentaire.

#### 3. Complément alimentaire

Nous utiliserons le produit expérimental NEOBEE 895, qui est un complément alimentaire et non pas un médicament. Notre étude porte donc sur une recherche biomédicale ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L.5311-1 du code de la santé publique (CSP), nous l'appellerons « essai Hors Produits de Santé ».

Le complément alimentaire se nomme NEOBEE 895. Il se compose d'une huile de triglycérides à chaînes moyennes (AGCM), comestible et issue de l'huile de coco. Plus précisément, elle est constituée de 95% d'acides gras à 8 carbones et 5% d'acides gras à 10 carbones. NEOBEE 895 se trouve sur le marché sous le nom « d'octane cérébral ».

Ce produit est fabriqué par STEPAN dans leur propre usine aux USA.

Chimiquement, les acides gras consistent en une chaîne de carbone attachée à un groupement carboxylique. Les chaînes de carbone peuvent être différentes d'un acide gras à l'autre. Les acides gras qui ont entre 6 et 12 carbones sont appelés acides gras à chaîne moyenne, et quand ils en ont plus de 12, ce sont des acides gras à chaînes longues. Par conséquent, les triglycérides qui sont constitués de 3 acides gras à chaîne moyenne se nomment triglycérides à chaîne moyenne.

NEOBEE 895 est produit à partir d'huile de noix de coco qui est très riche en acides gras à 8 carbones. Pendant la production, les acides gras sont séparés par distillation et sont ensuite utilisés pour produire les AGCM à 8 carbones en utilisant un processus de production alimentaire standard. STEPAN utilise une technologie similaire pour produire les AGCM pour les préparations pour nourrissons, et ce processus de production ne pose aucun problème de sécurité. Depuis les années 1950, les AGCM ont été introduits comme source énergétique spéciale avec une application clinique dans le champ de la nutrition. Ceux-ci ont notamment été utilisés en cas d'insuffisance pancréatique, de mauvaise absorption des lipides, de dysfonction du transport des chylomicrons lymphatiques et en cas de nutrition parentérale totale, ainsi que pour la nutrition des nouveaux nés prématurés. Ainsi, depuis 1994, l'utilisation de AGCM dans les produits alimentaires est reconnue comme sûre (statut GRAS) par la « US Food and Drug Administration ». Une revue complète détaille également les effets de ces ACGM chez l'homme (126). Ils expliquent qu'il a été démontré dans un nombre

important d'essais chez l'homme que l'utilisation des AGCM est sans aucun danger jusqu'à la posologie de 1g/kg.

Dans notre étude, les sujets consommeront 6g de poudre de C8 (NEOBEE 895) chaque jour pendant 8 semaines, sous forme de capsules de 1g. Concernant le placebo, le NEOBEE 895 sera remplacé par de la poudre d'acide gras à longue chaîne issue de l'huile de palme et de soja. Ce complément alimentaire sera ingéré lors de la prise du petit déjeuner et représente une faible dose, puisqu'il est reconnu que sa prise est très bien tolérée jusqu'à 20g en une seule prise, généralement au moment du repas.

Le complément alimentaire sera directement délivré par STEPAN sous forme de gélule. Les produits seront produits, conditionnés, estampillés avec un numéro unique par lot et par sujet. STEPAN délivrera alors le certificat de libération qui sera remis ainsi que les produits à la pharmacie des HUS située au NHC.

#### *a. Conditionnement*

Le conditionnement sera réalisé par l'industriel, STEPAN, qui permet leur fabrication. Le conditionnement sera réalisé sous forme de gélules souples identiques pour les deux compléments.

#### *b. Étiquetage des produits*

L'étiquetage sera réalisé par STEPAN conformément à la réglementation en vigueur. Un numéro de lot sera attribué, lors de la randomisation, à chaque patient par le méthodologiste afin d'assurer la double aveugle.

#### *c. Expédition et gestion des produits*

Les expéditions sont prises en charge par STEPAN, l'ensemble des compléments alimentaires pour l'essai sera envoyé au NHC en une seule fois.

#### *d. Dispensation des produits*

La dispensation et la délivrance sont réalisées par la pharmacie du NHC avec laquelle nous sommes en promotion externe. Elle se réalise en une ou deux fois, selon le souhait du sujet de récupérer l'intégralité des gélules en une fois ou en deux fois. La délivrance est supervisée par Mme HUTT, pharmacienne du service essais cliniques de la pharmacie du NHC. L'aveugle est maintenue par l'association du numéro de lot au numéro de randomisation du sujet dont seul le méthodologiste a connaissance.

Au total, le sujet récupère en une ou deux fois son lot de gélules correspondant à son numéro de randomisation à la pharmacie du NHC.



#### *e. Stockage*

Le stockage aura lieu dans les locaux du NHC, à proximité de l'unité fonctionnelle de physiologie où seront réalisés les tests sur les sujets. Il n'y a pas de précautions particulières de conservation des produits.

#### *f. Retour et destruction des produits non utilisés*

Les produits non utilisés seront retournés au centre de dispensation (pharmacie des HUS au NHC). Leur destruction aura alors lieu après vérification et comptabilité des stocks.

#### *g. Balance bénéfico-risques*

##### 1. Risques encourus

- Les seuls effets indésirables sont des troubles intestinaux comme des nausées ou des diarrhées qui ont été notés lors d'une prise unique de 20g ou plus d'ACGM (127). De plus la tolérance s'améliore en quelques jours et ces effets indésirables sont également diminués si cette prise d'ACGM est réalisée au cours d'un repas et non pas à jeun.
- Ainsi, nous nous situons à des doses nettement inférieures (6g vs 20g) et pour limiter au maximum l'apparition de ces effets indésirables, les compléments alimentaires seront pris au cours du repas.

- L'évaluation de la sécurité des AGCM a montré l'inocuité du produit à une dose inférieure à 1g/kg (126). Plus récemment, en 2011, une étude portant sur le C8 à hautes doses (20g par jour) et sur 12 semaines avait testé les effets du produit sur la mémoire. Aucun effet nocif n'avait été relevé avec le produit testé appelé « Axona » et qui consistait en du NEOBEE 895 (128).
- Dans ces études, aucun effet secondaire sérieux n'était noté. La tendance notait plutôt une perte de masse grasse et une augmentation de la sensibilité à l'insuline (129). Les seuls effets secondaires rapportés étaient digestifs de l'ordre de nausées, de ballonnements intestinaux, et intervenaient après une dose de 20g ou plus. Il n'y a pas de risques d'effets indésirables concernant les huiles qui constituent la gélule du groupe placebo.

## 2. Bénéfices escomptés

- Cette supplémentation en AGCM devrait avoir des effets bénéfiques sur la santé des sujets. Nous posons l'hypothèse d'une amélioration des capacités d'endurance des sujets grâce à une amélioration de leurs capacités musculaires à utiliser les acides gras au cours de l'effort à haute intensité. Nous pensons également qu'il peut y avoir des modifications secondaires comme une amélioration de la répartition de la masse grasseuse corporelle, une petite diminution de la masse corporelle grâce à une diminution du stockage des graisses au niveau des adipocytes, et une modification du profil biologique.
- Il n'y a pas de risque surajouté du fait de la participation des sujets à l'étude. Les sujets ont l'habitude de faire de l'exercice physique et n'ont aucune contre-indication à la pratique de la course à pied. Une épreuve d'effort avec électrocardiogramme sera effectuée et un certificat

médical sera demandé. A ce dosage (1x6g/jour), il n'y a pas d'effet secondaire notable qui a été relevé pour ce type de complément alimentaire. Les études de sécurité à l'utilisation clinique sur l'homme n'ont noté que quelques troubles intestinaux lors de la consommation à doses importantes (40% de la répartition en macronutriments l'était en lipides).

Le rapport bénéfice/risque est donc jugé largement favorable à la dose utilisée dans cette étude (126).

#### 4. Déroulement du suivi et des épreuves d'effort

Une fenêtre de tolérance de 2 jours est acceptée dans la réalisation de chaque visite. Tous les examens sont réalisés spécifiquement pour la recherche.

Conduite à tenir en cas de visite manquée : si une visite n'a pas pu être réalisée à la date définie, une nouvelle visite est immédiatement reprogrammée sous 48 heures.

##### *a. Description des visites*

Les sujets sont informés de cette étude dans le cadre d'une consultation avec un des médecins investigateurs au Service de Physiologie et des Explorations Fonctionnelles du NHC. Les droits et obligations liés à la participation du sujet lui seront expliqués. Un délai de réflexion de 48h sera alors laissé au sujet avant d'obtenir son consentement à participer à l'étude.

