



Les mécanismes d'action de l'activité physique sur la santé

*Professeur André-Xavier BIGARD,
Président de la Société française de médecine de l'exercice et du sport*

Comme en attestent de très nombreuses publications, et c'est là une des justifications du MédicoSport-Santé, l'activité physique contribue à prévenir la survenue d'un grand nombre de pathologies chroniques, mais peut aussi être intégrée dans le protocole thérapeutique de nombre de ces pathologies (Pedersen et Saltin, 2015). S'il est maintenant établi sur la base de très nombreuses études épidémiologiques que l'activité physique constitue une thérapeutique non médicamenteuse essentielle, il est fondamental de mieux comprendre les mécanismes biologiques qui rendent compte de son efficacité thérapeutique.

Les mécanismes biologiques par lesquels l'activité physique contribue à améliorer l'état clinique de patients porteurs de pathologies chroniques, à réduire l'étendue de leurs complications et le risque de récurrence sont très divers ; ils correspondent toujours à des réponses adaptatives à l'exercice physique, le plus souvent répété (contexte général des réponses à l'entraînement), et permettent soit de corriger l'un des mécanismes de la pathologie en question, soit de corriger l'une des conséquences majeures qui caractérisent sa sévérité.

1. Les effets de l'activité physique sur l'origine des pathologies chroniques

Certaines des réponses adaptatives à l'exercice permettent d'interagir directement sur un ou plusieurs mécanismes physiopathologiques à l'origine de maladies chroniques. Dans ce registre, on peut citer comme exemple :

- la production de BDNF (brain-derived neurotrophic factor, facteur neurotrophique dérivé du cerveau) dans le tissu cérébral, et en particulier dans l'hippocampe, en réponse à l'exercice, permet de prévenir, de limiter l'étendue, et d'améliorer l'état clinique et cognitif de personnes présentant une démence, parmi lesquelles la maladie d'Alzheimer. Ces patients présentent de faibles niveaux de BDNF dans l'hippocampe (Kim et coll., 2011). Chez des personnes âgées, la pratique régulière de l'activité physique permet d'augmenter le volume de l'hippocampe, les niveaux de BDNF dans cette structure cérébrale, et les fonctions cognitives (Pajonk et coll., 2010).

- l'amélioration du transport intra-cellulaire du glucose. L'exercice répété augmente la sensibilité à l'insuline et le transport intramusculaire de glucose dépendant de la

contraction. Des données maintenant anciennes ont particulièrement bien démontré que l'une des réponses majeures du tissu musculaire à l'activité physique, c'était l'augmentation de l'expression du transporteur insulino-dépendant GLUT-4 (Dela et coll., 1994). Associée à l'augmentation du réseau capillaire musculaire et au débit sanguin local, l'augmentation de la densité des transporteurs GLUT-4 contribue largement à expliquer l'augmentation du transfert de glucose dans le tissu musculaire pendant, et dans les suites d'un exercice physique ; c'est le mécanisme principalement évoqué pour expliquer l'amélioration de la sensibilité du tissu musculaire à l'insuline avec l'entraînement. Des données plus récentes démontrent que de plus, l'exercice répété améliore directement la sensibilité à l'insuline en majorant la signalisation intracellulaire activée par la liaison de l'insuline sur son récepteur, en particulier par la phosphorylation de protéines régulatrices du type TBC1 (D1 et D4) qui amplifient la pénétration insulino-dépendante du glucose dans le tissu musculaire (Maarbjerg et coll., 2011). L'amélioration de la sensibilité du tissu musculaire à l'insuline est donc liée d'une part à l'augmentation de la densité en transporteurs du glucose de type GLUT-4, et d'autre part à l'amplification de la signalisation liée à l'insuline.

On peut aussi citer les effets de l'activité physique régulière sur :

- * la mobilisation des acides gras stockés dans le tissu adipeux blanc sous forme de triglycérides, grâce à une baisse de l'expression des récepteurs α -adrénergiques (freinateurs de la lipolyse), une meilleure réponse des récepteurs aux peptides natriurétiques (ANP, BNP), dont le rôle lipolytique est important.

- * le transport intramusculaire des acides gras à longue chaîne libérés à partir des triglycérides des adipocytes, à la suite de l'augmentation de l'expression des transporteurs spécifiques de ces acides gras, de type FABP et FAT/CD36.

- * le transport intramitochondrial des acides gras à longue chaîne, par une augmentation de l'expression des composants de la navette carnitine-palmitoyl transférase-1 et -2 (CPT-1, CPT-2).

- * l'augmentation de l'expression de tous les gènes impliqués dans l'oxydation des acides gras, en particulier sous l'influence du facteur de transcription de ces gènes, le récepteur activé par les proliférateurs de peroxydases (PPAR α).

