

## Activité physique et inflammation

Professeur André-Xavier BIGARD,

Institut Pasteur de Lille, Centre d'Infection et d'Immunité de Lille, CNRS UMR8204,  
Equipe Bactéries Lactiques et Immunité des Muqueuses (BLIM)

Depuis les travaux princeps de l'équipe de Spiegelman (Hotamisligil et al., 1992) nous avons accumulé les preuves expérimentales démontrant l'implication de l'inflammation de bas-grade (augmentation modeste de cytokines pro-inflammatoires circulantes) sur le développement, la progression, et le pronostic de nombreuses pathologies chroniques comme le diabète de type-2 et les pathologies cardiovasculaires. Par ailleurs, nous disposons maintenant de nombreuses études interventionnelles ou de suivi, démontrant l'efficacité de modifications comportementales comme la réduction des apports alimentaires ou la pratique régulière de l'activité physique sur la baisse de marqueurs biologiques de l'inflammation ; ces observations ont conduit à s'intéresser aux mécanismes à l'origine des effets anti-inflammatoires de l'exercice (Petersen et Pedersen, 2005). Les effets anti-inflammatoires de la pratique régulière d'une activité physique reposent sur plusieurs mécanismes liés d'une part à l'environnement anti-inflammatoire temporaire des suites immédiates de chaque exercice pratiqué, et d'autre part aux effets de la pratique régulière de l'AP sur le tissu adipeux viscéral.

**L'exercice unique** est à l'origine de la production de nombreuses substances peptidiques et cytokiniques par le tissu musculaire lui-même. Ces substances sont englobées dans le concept général de myokines (Pedersen, 2011), constituant le sécrétome musculaire, riche de plusieurs centaines de peptides agissant selon plusieurs modalités, autocrine, paracrine ou endocrine. Ces myokines ont différentes fonctions, elles sont impliquées dans le contrôle de la masse musculaire, dans la mobilisation et l'oxydation des acides gras, l'angiogenèse, les fonctions endothéliales, etc. (Pedersen, 2017). L'interleukine-6 (IL-6) est sans conteste la myokine la plus facilement détectable et celle qui répond de la manière la plus reproductible à l'exercice ; cette cytokine joue un rôle particulier dans le cadre de l'inflammation. Elle 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, et ce indépendamment de la production de TNF- $\alpha$  ou d'IL-1 $\beta$ , et de tout foyer lésionnel local (Helge et coll., 2003). Ainsi, plus l'exercice est prolongé, plus les réserves énergétiques du muscle sont diminuées, plus importante sera la 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 des effets anti-inflammatoires qui ont été parfaitement bien démontrés chez l'Homme au cours d'expérimentations au cours desquelles les auteurs démontrent que la production de TNF- $\alpha$  (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 (Starkie et coll., 2003). Il apparaît ainsi que si l'exercice a des propriétés anti-inflammatoires, c'est parce qu'il induit une production d'IL-6. De plus, l'IL-6 a d'autres effets, en induisant l'augmentation de production d'autres cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL-10 ou l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 $\beta$  (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- $\alpha$ ) et augmente l'expression de cytokines anti-inflammatoires (comme IL-10 ou IL-1ra).

De plus, au cours de l'exercice physique, les réponses de différentes hormones, dont le cortisol et les catécholamines contribuent à expliquer les effets anti-inflammatoires de l'exercice (Steensberg et coll., 2003). Chez l'homme, 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 démarginalisation 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.

Les effets anti-inflammatoires de l'exercice physique sont donc en partie liés à la production d'IL-6 par le muscle squelettique. Or l'IL-6 est connue comme étant le déterminant majeur de l'expression des protéines de la phase aigüe (protéine-C, fibrinogène, protéine C réactive, etc.). Cette réponse pro-inflammatoire systémique a été décrite dans le contexte de nombreuses pathologies chroniques ; elle est alors liée à la fixation de l'IL-6 sur son récepteur soluble non-membranaire (sIL-6R), puis sur une protéine de type gp130 présente sur la surface membranaire de très nombreuses cellules (cellules endothéliales, leucocytes, etc.) (*signalisation trans*) (Calabrese et Rose-John, 2014). Par contre, les effets anti-inflammatoires de l'IL-6 seraient dépendants de la liaison de l'interleukine sur des récepteurs strictement membranaires, liés à gp130, mais présents uniquement sur quelques éléments cellulaires spécifiques (*signalisation classique, membranaire*).

**La répétition d'exercices physiques** va se manifester par une cumulation des réponses anti-inflammatoires aiguës et fugaces décrites ci-dessus à l'issue de chaque exercice unique, mais aussi par des réponses spécifiques du tissu adipeux. La mobilisation et l'oxydation des acides gras sont favorisées par la répétition d'exercices physiques, ce qui va 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 (Dekker et coll., 2007). 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).

De plus, l'AP régulière semble favoriser la transition phénotypique des macrophages résidant dans le tissu adipeux viscéral du type M1 (profil pro-inflammatoire) vers le type M2 (profil anti-inflammatoire) (Gleeson et coll., 2011). Ces résultats obtenus sur modèle rongeur doivent cependant être confirmés chez l'Homme (Kawanishi et coll., 2010).

**En 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 le « simple rééquilibrage de la balance énergétique ». L'exemple des effets anti-inflammatoires de l'exercice illustre bien les effets biologiques complexes de l'exercice qui contribuent à expliquer ses effets sur la santé ; ces effets sont en effet liés d'une part à la production aiguë et modérée d'IL-6 et d'IL-10 et d'IL-1ra 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 (et peut être par une transition du phénotype des macrophages infiltrant le tissu adipeux).

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.

Calabrese LH, Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10:720-727.

Dekker MJ, Lee S, Hudson R, Kilpatrick K, Graham TE, Ross R, Robinson LE. An exercise intervention without weight loss decreases circulating interleukin-6 in lean and obese men with and without type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007 ; 56 : 332-338.

Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology* 2011 ; 11 : 607-615.

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- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993 ; 259 : 87-91.

Kawanishi, N., Yano, H., Yokogawa, Y. & Suzuki, K. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high fat diet-induced obese mice. *Exerc. Immunol. Rev.* 16, 105-118 (2010).

Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J. Exp. Biol.* 2011 ; 214 : 337-346.

Pedersen BK. Anti-inflammatory effect of exercise : role in diabetes and cardiovascular diseases. *Eur J Clin Invest* 2017 ; 47 : 600-611.

Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J. Appl. Physiol.* 2005 ; 98 : 1154-1162.

Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- $\alpha$  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.