### *b. Indemnisation et remboursement*

Il n'y a pas d'indemnisation financière prévue pour les sujets. En effet, l'étude porte sur la consommation d'un complément alimentaire dont la consommation est jugée largement sans risque. En revanche chaque sujet, sportif, bénéficiera de plusieurs examens à l'effort et donc de la mesure exacte de sa vitesse maximale aérobie (VMA) et de ses seuils ventilatoires (SV1 et SV2) avec la consommation d'oxygène (VO2) et ses fréquences cardiaques cibles correspondantes. Ces données lui permettront de calibrer au mieux ses zones d'entraînement avec un outil habituellement réservé aux sportifs de haut niveau ou lors de la recherche d'une pathologie à l'effort.

Un remboursement des frais de parking est prévu en cas de déplacement motorisé, si le sujet en fait la demande.

### *c. Précautions des risques liés à la pandémie virale SARS-COV2*

- Les sujets et les investigateurs devront entrer dans l'enceinte de l'hôpital munis de leur propre masque.
- Du gel hydro-alcoolique sera à disposition dès l'entrée dans l'hôpital et à l'entrée du service d'explorations physiologiques.
- Comme pour tout patient, le matériel sera désinfecté et la pièce aérée après chaque épreuve d'effort.

#### *d. Visites*

##### 1. Visite d'inclusion (visite V1)

Passé le délai de réflexion d'au minimum 48h, la visite d'inclusion se déroulera de la manière suivante : l'investigateur répondra à l'ensemble des questions du sujet, avant de recueillir son consentement libre, éclairé et écrit (signature du consentement).

Puis une visite médicale comprenant un entretien individuel et un examen clinique (poids, taille, auscultation cardio-pulmonaire, prise de tension artérielle, fréquence cardiaque) sera réalisée afin de s'assurer que le volontaire satisfait aux critères d'éligibilité. La date à laquelle le sujet a accepté de participer à la recherche est notée dans le dossier médical, de même, que la date éventuelle de consentement à sa participation, le cas échéant.

Lors de cette visite d'inclusion, les examens suivants seront également réalisés :

- Examen clinique global avec examen locomoteur, cardiovasculaire et pulmonaire complet
- Vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion
- Examens paracliniques : ECG, spirométrie, questionnaire d'activité physique (de Baecke) (35,36).
- Une épreuve d'effort progressive et maximale (paliers de 2min, incréments de 1 km/h, 0% de pente) sur tapis roulant avec mesure continue des échanges gazeux (VO<sub>2</sub> et VE) et des réponses cardiovasculaires (FC, VES, Q). Une goutte de sang sera également prélevée à l'oreille pour le dosage de la lactatémie au repos (t<sub>0</sub>), ainsi qu'à la 1<sup>ère</sup> (t<sub>1</sub>) et 3<sup>ème</sup> (t<sub>3</sub>) minute de récupération. Pour être considéré comme maximal, l'arrêt de l'effort devra être

associé à l'épuisement du sujet (critère principal) ainsi qu'à au moins 2 des critères suivants (130) :

- Fréquence cardiaque > 90% de la fréquence cardiaque maximale théorique.
- Plateau de consommation d'oxygène systémique : mesure de la VO<sub>2</sub>
- Lactatémie > 8 mmol/L
- Quotient respiratoire > 1,1

La date à laquelle le sujet a accepté de participer à la recherche est notée dans le dossier médical de même que la date de consentement à sa participation, le cas échéant. La randomisation s'effectue par l'investigateur (ou une personne déléguée) après signature du consentement et vérification des critères d'éligibilité. La randomisation permet l'attribution du bras (C8 vs C16) dans lequel le sujet sera affecté. Ces randomisations sont effectuées par tirage au sort, via le biostatisticien de l'étude, et le secret est maintenu jusqu'au levé de l'aveugle. La liste de randomisation sera établie par le méthodologiste de l'étude. L'équipe investigatrice, ainsi que le promoteur recevront un mail de confirmation de la randomisation. Le produit d'étude sera retiré à la pharmacie du NHC en une ou deux fois par chaque sujet grâce à son numéro de randomisation.

## 2. Visites V2

Il y aura 2 visites V2 pré et post-test (avant (J1) et après les 8 semaines de traitement (J+57)).

Elles se déroulent :

- Lieu : au service des EFR auquel est rattachée le Dr TALHA au NHC à Strasbourg.
- L'épreuve d'effort sera réalisée 1h après l'arrivée du sujet.

- Avant l'épreuve d'effort il y aura une information pour le suivi du carnet d'entraînement, examen clinique.
- Épreuve d'effort d'endurance permettant l'établissement du critère principal d'étude.
- Mesure des critères d'évaluation secondaires.

### 3. Visite de fin de recherche

La participation du sujet à la recherche prend fin à l'issue de cette visite qui a lieu à la fin de l'épreuve d'effort d'endurance pour éviter de faire revenir les sujets. Elle se déroulera de manière identique aux précédentes.

Une période d'exclusion de 1 mois à l'issue de la participation du sujet à la recherche sera respectée pour s'assurer de l'absence d'effet entraînement de ce protocole avant l'éventuelle participation des sujets à une autre étude. Pendant cette période, les sujets seront invités à tenir informé le Dr TALHA ou l'interne responsable de l'étude en lien avec le chef du service et l'investigateur principal de tout événement indésirable ou évolution suspecte lié au protocole (problème digestif). A cet effet, le numéro de téléphone direct du Dr TALHA et du secrétariat du service est inscrit sur le formulaire d'information.

Les sujets seront inscrits dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches, afin de préciser leur exclusion à la participation à une nouvelle recherche dans un délai d'un mois.

## 5. Randomisation

La randomisation est réalisée en double aveugle, en blocs de taille aléatoire. La double aveugle est maintenue par un étiquetage réalisé lors de l'emballage et l'association d'un numéro de lot à un numéro de randomisation. La levée de l'aveugle est réalisée en fin d'étude par le statisticien.

Le choix de blocs de taille aléatoire repose sur la nécessité de maintenir l'aveugle lors de la mise en place de l'étude qui se fait de manière progressive et qui s'adapte aux disponibilités du lieu de recherche.

## 6. Mesure du critère principal

Le critère d'évaluation principal est la distance parcourue lors d'une épreuve d'endurance sur tapis roulant avant et après la prise de 6g d'acides gras à chaîne moyenne pendant 8 semaines. Cette épreuve d'effort consiste à courir à vitesse croissante en commençant à 60% de la vitesse maximale aérobie (VMA) préalablement définie, puis en augmentant de 5% toutes les 6 minutes jusqu'à atteindre 85% de la VMA. Cette vitesse sera ensuite maintenue constante jusqu'à épuisement du sujet. A la fin du test nous obtiendrons la distance globale parcourue par le sujet (en mètres) lors du test. Les vitesses du test seront identiques avant et après les 8 semaines. Il est prévu de réaliser ce test en 1 heure environ. Le nombre de sujet nécessaire a été calculé pour montrer un gain sur la distance de 3-4%.



Quelques études ont déjà étudié la prise ponctuelle d'AGCM avant un effort (131). Les doses variaient de 25 à 57g d'AGCM. Les épreuves ont été réalisées à différentes intensités de VO2max :

- A 60% de VO2max, certaines études ont montré une lipolyse importante sans que cela n'affecte les capacités à l'endurance (108,109,113). Alors que d'autres, notamment dans le cyclisme sur une épreuve de 40km à 60% de VO2max, ont montré un gain de vitesse d'environ 1km/h grâce à l'association d'AGCM et de glucose (24).
- A 85% de VO2max il n'y avait pas non plus de preuve pour une plus grande utilisation des lipides par rapport au glucose (103).

D'autres études ont étudié la prise d'AGCM pendant une épreuve d'endurance :

- A 57% de VO2max et pendant 120 à 180mn, il y avait une vraie oxydation des AGCM sans effet sur la distance (105). La prise totale était de 30g d'AGCM.
- Sur une épreuve de 100km (soit 75% de VO2max), avec une prise de 116g d'AGCM sur l'épreuve, il n'y avait pas de supériorité montrée (102).

Enfin, concernant la prise chronique d'AGCM, peu d'études ont été réalisées :

- Après deux semaines de consommation de 60g d'AGCM, le protocole de 30mn à 85% de VO2 max puis à 75% de VO2max jusqu'à épuisement ne montrait pas de différence entre les AGCM et les acides gras à chaîne longue (115).
- Une prise chronique de 6g par jour évaluée par une épreuve commençant par 40mn à 60% de VO2max pour finir jusqu'à épuisement à 80% de VO2max montrait des modifications métaboliques importantes en faveur de l'utilisation des AGCM (9).