Toutes ces réponses adaptatives contribuent à mieux mobiliser et oxyder les acides gras, ce qui permet de corriger l'une des caractérisations majeures du surpoids et de l'obésité.

2. Les effets de l'activité physique sur les conséquences des pathologies chroniques

L'activité physique peut aussi agir directement sur les conséquences fonctionnelles et biologiques de certaines pathologies. C'est ainsi que l'activité physique régulière peut corriger :

- * la baisse des capacités oxydatives musculaires, liée soit à la pathologie d'origine, soit au déconditionnement qui s'ensuit. L'amélioration des capacités oxydatives musculaires est liée à l'activation de voies de signalisation intracellulaires dépendantes de l'AMP-kinase (AMPK) et la protéine p38, toutes deux impliquées dans la biogenèse mitochondriale.

* l'involution du réseau capillaire dans les muscles squelettiques, grâce à l'augmentation de l'expression de facteurs angiogéniques comme le facteur de croissance vasculaire (vascular endothelial growth-factor, VEGF).

* l'amyotrophie, par l'activation par la signalisation PI3K-Akt-mTOR impliquée directement dans le contrôle de la masse musculaire, non seulement par la modulation des synthèses protéiques, mais aussi par l'expression des atrogènes qui contrôlent de systèmes protéolytiques spécifiques.

Nombre de ces réponses aiguës ou chroniques à l'exercice physique sont liées à des modulations d'expression de gènes cibles qui subissent eux-mêmes des régulations de nature épigénétique, le plus souvent sous l'influence de facteurs métaboliques (Pareja-Galeano et coll., 2014).

Nous insisterons plus particulièrement sur les mécanismes par lesquels l'activité physique a des effets favorables sur une des conséquences systémiques de nombreuses pathologies chroniques qui a de multiples conséquences, l'inflammation de bas grade.

L'inflammation systémique de faible niveau, dite de bas grade, est à l'origine de graves conséquences organiques. L'influence de la survenue de cette inflammation a été pour la première fois démontrée dans le cadre de l'obésité ; les auteurs démontrent alors qu'au cours de l'obésité, le tissu adipeux est rapidement inflammatoire (Hotamisligil et coll., 1993). Ils démontrent l'expression du TNF- α dans le tissu adipeux d'animaux obèses, comparée à des modèles animaux non obèses, associée à une insulino-résistance des tissus. Ils montrent ensuite que le traitement de ces animaux obèses avec un antagoniste du TNF- α augmente fortement la sensibilité des muscles squelettiques à l'insuline.

C'est la première démonstration de l'inflammation du tissu adipeux dans le cadre de l'obésité. L'inflammation de bas grade se retrouve dans de multiples pathologies (obésité, diabète de type 2, insuffisance respiratoire, athérosclérose, hypertension, démences séniles dont la maladie de Alzheimer, etc.). Les effets supposés de l'activité physique régulière sur cet état inflammatoire peuvent être envisagés en réponse à un exercice unique ou répété.

L'exercice unique induit un certain nombre de réponses biologiques, essentiellement par des mécanismes locaux. Ces mécanismes permettent d'évoquer un concept relativement récent, celui de « muscle endocrine », de muscle producteur de molécules pléiotropes, c'est-à-dire qui vont pouvoir être produites dans d'autres tissus et avoir des cibles multiples ; ces molécules sont maintenant regroupées sous le terme général de myokines (Pedersen 2011). Cette notion de myokine, de cytokine (peptide) produite par le muscle lors de la contraction remonte aux années 2005-2010. Une grande famille de myokines a été identifiée, et on en est maintenant à plus de 100 protéines différentes produites par le muscle squelettique au cours de la contraction.

Parmi celles-ci, l'interleukine 6 (IL-6) joue un rôle particulier dans le cadre de l'inflammation. Cette cytokine est produite par le muscle avec un effet dose, en fonction de l'intensité de l'exercice, mais aussi en fonction des conditions métaboliques du muscle (Helge et coll., 2003). Ainsi, plus l'exercice est prolongé, plus les réserves énergétiques du muscle sont diminuées, plus forte sera sa production d'IL-6. C'est bien la fibre musculaire qui produit l'IL-6 au cours de l'exercice, mais cette cytokine a ensuite des effets systémiques (Banzet et coll., 2005).

L'IL-6 a en effet des effets anti-inflammatoires parfaitement bien démontrés chez l'Homme au cours d'expérimentations au cours desquelles les auteurs démontrent que la production de TNF- α (interleukine pro-inflammatoire) en réponse à une injection d'endotoxine, est moins importante chez les sujets qui ont soit préalablement réalisé un exercice physique, soit ont reçu une dose filée d'IL6 durant trois heures. Il apparaît ainsi que si l'exercice a des propriétés anti-inflammatoires, c'est parce qu'il induit une production d'IL-6 (Starkie et coll., 2003).