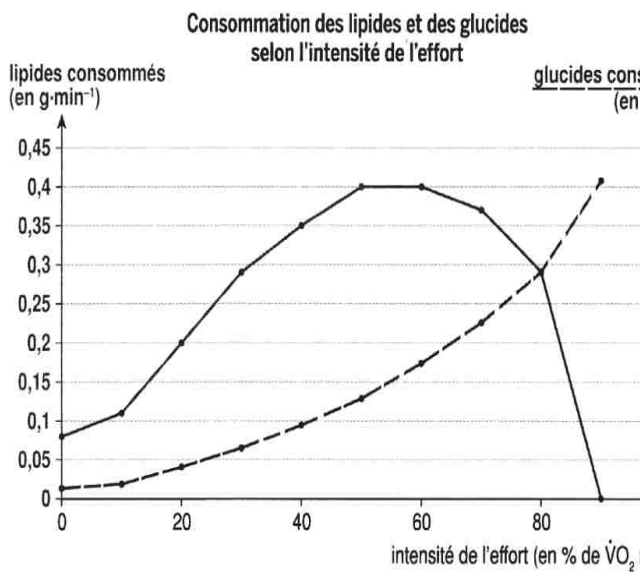


Figure 15: Lipoxmax d'après Brun, Romain & Mercier 2011 (132)

### Utilisation des lipides pendant l'effort en fonction de la VO<sub>2</sub>max

L'étude de l'utilisation des acides gras pendant l'effort montre que leur utilisation est prédominante de 50 à 70% de VO<sub>2</sub>max, en particulier sur tapis roulant. Cette utilisation diminue ensuite progressivement pour être nulle à 90% de VO<sub>2</sub>max (voir figure 1 ci-contre) (130–132).

### Justification du critère principal

En résumé, le protocole que nous souhaitons mettre en place se distingue des précédents par plusieurs aspects. D'abord la prise chronique de C8 est une donnée qui a été peu étudiée par rapport à la prise pendant l'effort ou en pré-exercice. Ensuite nous commencerons à une faible intensité pour finir dans des intensités de VO<sub>2</sub>max plus importantes. A notre connaissance ce mode d'évaluation de l'endurance n'a pas été réalisé. Enfin au vu des résultats chez la souris, nous étudierons la supplémentation en acide gras à chaîne moyenne de 8 carbones (C8). A ce jour cela n'a semble-t-il jamais été étudié.

## 7. Critères secondaires

Pour répondre aux objectifs secondaires de cette étude, les principaux critères d'évaluations sont :

- Les comparaisons des mesures de la masse corporelle sur une balance à impédancemétrie pour voir si les AGCM diminuent l'IMC.
- Comparaison de la lactatémie et cétonémie de fin d'effort.
- L'ensemble des paramètres mesurés concernant les échanges gazeux seront comparés.

## 8. Statistiques

Analyse principale : comparaison entre les deux groupes de la distance parcourue jusqu'à épuisement.

Il a été calculé qu'il faut inclure 20 sujets analysables par groupe pour obtenir une puissance (médiane des études significatives) de 85% pour montrer que l'amélioration dans le groupe C8 est supérieure à 180 mètres par rapport au groupe C16.

Arrêt de l'étude sur des critères statistiques : aucune analyse intermédiaire ne sera menée et l'étude ne pourra pas être arrêtée sur des critères statistiques. L'étude sera arrêtée après la fin de suivi du dernier sujet inclus.

Les analyses seront réalisées en intention de traiter (ITT) et ces analyses seront complétées par des analyses per-protocole, c'est-à-dire en n'incluant que les sujets qui auront suivi l'ensemble du protocole. Les sujets considérés en per-protocole sont les sujets ayant pris de manière effective le supplément étudié ou placebo pendant 8 semaines.

## 9. Consentement et protection des personnes

Le protocole a été accepté par le CPP OUEST III le 10 décembre 2020. La recherche sera menée en conformité avec les principes de la Déclaration d'Helsinki, les Bonnes Pratiques Cliniques, le protocole et la réglementation en vigueur.

## 10. Financement

L'étude est financée grâce à l'industriel STEPAN.

### VI. Résultats

Malheureusement en raison du contexte sanitaire l'étude a pris du retard, et malgré l'obtention de l'accord du CPP les gélules n'ont pas encore pu être livrées. Les inclusions devraient démarrer rapidement. Les résultats attendus sur l'hypothèse testée sont une augmentation de la distance parcourue de 3 à 4% dans le groupe C8 et une baisse de poids et de masse grasse dans ce même groupe.

### VII. Discussion

La nutrition sportive est en constante évolution. Les gains, mêmes mineurs, constituent une voie de recherche pour l'amélioration de la performance sportive. A ce titre plusieurs revues récentes (65,133) discutent la place des AGCM en association aux stratégies de supplémentation en hydrates de carbone. Les preuves d'un aspect positif sur les capacités

à l'effort, lors d'une supplémentation chronique, ne sont pas franches. Cette étude pourrait permettre de préciser cette place lors d'une supplémentation longue de 8 semaines.

En effet, une de nos hypothèses de recherche, qui repose sur une hormèse mitochondriale et une augmentation de la  $\beta$ -oxydation avec pour conséquence une épargne des stocks glycoléniques, n'a pas été suffisamment testée. Beaucoup d'études ont évalué et comparé l'effet des AGCM en prise ponctuelle (24,101–104,108–110,112). Mais elles ont échoué à mettre en évidence des effets bénéfiques sur les performances à l'effort.

En revanche certains auteurs ont eu des résultats intéressants sur des critères secondaires. Ainsi Massicote a montré que sur une épreuve de deux heures il y avait plus d'oxydation des AGCM en deuxième heure avec une consommation plus basse de glucose exogène mais sans effet significatif sur les stocks glycoléniques (108). Et souvent les doses élevées d'AGCM pendant l'effort avait pour conséquence des effets secondaires digestifs empêchant toute performance (104). Van Zyl est un des seuls à avoir montré des effets significatifs avec un protocole particulier puisqu'il a montré de meilleures performances dans le groupe AGCM après deux heures de pré fatigue pour entamer les stocks de glycogène (24). Ce résultat suggère un effet d'épargne des AGCM sur les stocks glycoléniques. Par la suite, Lyudinina a montré une activation de la lipolyse et donc l'oxydation des AGCM pendant des séances de sprints suggérant la encore une épargne des stocks endogènes (110).

Quant aux études explorant l'hypothèse d'une adaptation à un régime prolongé, elles ne sont pas nombreuses. Pourtant c'est avec un protocole de supplémentation longue que la mitohomésis et surtout la lipohomésis paraissent être des mécanismes intéressants (40,82,134). Les études avec une ou deux semaines de supplémentation n'ont pas montré de

résultat significatif sur des exercices à l'intensité plutôt élevée (114,115). En revanche lors d'une supplémentation de 6g par jour pendant 14 jours à intensité modérée, Nosaka a eu des résultats significatifs (9). Il a également montré en comparant les taux d'oxydation des AGCM à l'effort qu'il y avait une épargne des stocks de glycogène. Ce dernier critère est particulièrement encourageant car l'objectif d'une supplémentation en AGCM est d'épargner les carbohydrates (65,135) alors que cet effet n'était pas retrouvé lors d'une supplémentation ponctuelle (103). Nosaka a également eu des résultats significatifs sur la baisse de la lactatémie à l'effort, paramètre qui est lié à la difficulté métabolique et ressentie de l'exercice (89).

Notre étude s'inscrit dans la continuité des recherches d'une amélioration des voies de la  $\beta$ -oxydation et l'augmentation de la concentration musculaire en mitochondries sur une période plus longue.

A l'instar des nouvelles méthodes d'entraînement reposant sur des périodes de jeunes relatives pour stimuler la capacité à utiliser les acides gras et reconstituer les réserves de glycogène (136) une périodisation en AGCM de 8 semaines pourrait apporter un gain sur les capacités à l'effort et sans impact négatif sur la performance en raison de l'absence de déplétion en carbohydrates et en glycogène (106,107,113). Enfin, on sait que l'oxydation des AGCM produits plus de corps cétoniques que les AGCL et ces mêmes cétones sont utilisées en nutrition sportive dans l'hypothèse d'améliorer les performances par épargne des stocks en glycogène (137–139).

Les deux dernières grandes revues traitant en partie de l'utilisation des AGCM à l'effort (65,133) mettent en évidence le manque de résultats en faveur d'une utilisation ponctuelle

mais pointent le manque de résultats concernant les suppléments longues. Notre étude chez l'animal est en ce sens extrêmement prometteuse, puisqu'elle démontre des effets bénéfiques en termes de capacités d'endurance.

Enfin, ces recherches pourraient permettre de dégager des axes de réflexion sur la prise en charge des populations sédentaires où sévit une prévalence élevée de syndrome métabolique et où malheureusement la priorité n'est donnée ni à l'activité physique ni à la nutrition. Dans ces sous-groupes où la prise en charge nutritionnelle est si compliquée, avoir un gain sur la masse grasse viscérale, les capacités à l'effort, la sensation de satiété pourraient être non négligeables et nécessiteraient la mise en place de protocoles en situation de rééducation multidisciplinaire pour valider un bénéfice espéré aux vu des recherches.

## Conclusion

La place des acides gras à chaîne moyenne (AGCM) dans les voies de métabolisation énergétique à l'effort demeure controversée. Les résultats des études, parfois contradictoires, ne permettent pas pour l'heure de placer les AGCM dans l'arsenal nutritionnel du sujet sain.

Par le biais du protocole mis en place, nous posons l'hypothèse qu'une supplémentation chronique de 8 semaines en AGCM à 8 carbones (C8) améliore les capacités d'endurance de sujets sportifs sains. En effet, après l'étude de phase 2, l'AGCM à 8 carbones (C8) semble être à privilégier pour ses effets bénéfiques chez l'animal comparativement au C10 et aux acides gras à chaîne longues. L'hypothèse d'étude est une augmentation des capacités aérobies en améliorant le rendement énergétique à l'effort via une hormèse mitochondriale et plus précisément une lipo-hormèse.

Aucune étude et aucun protocole ne permettent actuellement de dégager des bénéfices pour ou l'autre des ACGM. Nous avons fait le choix de mixer des conditions de supplémentation en vie réelle et des conditions de mesures en laboratoire pour mettre en place ce plan expérimental qu'on espère être le plus robuste possible. L'idée d'étudier uniquement le C8 et sur un échantillon de 20 sujets par groupe nous paraît également novatrice et pourrait permettre de dégager un nouvel axe de recherche dans la nutrition sportive et métabolique.



Ainsi cette étude prospective, comparative de supériorité, en intention de traitée modifiée, mono-centrique, contre placebo, randomisée en blocs, et en double aveugle, est sur le point de débiter. Bien que l'accord du comité de protection des personnes ait été obtenu, en raison du contexte sanitaire mondial, l'acheminement des gélules a été retardé. Les inclusions sont sur le point de débiter.

VU  
Strasbourg, le 17 août 2021

Le Président du Jury de Thèse

Professeur Marie-Eve Isner-Horobeti



VU et approuvé  
Strasbourg, le 01 SEP. 2021...  
Le Doyen de la Faculté de Médecine de  
Strasbourg

Professeur Jean SIBILLA



## Bibliographie

1. Oakes ND, Cooney GJ, Camilleri S, Chisholm DJ, Kraegen EW. Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high-fat feeding. *Diabetes*. nov 1997;46(11):1768-74.
2. St-Onge M-P. Relationship between body composition changes and changes in physical function and metabolic risk factors in aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. sept 2005;8(5):523-8.
3. Papamandjaris AA, MacDougall DE, Jones PJ. Medium chain fatty acid metabolism and energy expenditure: obesity treatment implications. *Life Sci*. 1998;62(14):1203-15.
4. Turner N, Hariharan K, TidAng J, Frangioudakis G, Beale SM, Wright LE, et al. Enhancement of muscle mitochondrial oxidative capacity and alterations in insulin action are lipid species dependent: potent tissue-specific effects of medium-chain fatty acids. *Diabetes*. nov 2009;58(11):2547-54.
5. Nagao K, Yanagita T. Medium-chain fatty acids: Functional lipids for the prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Pharmacological Research*. mars 2010;61(3):208-12.
6. Scheig R. Absorption of dietary fat: use of medium-chain triglycerides in malabsorption. *Am J Clin Nutr*. avr 1968;21(4):300-4.
7. OYAMA K, WU J, NOSAKA N, AOYAMA T, KASAI M. Combined Intervention of Medium-Chain Triacylglycerol Diet and Exercise Reduces Body Fat Mass and Enhances Energy Expenditure in Rats. :6.
8. Fushiki T, Matsumoto K, Inoue K, Kawada T, Sugimoto E. Swimming endurance capacity of mice is increased by chronic consumption of medium-chain triglycerides. *J Nutr*. mars 1995;125(3):531-9.
9. Nosaka N, Suzuki Y, Nagatoishi A, Kasai M, Wu J, Taguchi M. Effect of ingestion of medium-chain triacylglycerols on moderate- and high-intensity exercise in recreational athletes. *J Nutr Sci Vitaminol*. avr 2009;55(2):120-5.
10. Entin-Meer M, Rephaeli A, Yang X, Nudelman A, VandenBerg SR, Haas-Kogan DA. Butyric acid prodrugs are histone deacetylase inhibitors that show antineoplastic activity and radiosensitizing capacity in the treatment of malignant gliomas. *Mol Cancer Ther*. déc 2005;4(12):1952-61.
11. Sengupta S, Muir JG, Gibson PR. Does butyrate protect from colorectal cancer? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. janv 2006;21(1):209-18.
12. Sun W, Lo C-M, Tso P. Intestinal Lipid Absorption. In: Yamada T, éditeur. *Textbook of Gastroenterology* [Internet]. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd.; 2008 [cité 26 sept 2021]. p. 445-63. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444303254.ch18>
13. Mu H. The digestion of dietary triacylglycerols. *Progress in Lipid Research*. mars 2004;43(2):105-33.
14. Bach AC, Babayan VK. Medium-chain triglycerides: an update. *Am J Clin Nutr*. nov 1982;36(5):950-62.
15. Adamczak M. THE APPLICATION OF LIPASES IN MODIFYING THE COMPOSITION, STRUCTURE AND PROPERTIES OF LIPIDS – A REVIEW. :8.
16. Fredrickson DS, Gordon RS. Transport of Fatty Acids. 38:46.
17. Tsuji H, Kasai M, Takeuchi H, Nakamura M, Okazaki M, Kondo K. Dietary Medium-Chain Triacylglycerols Suppress Accumulation of Body Fat in a Double-Blind, Controlled Trial in Healthy Men and Women. *The Journal of Nutrition*. 1 nov 2001;131(11):2853-9.
18. Sato K, Cho Y, Tachibana S, Chiba T, Schneider WJ, Akiba Y. Impairment of VLDL Secretion by Medium-Chain Fatty Acids in Chicken Primary Hepatocytes Is Affected by the Chain Length. *The Journal of Nutrition*. 1 juill 2005;135(7):1636-41.
19. Keys A, Anderson JT, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet. *Metabolism*. juill 1965;14(7):776-87.
20. Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, Stare FJ. Quantitative Effects of Dietary Fat on Serum Cholesterol in Man. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 nov 1965;17(5):281-95.
21. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Speizer FE, et al. Dietary saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 déc 1999;70(6):1001-8.