De plus, l'IL-6 a d'autres effets, en induisant entre autre l'augmentation de production d'autres cytokines anti-inflammatoires, à l'image de l'IL-10 ou de l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 α (IL-1ra) (Steensberg et coll., 2003). Ainsi, l'IL-6 produite à l'exercice par le muscle, diminue l'expression de cytokines pro-inflammatoires (comme TNF- α) et augmente l'expression de cytokines anti-inflammatoires (comme IL-10 ou IL-1ra).

A l'exercice physique, de nombreuses familles de protéines produites par le muscle sont susceptibles d'avoir des effets locaux mais aussi des effets systémiques ; de même, au cours de l'exercice, les réponses de deux hormones, dont le cortisol et les catécholamines contribuent à expliquer les effets anti-inflammatoires de l'exercice (Steensberg et coll., 2003). L'IL-6 transfusée induit une réponse du cortisol en augmentant sa production au sein de l'organisme.

Cette augmentation de la libération du cortisol se traduit d'une part par une démarginisation de neutrophiles, ce mouvement d'éléments cellulaires étant totalement associé à un effet anti-inflammatoire, et d'autre part par une diminution de la concentration de lymphocytes circulants, ce qui correspond également à une situation anti-inflammatoire.

La répétition d'exercices physiques et l'acquisition d'un état d'entraînement vont se manifester par une cumulation des réponses anti-inflammatoires décrites ci-dessus à l'issue d'un exercice unique, mais aussi par des réponses spécifiques du tissu adipeux. Comme nous l'avons évoqué plus haut, la mobilisation et l'oxydation des acides gras, favorisées par la répétition d'exercices physiques, vont se traduire par une réduction de la taille des adipocytes ; cette réduction de la taille des adipocytes est directement impliquée dans la levée de l'état inflammatoire de bas grade.

En effet, c'est principalement la taille de ces adipocytes qui est à l'origine du développement de l'inflammation du tissu adipeux (Allen et coll., 2015).

A titre de conclusion, la pratique régulière de l'activité physique prévient la survenue de nombreuses pathologies chroniques et constitue une thérapeutique non-médicamenteuse pour plus de 26 maladies chroniques, au travers de mécanismes biologiques complexes dépassant de très loin la simple dépense énergétique.

L'exemple des effets anti-inflammatoires de l'exercice, effets liés d'une part à la production d'IL-6 par le muscle, et d'autre part à la réduction de l'état inflammatoire du tissu adipeux par une baisse de la taille des adipocytes illustre bien les effets biologiques complexes de l'exercice qui contribuent à expliquer ses effets sur la santé.

3. Références et sources utilisées dans ce chapitre

- Allen J, Sun Y, Woods JA. Exercise and the regulation of inflammatory responses. *Progr Mol Biol Translat Sci.* 2015, 135, 337-354.
- Banzet S, Koulmann N, Simler N, Birot O, Sanchez H, Chapot R, Peinnequin A, Bigard X. Fibre-type specificity of interleukin-6 gene transcription during muscle contraction in rat: association with calcineurin activity. *J Physiol* 2005, 566, 839–847.
- Dela F, Ploug T, Handberg A, Petersen LN, Larsen JJ, Mikines KJ, Galbo H. Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM. *Diabetes* 1994, 43, 862–865.
- Helge JW, Stallknecht B, Pedersen BK, Galbo H, Kiens B, Richter EA. The effect of graded exercise on IL-6 release and glucose uptake in skeletal muscle. *J Physiol* 2003, 546, 299–305.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993, 259, 87-91.
- Kim JM, Stewart R, Bae KY, Kim SW, Yang SJ, Park KH, Shin IS, Yoon JS. Role of BDNF val66met polymorphism on the association between physical activity and incident dementia. *Neurobiol Aging* 2011, 32, 551 e5-12.
- Maarbjerg SJ, Sylow L, Richter EA. Current understanding of increased insulin sensitivity after exercise – emerging candidates. *Acta Physiol* 2011, 202, 323-335.
- Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, Kierer A, Muller S, Oest M, Meyer T, Backens M, Schneider-Axmann T, Thornton AE, Honer WG, Falkai P. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010, 67, 133–143.
- Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Garcia-Gimenez JL. Physical exercise and epigenetic modulation: elucidating intricate mechanisms. *Sports Med.* 2014, 44, 429–36.
- Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J. Exp. Biol.* 2011, 214, 337–346.
- Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015, 25(Suppl) 3, 1-72.
- Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. *FASEB J* 2003, 17, 884–886.
- Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003, 285, E433-E437.