22. Williamson DH, Bates MW, Krebs HA. Activity and intracellular distribution of enzymes of ketone-body metabolism in rat liver. *Biochemical Journal*. 1 juill 1968;108(3):353-61.
23. Calabrese C, Myer S, Munson S, Turet P, Birdsall TC. A cross-over study of the effect of a single oral feeding of medium chain triglyceride oil vs. canola oil on post-ingestion plasma triglyceride levels in healthy men. *Altern Med Rev*. févr 1999;4(1):23-8.
24. Van Zyl CG, Lambert EV, Hawley JA, Noakes TD, Dennis SC. Effects of medium-chain triglyceride ingestion on fuel metabolism and cycling performance. *J Appl Physiol*. juin 1996;80(6):2217-25.
25. Abe S, Ezaki O, Suzuki M. Medium-Chain Triglycerides in Combination with Leucine and Vitamin D Increase Muscle Strength and Function in Frail Elderly Adults in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr*. 2016;146(5):1017-26.
26. Narkar VA, Downes M, Yu RT, Emblar E, Wang Y-X, Banayo E, et al. AMPK and PPARdelta agonists are exercise mimetics. *Cell*. 8 août 2008;134(3):405-15.
27. New strategies in sport nutrition to increase exercise performance. *Free Radical Biology and Medicine*. 1 sept 2016;98:144-58.
28. Egan B, Zierath JR. Exercise Metabolism and the Molecular Regulation of Skeletal Muscle Adaptation. *Cell Metabolism*. févr 2013;17(2):162-84.
29. Perry CGR, Lally J, Holloway GP, Heigenhauser GJF, Bonen A, Spriet LL. Repeated transient mRNA bursts precede increases in transcriptional and mitochondrial proteins during training in human skeletal muscle: Molecular responses during mitochondrial biogenesis. *The Journal of Physiology*. 1 déc 2010;588(23):4795-810.
30. Muoio DM, Koves TR. Skeletal muscle adaptation to fatty acid depends on coordinated actions of the PPARs and PGC1 $\alpha$ : implications for metabolic disease. *Appl Physiol Nutr Metab*. oct 2007;32(5):874-83.
31. Drexler H, Riede U, Münzel T, König H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation*. mai 1992;85(5):1751-9.
32. Hood DA. Mechanisms of exercise-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle This paper is one of a selection of papers published in this Special Issue, entitled 14th International Biochemistry of Exercise Conference – Muscles as Molecular and Metabolic Machines, and has undergone the Journal's usual peer review process. *Appl Physiol Nutr Metab*. juin 2009;34(3):465-72.
33. Taylor CR. Structural and Functional Limits to Oxidative Metabolism: Insights from Scaling. :12.
34. Baar K, Wende AR, Jones TE, Marison M, Nolte LA, Chen M, et al. Adaptations of skeletal muscle to exercise: rapid increase in the transcriptional coactivator PGC-1. *FASEB j*. déc 2002;16(14):1879-86.
35. Irrcher I, Ljubivic V, Hood DA. Interactions between ROS and AMP kinase activity in the regulation of PGC-1 $\alpha$  transcription in skeletal muscle cells. 2009;296:8.
36. Dimauro I, Paronetto MP, Caporossi D. Exercise, redox homeostasis and the epigenetic landscape. *Redox Biology*. août 2020;35:101477.
37. Kiens B, Essen-Gustavsson B, Christensen NJ, Saltin B. Skeletal muscle substrate utilization during submaximal exercise in man: effect of endurance training. *The Journal of Physiology*. 1 sept 1993;469(1):459-78.
38. Hyatt HW, Kephart WC, Holland AM, Mumford P, Mobley CB, Lowery RP, et al. A Ketogenic Diet in Rodents Elicits Improved Mitochondrial Adaptations in Response to Resistance Exercise Training Compared to an Isocaloric Western Diet. *Front Physiol* [Internet]. 8 nov 2016 [cité 12 sept 2021];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2016.00533/full>
39. Garcia-Roves P, Huss JM, Han D-H, Hancock CR, Iglesias-Gutierrez E, Chen M, et al. Raising plasma fatty acid concentration induces increased biogenesis of mitochondria in skeletal muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 19 juin 2007;104(25):10709-13.
40. Miller VJ, Villamena FA, Volek JS. Nutritional Ketosis and Mitohormesis: Potential Implications for Mitochondrial Function and Human Health. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2018;2018:1-27.
41. Veyrat-Durebex C, Reynier P, Procaccio V, Hergesheimer R, Corcia P, Andres CR, et al. How Can a Ketogenic Diet Improve Motor Function? *Front Mol Neurosci*. 26 janv 2018;11:15.
42. Parry HA, Kephart WC, Mumford PW, Romero MA, Mobley CB, Zhang Y, et al. Ketogenic

- diet increases mitochondria volume in the liver and skeletal muscle without altering oxidative stress markers in rats. *Heliyon*. nov 2018;4(11):e00975.
43. Burke LM, Ross ML, Garvican-Lewis LA, Welvaert M, Heikura IA, Forbes SG, et al. Low carbohydrate, high fat diet impairs exercise economy and negates the performance benefit from intensified training in elite race walkers: Ketogenic diet impairs performance in elite race walkers. *J Physiol*. 1 mai 2017;595(9):2785-807.
  44. Hirano M, Emmanuele V, Quinzii CM. Emerging therapies for mitochondrial diseases. Garone C, Minczuk M, éditeurs. *Essays in Biochemistry*. 20 juill 2018;62(3):467-81.
  45. Lundberg TR. Resistance Training with Co-ingestion of Anti-inflammatory Drugs Attenuates Mitochondrial Function. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:11.
  46. Wilkins HM, Harris JL, Carl SM, E L, Lu J, Eva Selfridge J, et al. Oxaloacetate activates brain mitochondrial biogenesis, enhances the insulin pathway, reduces inflammation and stimulates neurogenesis. *Human Molecular Genetics*. 15 déc 2014;23(24):6528-41.
  47. Martin A. The « apports nutritionnels conseillés (ANC) » for the French population. *Reprod Nutr Dev*. mars 2001;41(2):119-28.
  48. Hall KD, Chen KY, Guo J, Lam YY, Leibel RL, Mayer LE, et al. Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men. *Am J Clin Nutr*. août 2016;104(2):324-33.
  49. McSwiney FT, Wardrop B, Hyde PN, Lafountain RA, Volek JS, Doyle L. Keto-adaptation enhances exercise performance and body composition responses to training in endurance athletes. *Metabolism*. avr 2018;81:25-34.
  50. Askew EW, Dohm GL, Huston RL. Fatty Acid and Ketone Body Metabolism in the Rat: Response to Diet and Exercise. *The Journal of Nutrition*. 1 nov 1975;105(11):1422-32.
  51. Sato K, Kashiwaya Y, Keon CA, Tsuchiya N, King MT, Radda GK, et al. Insulin, ketone bodies, and mitochondrial energy transduction. *FASEB j*. mai 1995;9(8):651-8.
  52. Cox PJ, Kirk T, Ashmore T, Willerton K, Evans R, Smith A, et al. Nutritional Ketosis Alters Fuel Preference and Thereby Endurance Performance in Athletes. *Cell Metabolism*. août 2016;24(2):256-68.
  53. Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 15 avr 2013;304(8):H1060-76.
  54. American Dietetic Association, Dietitians of Canada, American College of Sports Medicine, Rodriguez NR, Di Marco NM, Langley S. American College of Sports Medicine position stand. Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc*. mars 2009;41(3):709-31.
  55. Panel on Macronutrients, Panel on the Definition of Dietary Fiber, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, et al. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2005 [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/catalog/10490>
  56. Erlenbusch M, Haub M, Munoz K, MacConnie S, Stillwell B. Effect of High-Fat or High-Carbohydrate Diets on Endurance Exercise: A Meta-Analysis. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. févr 2005;15(1):1-14.
  57. Lambert EV, Speechly DP, Dennis SC, Noakes TD. Enhanced endurance in trained cyclists during moderate intensity exercise following 2 weeks adaptation to a high fat diet. *Eur J Appl Physiol*. oct 1994;69(4):287-93.
  58. Potgieter S. Sport nutrition: A review of the latest guidelines for exercise and sport nutrition from the American College of Sport Nutrition, the International Olympic Committee and the International Society for Sports Nutrition. *South African Journal of Clinical Nutrition*. janv 2013;26(1):6-16.
  59. Stellingwerff T, Maughan RJ, Burke LM. Nutrition for power sports: Middle-distance running, track cycling, rowing, canoeing/kayaking, and swimming. *Journal of Sports Sciences*. janv 2011;29(sup1):S79-89.
  60. Brass EP. Supplemental carnitine and exercise. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 août 2000;72(2):618S-623S.
  61. Richard R. Nutrition du sportif, apports macronutritionnels en fonction des disciplines.

Nutrition Clinique et Métabolisme. déc 2014;28(4):272-8.

62. van Erp-Baart A, Saris W, Binkhorst R, Vos J, Elvers J. Nationwide Survey on Nutritional Habits in Elite Athletes. *Int J Sports Med.* mai 1989;10(S 1):S3-10.
63. di Prampero PE, Atchou G, Brückner J-C, Moia C. The energetics of endurance running. *Eur J Appl Physiol.* juin 1986;55(3):259-66.
64. di Prampero PE. Factors limiting maximal performance in humans. *Eur J Appl Physiol.* oct 2003;90(3-4):420-9.
65. Baur DA, Saunders MJ. Carbohydrate supplementation: a critical review of recent innovations. *Eur J Appl Physiol.* janv 2021;121(1):23-66.
66. Coyle EF, Coggan AR, Hemmert MK, Ivy JL. Muscle glycogen utilization during prolonged strenuous exercise when fed carbohydrate. *Journal of Applied Physiology.* 1 juill 1986;61(1):165-72.
67. Burke LM, Loucks AB, Broad N. Energy and carbohydrate for training and recovery. *Journal of Sports Sciences.* juill 2006;24(7):675-85.
68. Burke LM, Collier GR, Davis PG, Fricker PA, Sanigorski AJ, Hargreaves M. Muscle glycogen storage after prolonged exercise: effect of the frequency of carbohydrate feedings. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1 juill 1996;64(1):115-9.
69. Ivy JL, Katz AL, Cutler CL, Sherman WM, Coyle EF. Muscle glycogen synthesis after exercise: effect of time of carbohydrate ingestion. *Journal of Applied Physiology.* 1 avr 1988;64(4):1480-5.
70. Jentjens R, Jeukendrup AE. Determinants of Post-Exercise Glycogen Synthesis During Short-Term Recovery: *Sports Medicine.* 2003;33(2):117-44.
71. Hawley JA, Schabort EJ, Noakes TD, Dennis SC. Carbohydrate-Loading and Exercise Performance: An Update. *Sports Medicine.* août 1997;24(2):73-81.
72. Burke LM, Hawley JA, Wong SHS, Jeukendrup AE. Carbohydrates for training and competition. *Journal of Sports Sciences.* janv 2011;29(sup1):S17-27.
73. Stellingwerff T, Boon H, Gijzen AP, Stegen JHCH, Kuipers H, van Loon LJC. Carbohydrate supplementation during prolonged cycling exercise spares muscle glycogen but does not affect intramyocellular lipid use. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* juill 2007;454(4):635-47.
74. Stellingwerff T, Cox GR. Systematic review: Carbohydrate supplementation on exercise performance or capacity of varying durations. *Appl Physiol Nutr Metab.* sept 2014;39(9):998-1011.
75. Carter JM, Jeukendrup AE, Jones DA. The Effect of Carbohydrate Mouth Rinse on 1-h Cycle Time Trial Performance: *Medicine & Science in Sports & Exercise.* déc 2004;2107-11.
76. Chambers ES, Bridge MW, Jones DA. Carbohydrate sensing in the human mouth: effects on exercise performance and brain activity: Oral carbohydrate and exercise performance. *The Journal of Physiology.* 15 avr 2009;587(8):1779-94.
77. Burke LM, Maughan RJ. The Governor has a sweet tooth – Mouth sensing of nutrients to enhance sports performance. *European Journal of Sport Science.* 2 janv 2015;15(1):29-40.
78. Jeukendrup A. A Step Towards Personalized Sports Nutrition: Carbohydrate Intake During Exercise. *Sports Med.* mai 2014;44(S1):25-33.
79. Cochran AJR, Myslik F, MacInnis MJ, Percival ME, Bishop D, Tarnopolsky MA, et al. Manipulating Carbohydrate Availability Between Twice-Daily Sessions of High-Intensity Interval Training Over 2 Weeks Improves Time-Trial Performance. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism.* oct 2015;25(5):463-70.
80. Hansen AK, Fischer CP, Plomgaard P, Andersen JL, Saltin B, Pedersen BK. Skeletal muscle adaptation: training twice every second day vs. training once daily. *Journal of Applied Physiology.* janv 2005;98(1):93-9.
81. Hulston CJ, Venables MC, Mann CH, Martin C, Philp A, Baar K, et al. Training with Low Muscle Glycogen Enhances Fat Metabolism in Well-Trained Cyclists. *Medicine & Science in Sports & Exercise.* nov 2010;42(11):2046-55.
82. Burke LM. Fueling strategies to optimize performance: training high or training low?: Fueling strategies to optimize performance. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports.* 14 sept 2010;20:48-58.
83. Lane SC, Camera DM, Lassiter DG, Areta JL, Bird SR, Yeo WK, et al. Effects of sleeping with reduced carbohydrate availability on acute training responses. *Journal of Applied Physiology.* 15 sept 2015;119(6):643-55.

84. Volek JS, Noakes T, Phinney SD. Rethinking fat as a fuel for endurance exercise. *European Journal of Sport Science*. 2 janv 2015;15(1):13-20.
85. Yeo WK, Carey AL, Burke L, Spriet LL, Hawley JA. Fat adaptation in well-trained athletes: effects on cell metabolism. *Appl Physiol Nutr Metab*. janv 2011;36(1):12-22.
86. Cadegiani FA, da Silva PHL, Abrao TCP, Kater CE. Diagnosis of Overtraining Syndrome: Results of the Endocrine and Metabolic Responses on Overtraining Syndrome Study: EROS-DIAGNOSIS. *Journal of Sports Medicine*. 22 avr 2020;2020:1-17.
87. Tsintzas OK, Williams C, Boobis L, Greenhaff P. Carbohydrate ingestion and glycogen utilization in different muscle fibre types in man. *The Journal of Physiology*. 15 nov 1995;489(1):243-50.
88. Coggan AR, Raguso CA, Gastaldelli A, Sidossis LS, Yeckel CW. Fat metabolism during high-intensity exercise in endurance-trained and untrained men. *Metabolism*. janv 2000;49(1):122-8.
89. Horowitz JF, Klein S. Lipid metabolism during endurance exercise. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2 Suppl):558S-63S.
90. Sidossis LS, Gastaldelli A, Klein S, Wolfe RR. Regulation of plasma fatty acid oxidation during low- and high-intensity exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1 juin 1997;272(6):E1065-70.
91. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Zhang XJ, Wolfe RR. Relationship between fatty acid delivery and fatty acid oxidation during strenuous exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1 déc 1995;79(6):1939-45.
92. Lavau MM, Hashim SA. Effect of Medium Chain Triglyceride on Lipogenesis and Body Fat in the Rat. *The Journal of Nutrition*. 1 avr 1978;108(4):613-20.
93. Auclair E, Satabin P, Servan E, Guezennec CY. Metabolic effects of glucose, medium chain triglyceride and long chain triglyceride feeding before prolonged exercise in rats. *Europ J Appl Physiol*. 1988;57(1):126-31.
94. Han J, Hamilton JA, Kirkland JL, Corkey BE, Guo W. Medium-Chain Oil Reduces Fat Mass and Down-regulates Expression of Adipogenic Genes in Rats. *Obesity Research*. juin 2003;11(6):734-44.
95. Takeuchi H, Noguchi O, Sekine S, Kobayashi A, Aoyama T. Lower weight gain and higher expression and blood levels of adiponectin in rats fed medium-chain TAG compared with long-chain TAG. *Lipids*. févr 2006;41(2):207-12.
96. Murray AJ, Knight NS, Little SE, Cochlin LE, Clements M, Clarke K. Dietary long-chain, but not medium-chain, triglycerides impair exercise performance and uncouple cardiac mitochondria in rats. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8(1):55.
97. Manio MC, Matsumura S, Inoue K. Low-fat diet, and medium-fat diets containing coconut oil and soybean oil exert different metabolic effects in untrained and treadmill-trained mice. *J Int Soc Sports Nutr*. déc 2018;15(1):29.
98. Fukazawa A, Koike A, Karasawa T, Tsutsui M, Kondo S, Terada S. Effects of a Ketogenic Diet Containing Medium-Chain Triglycerides and Endurance Training on Metabolic Enzyme Adaptations in Rat Skeletal Muscle. *Nutrients*. 30 avr 2020;12(5):1269.
99. Wende AR, Huss JM, Schaeffer PJ, Giguère V, Kelly DP. PGC-1 $\alpha$  Coactivates PDK4 Gene Expression via the Orphan Nuclear Receptor ERR $\alpha$ : a Mechanism for Transcriptional Control of Muscle Glucose Metabolism. *Mol Cell Biol*. 15 déc 2005;25(24):10684-94.
100. Goedecke JH, Christie C, Wilson G, Dennis SC, Noakes TD, Hopkins WG, et al. Metabolic adaptations to a high-fat diet in endurance cyclists. *Metabolism*. déc 1999;48(12):1509-17.
101. Décombaz J, Arnaud M-J, Milon H, Moesch H, Philippossian G, Thélin A-L, et al. Energy metabolism of medium-chain triglycerides versus carbohydrates during exercise. *Europ J Appl Physiol*. nov 1983;52(1):9-14.
102. Angus DJ, Hargreaves M, Dancy J, Febbraio MA. Effect of carbohydrate or carbohydrate plus medium-chain triglyceride ingestion on cycling time trial performance. *J Appl Physiol*. janv 2000;88(1):113-9.
103. Horowitz JF, Mora-Rodriguez R, Byerley LO, Coyle EF. Preexercise medium-chain triglyceride ingestion does not alter muscle glycogen use during exercise. *J Appl Physiol*. janv 2000;88(1):219-25.
104. Goedecke JH, Clark VR, Noakes TD, Lambert EV. The effects of medium-chain

- triacylglycerol and carbohydrate ingestion on ultra-endurance exercise performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* févr 2005;15(1):15-27.
105. Jeukendrup AE, Saris WH, Van Diesen R, Brouns F, Wagenmakers AJ. Effect of endogenous carbohydrate availability on oral medium-chain triglyceride oxidation during prolonged exercise. *J Appl Physiol.* mars 1996;80(3):949-54.
106. Jeukendrup AE, Saris WH, Schrauwen P, Brouns F, Wagenmakers AJ. Metabolic availability of medium-chain triglycerides coingested with carbohydrates during prolonged exercise. *J Appl Physiol.* sept 1995;79(3):756-62.
107. Jeukendrup AE, Thielen JJ, Wagenmakers AJ, Brouns F, Saris WH. Effect of medium-chain triacylglycerol and carbohydrate ingestion during exercise on substrate utilization and subsequent cycling performance. *Am J Clin Nutr.* mars 1998;67(3):397-404.
108. Massicotte D, Péronnet F, Brisson GR, Hillaire-Marcel C. Oxidation of exogenous medium-chain free fatty acids during prolonged exercise: comparison with glucose. *J Appl Physiol.* oct 1992;73(4):1334-9.
109. Satabin P, Portero P, Defer G, Bricout J, Guezennec CY. Metabolic and hormonal responses to lipid and carbohydrate diets during exercise in man. *Med Sci Sports Exerc.* juin 1987;19(3):218-23.
110. Lyudinina AY, Ivankova GE, Bojko ER. Priority use of medium-chain fatty acids during high-intensity exercise in cross-country skiers. *J Int Soc Sports Nutr.* 10 déc 2018;15(1):57.
111. Vistisen B, Nybo L, Xu X, Høy C-E, Kiens B. Minor amounts of plasma medium-chain fatty acids and no improved time trial performance after consuming lipids. *Journal of Applied Physiology.* déc 2003;95(6):2434-43.
112. Borba G de L, Batista JS de F, Novais LMQ, Silva MB, Silva Júnior JB da, Gentil P, et al. Acute Caffeine and Coconut Oil Intake, Isolated or Combined, Does Not Improve Running Times of Recreational Runners: A Randomized, Placebo-Controlled and Crossover Study. *Nutrients.* 20 juill 2019;11(7):1661.
113. Ivy JL, Costill DL, Fink WJ, Maglisco E. Contribution of Medium and Long Chain Triglyceride Intake to Energy Metabolism During Prolonged Exercise. *Int J Sports Med.* févr 1980;01(1):15-20.
114. Ööpik V, Timpmann S, Medijainen L, Lemberg H. Effects of daily medium-chain triglyceride ingestion on energy metabolism and endurance performance capacity in well-trained runners. *Nutrition Research.* août 2001;21(8):1125-35.
115. Misell LM, Lagomarcino ND, Schuster V, Kern M. Chronic medium-chain triacylglycerol consumption and endurance performance in trained runners. *J Sports Med Phys Fitness.* juin 2001;41(2):210-5.
116. Chang P, Augustin K, Boddum K, Williams S, Sun M, Terschak JA, et al. Seizure control by decanoic acid through direct AMPA receptor inhibition. *Brain.* févr 2016;139(2):431-43.
117. Właż P, Socała K, Nieoczym D, Żarnowski T, Żarnowska I, Czuczwar SJ, et al. Acute anticonvulsant effects of capric acid in seizure tests in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* mars 2015;57:110-6.
118. Hecker M, Sommer N, Mayer K. Assessment of Short- and Medium-Chain Fatty Acids on Mitochondrial Function in Severe Inflammation. In: Weissig V, Edeas M, éditeurs. *Mitochondrial Medicine* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2015 [cité 17 sept 2021]. p. 389-96. (Methods in Molecular Biology; vol. 1265). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-2288-8\\_28](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-2288-8_28)
119. Mumme K, Stonehouse W. Effects of medium-chain triglycerides on weight loss and body composition: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Acad Nutr Diet.* févr 2015;115(2):249-63.
120. Yost TJ, Eckel RH. Hypocaloric feeding in obese women: metabolic effects of medium-chain triglyceride substitution. *Am J Clin Nutr.* 1 févr 1989;49(2):326-30.
121. Vargas S, Romance R, Petro JL, Bonilla DA, Galancho I, Espinar S, et al. Efficacy of ketogenic diet on body composition during resistance training in trained men: a randomized controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr.* déc 2018;15(1):31.
122. Van Wymelbeke V, Himaya A, Louis-Sylvestre J, Fantino M. Influence of medium-chain and long-chain triacylglycerols on the control of food intake in men. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1 août 1998;68(2):226-34.

123. Rolls BJ, Gnizak N, Summerfelt A, Laster LJ. Food intake in dieters and nondieters after a liquid meal containing medium-chain triglycerides. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 juill 1988;48(1):66-71.
124. St-Onge M-P, Bourque C, Jones PJH, Ross R, Parsons WE. Medium- versus long-chain triglycerides for 27 days increases fat oxidation and energy expenditure without resulting in changes in body composition in overweight women. *Int J Obes*. janv 2003;27(1):95-102.
125. St-Onge M-P, Bosarge A. Weight-loss diet that includes consumption of medium-chain triacylglycerol oil leads to a greater rate of weight and fat mass loss than does olive oil. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 mars 2008;87(3):621-6.
126. Traul KA, Driedger A, Ingle DL, Nakhasi D. Review of the toxicologic properties of medium-chain triglycerides. *Food and Chemical Toxicology*. janv 2000;38(1):79-98.
127. Goedecke JH, Elmer-English R, Dennis SC, Schloss I, Noakes TD, Lambert EV. Effects of medium-chain triacylglycerol ingested with carbohydrate on metabolism and exercise performance. *Int J Sport Nutr*. mars 1999;9(1):35-47.
128. Henderson ST, Poirier J. Pharmacogenetic analysis of the effects of polymorphisms in APOE, IDE and IL1B on a ketone body based therapeutic on cognition in mild to moderate Alzheimer's disease; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Medical Genetics* [Internet]. déc 2011 [cité 12 janv 2019];12(1). Disponible sur: <http://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-12-137>
129. Han JR, Deng B, Sun J, Chen CG, Corkey BE, Kirkland JL, et al. Effects of dietary medium-chain triglyceride on weight loss and insulin sensitivity in a group of moderately overweight free-living type 2 diabetic Chinese subjects. *Metabolism*. 1 juill 2007;56(7):985-91.
130. Poole DC, Jones AM. Measurement of the maximum oxygen uptake  $\dot{V}O_{2max}$  :  $\dot{V}O_{2peak}$  is no longer acceptable. *Journal of Applied Physiology*. avr 2017;122(4):997-1002.
131. Jeukendrup AE, Aldred S. Fat supplementation, health, and endurance performance. *Nutrition*. août 2004;20(7-8):678-88.
132. Brun J-F, Romain A-J, Mercier J. Maximal lipid oxidation during exercise (Lipoxmax): From physiological measurements to clinical applications. Facts and uncertainties. *Science & Sports*. avr 2011;26(2):57-71.
133. Clegg ME. Medium-chain triglycerides are advantageous in promoting weight loss although not beneficial to exercise performance. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. nov 2010;61(7):653-79.
134. Sano M, Fukuda K. Activation of Mitochondrial Biogenesis by Hormesis. *Circulation Research*. 21 nov 2008;103(11):1191-3.
135. Bergström J, Hermansen L, Hultman E, Saltin B. Diet, Muscle Glycogen and Physical Performance. *Acta Physiologica Scandinavica*. oct 1967;71(2-3):140-50.
136. Impey SG, Hearn MA, Hammond KM, Bartlett JD, Louis J, Close GL, et al. Fuel for the Work Required: A Theoretical Framework for Carbohydrate Periodization and the Glycogen Threshold Hypothesis. *Sports Med*. mai 2018;48(5):1031-48.
137. Bach A, Debry G, Metais P. Hepatic Metabolism of Medium Chain Triglycerides. In: Somogyi JC, François AC, éditeurs. *Forum of Nutrition* [Internet]. S. Karger AG; 1977 [cité 20 août 2021]. p. 24-35. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/400492>
138. Berning JR. The Role of Medium-Chain Triglycerides in Exercise. *International Journal of Sport Nutrition*. juin 1996;6(2):121-33.
139. Margolis LM, O'Fallon KS. Utility of Ketone Supplementation to Enhance Physical Performance: A Systematic Review. *Advances in Nutrition*. 5 oct 2019;nmz104.



## RESUME

**Introduction.** La place des acides gras à chaîne moyenne (AGCM) dans les voies de métabolisation énergétique à l'effort demeure controversée. Ils sont souvent étudiés associés au glucose, en supplémentation unique ou chronique, sur des intensités à l'effort fluctuantes, et avec des critères de jugement principaux très variables. Ces différents résultats, parfois contradictoires, ne permettent pas pour l'heure de placer les AGCM dans l'arsenal nutritionnel du sportif.

**Contexte.** Dans une étude de phase 2, l'AGCM à 8 carbones (C8) semble être le seul à avoir démontré des effets bénéfiques chez l'animal. En effet, chez la souris, le test d'endurance sur tapis montre qu'une supplémentation en C8 augmente de 34% la distance parcourue.

**Objectif.** Démontrer qu'une supplémentation chronique de 8 semaines en AGCM à 8 carbones (C8) améliore les capacités d'endurance de sujets sportifs sains.

**Design.** Étude prospective comparative de supériorité en intention de traitée modifiée mono-centrique contre placebo randomisée en blocs et en double aveugle.

**Participants.** 40 sujets sportifs sains de 20 à 50ans avec un temps de référence (datant de moins de deux ans) sur une compétition de 10km compris entre 40min et 55 min pour les hommes et entre 45 min et 1h chez les femmes.

**Critère principal et mesures.** L'analyse principale consiste à comparer l'évolution de la distance parcourue (mesurée en kilomètres), entre la première épreuve d'endurance et la seconde à la huitième semaine entre les deux groupes. L'épreuve sera réalisée sur tapis roulant à vitesse croissante en commençant à 60% de la vitesse maximale aérobie (VMA), puis en augmentant de 5% cette vitesse initiale toutes les 6 minutes jusqu'à atteindre 85% de VMA. Cette vitesse sera ensuite maintenue constante jusqu'à épuisement. Il a été calculé qu'il faudra 20 sujets analysables par groupe pour obtenir une puissance de 85% pour montrer que l'amélioration dans le groupe ACGM est supérieure à 180 mètres par rapport au groupe placebo. Les critères secondaires sont les paramètres habituels d'une épreuve d'effort spirométrique (les seuils, le quotient respiratoire, la lactatémie) et les paramètres morphologiques (le poids, l'IMC, les masses grasse et maigre, le tour de taille).

**Résultats.** L'étude a pris du retard en raison du contexte. Les inclusions sont sur le point de débiter.

**Conclusion.** Ce protocole, par sa solidité et son idée novatrice de tester uniquement le C8 pourrait permettre de mieux définir la place des acides gras à chaîne moyenne dans la nutrition du sportif.

N° IDRCB 2020-A00365-34

**Financement.** Stepan

**Rubrique de classement :**  
Médecine Physique et de Réadaptation

**Mots-clés :**  
Acides gras à chaîne moyenne, nutrition sportive, mitochondrie, sports d'endurance, réentraînement.

**Président :** Professeur Marie-Eve ISNER HOROBETI (PU-PH)

**Asseseurs :** Docteur Joffrey ZOLL (MCU), Dr LONSDORFER Evelyne (MCU-PH), Dr PISTEA Cristina (MCU-PH), Dr LOUGET Bastien (AHU).

## Comité de Protection des Personnes

### OUEST III

*Agréé par arrêté ministériel en date du 16 mai 2018,*

*Constitué selon l'arrêté du Directeur Général de l'ARS Nouvelle Aquitaine en date du 31 mai 2018.*

**C.H.U. La Milétrie**  
**Bâtiment Vie La Santé – Entrée n°4 - 1er étage – porte 101**  
**2 rue de la milétrie – CS 90 577 - 86021 POITIERS CEDEX**  
**Tel : 05.49.45.21.57**

E-mail : [cgp-ouest3@chu-poitiers.fr](mailto:cgp-ouest3@chu-poitiers.fr)

Madame TU Annie  
Université de Strasbourg

Poitiers, le 10 décembre 2020

**Objet : Avis Favorable**

**Référence Comité : 20.08.59 / SI CNRIPH 20.02.20.43101** (à rappeler dans toute correspondance)

Domaine thérapeutique : autres

Date de tirage au sort : 30 juin 2020

Avis : 2 septembre 2020

Recevabilité : 7 juillet 2020

Réponses Promoteur :

19-27/10/2020

16-17-30/11/2020

10/12/2020

Madame,

Le Comité a étudié lors de la séance plénière du 26 août 2020 votre projet de protocole suivant :

**Titre de l'essai :** «Effets des acides gras à chaîne moyenne sur les capacités à l'exercice chez le coureur : étude comparative de supériorité, randomisée, contrôlée et en double aveugle - ACME»

**Identité du promoteur :** Université de Strasbourg  
4 Rue Blaise Pascal, 67000 STRASBOURG

**Adresse électronique de contact du Promoteur :** [annie.tu@satt.conectus.fr](mailto:annie.tu@satt.conectus.fr)

**Identité du Coordonnateur :** Dr ZOLL Jeffrey  
Unité de recherche EA3072  
Faculté de médecine, 4 rue Kirschleger 67085 Strasbourg

**Numéro d'identification :** 2020-A00365-34

**Catégorie :** Requalifié en catégorie 1

**Versions :**

Courrier de demande d'avis : 10/02/2020  
Courrier de réponse n°1 :19/10/2020 (mail)  
Courrier de réponse n°2 :27/10/2020 (mail)  
Courrier de réponse n°3 :16/11/2020 (mail)  
Courrier de réponse n°4 :17/11/2020 (mail)  
Courrier de réponse n°5 : 30/11/2020 (mail)  
Courrier de réponse n°6 :10/12/2020 (mail)  
Argumentaire catégorie 1 : non daté  
Formulaire de demande d'avis catégorie 2 : 10/02/2020  
Formulaire de demande d'avis catégorie 1 : 23/09/2020  
Document additionnel + supports pour recrutement des personnes : 10/02/2020  
Protocole de recherche : Version n°6 du 09/12/2020  
Résumé du protocole : Version 1 du 22/01/2020  
Document d'information : Version n°2 du 10/02/2020  
Formulaire de consentement : Version n°1 du 10/02/2020  
Attestation d'assurance HDI Gerling N°0100534514058 200017 (du 01/04/2020 au 01/04/2022, n=40) :11/02/2020  
Support de recrutement : demandé mais non fourni à la date du 26/08/2020  
Fiche de données de sécurité NEOBEE 895 : version 8 du 03/06/2019  
Fiche de données de sécurité NEOBEE 1080 : version 2 du 13/01/2017  
Fiche de données de sécurité PALM OIL : version G2 du 22/04/2019  
Fiche de données de sécurité SOYBEAM OIL : version 2 du 17/01/2019

Le quorum étant constaté,

M.	D.	FRASCA	Qualifié en matière de recherche biomédicale	(T)
Mme	C.	CHUBILLEAU	Méthodologiste	(S)
M.	J.	DELIGNE	Médecin généraliste	(T)
Mme	E.	GAND	Biostatisticienne	(S)
Mme	S.	NOËL	Qualifiée en matière éthique	(S)
Mme	V.	BONNAUD	Psychologue	(T)
Mme	A.	RANGER	Qualifiée en matière juridique	(T)
Mme	E.	RABOIS	Représentante d'association de malades	(T)
Mme	F.	TARTARIN	Représentante d'association de malades	(S)

après avoir entendu le rapporteur du collège scientifique, le rapporteur du collège sociétal et l'avis du méthodologiste, les membres du CPP ont délibéré puis après avoir obtenu les informations et corrections demandées, la Présidente, le méthodologiste et les rapporteurs ayant reçu mandat des membres, un **avis favorable** a été émis à la mise en œuvre de cette étude, en application des dispositions du Code de la Santé Publique et de la réglementation en vigueur applicables aux recherches impliquant la personne humaine présentée au **1° de l'article L.1121-1 du CSP**.

Soyez assurée, Madame, de mes sentiments les meilleurs.

**La Présidente**  
**Mme Adeline RANGER**



*Selon l'article R1123-34 du CSP, Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le comité de protection des personnes **de la date effective de commencement de la recherche**, correspondant à la date de la signature du consentement par la première personne qui se prête à la recherche en France.*

### DECLARATION SUR L'HONNEUR

**Document avec signature originale devant être joint :**  
- à votre mémoire de D.E.S.  
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : ROSIN Prénom : Maxime

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main** : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :



A STRASBOURG, le 22/10/2021

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**