

L'APS AU COEUR DE LA SANTE?		
APS AT THE HEART OF HEALTH?		
Georges CAZORLA <i>Association pour la Recherche et l'Évaluation en Activité Physique et en Sport</i> <i>cazorlageorges@gmail.com</i>		
تاريخ النشر: 2025/--/--	تاريخ القبول: --2025/--	تاريخ الإرسال: 2025/--/--

Résumé.

Les bénéfices de la pratique régulière de l'activité physique sur la santé ou, à l'opposé les effets délétères de la sédentarité et de l'inactivité physique sont actuellement, de mieux en mieux connus et documentés. Quel que soit l'âge, la pratique régulière d'une activité physique peut non seulement contribuer au bien-être, à la qualité de vie, mais présente aussi des effets ubiquitaires très importants récemment découverts et expliqués sur nos fonctions physiologiques, biologiques et cognitives.

Malheureusement, l'augmentation constante de la sédentarité et de l'inactivité physique constatée depuis plusieurs décennies, inverse ces bénéfices et est significativement corrélée au surpoids et à l'obésité ainsi qu'à tous les risques sur la santé qu'ils induisent.

Les fonctions cardiorespiratoires dont la consommation maximale d'oxygène (VO₂max) est le principal témoin, les amplitudes articulaires, l'endurance musculaire et la composition corporelle traduite par l'indice de masse corporelle (IMC) sont largement reconnues comme facteurs majeurs de la condition physique liée à la santé.

A l'opposé, conséquences de l'inactivité physique voire de la sédentarité choisies ou imposées comme mode de vie, d'importantes maladies devenues chroniques sont devenues de véritables fléaux de santé publique.

Dans ce texte, après avoir présenté les effets bénéfiques divers de pratiques régulières d'activités physiques, nous nous proposons de tenter d'en comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents que nous permettent les récentes découvertes des nombreuses myokines dans le sécrétome des muscles actifs.

Mots clés : Activité physique et sportives (APS), Condition Physique, Bien-être, Santé, Effets des Myokines.

Summary.

The benefits of regular physical activity on health, or conversely, the harmful effects of sedentariness and physical inactivity, are currently becoming increasingly well-known and documented. Regardless of age, regular physical activity can not only contribute to well-being and quality of life, but also presents very significant and recently discovered and explained ubiquitous effects on our physiological, biological, and cognitive functions.

Unfortunately, the constant increase in sedentary behaviour and physical inactivity observed over the past few decades reverses these benefits and is significantly correlated with overweight and obesity, as well as all the health risks they induce.

Cardiorespiratory functions, with maximum oxygen consumption ($\text{VO}_{2\text{max}}$) as the main indicator, joint amplitudes, muscular endurance, and body composition represented by the body mass index (BMI) are widely recognised as major factors of health-related physical fitness.

On the contrary, the consequences of physical inactivity or even of chosen or imposed sedentary lifestyles have led to significant diseases that have become chronic and are now true public health scourges.

In this text, after presenting the various beneficial effects of regular physical activity practices, we propose to attempt to understand the underlying biological mechanisms made possible by the recent discoveries of numerous myokines in the secretome of active muscles.

Keywords: Physical and Sports Activities (PSA), Physical Condition, Well-being, Health, Effects of Myokines.

Introduction.

Les preuves des effets bénéfiques de l'activité physique régulièrement pratiquée sur la santé tant mentale que physiologique voire même sur le développement structurel et biochimique du système nerveux central (figure 1) sont actuellement de mieux en mieux documentées. Nous savons notamment que chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune ou plus âgé, l'activité physique est non seulement un moyen d'agir contre le surpoids, l'obésité et les maladies chroniques associées mais aussi de lutter contre l'ennui et le désinvestissement social. Par ses rôles multiples sur le développement des systèmes neuro-moteur et psychomoteur et sur les régulations des systèmes hormonaux et énergétiques, elle permet de canaliser l'agressivité, de maîtriser l'attention, de développer des habilités cognitives et sociales, de s'adapter à des situations nouvelles et de gagner en estime de soi. Ces avantages existeraient quelle que soit la discipline pratiquée.

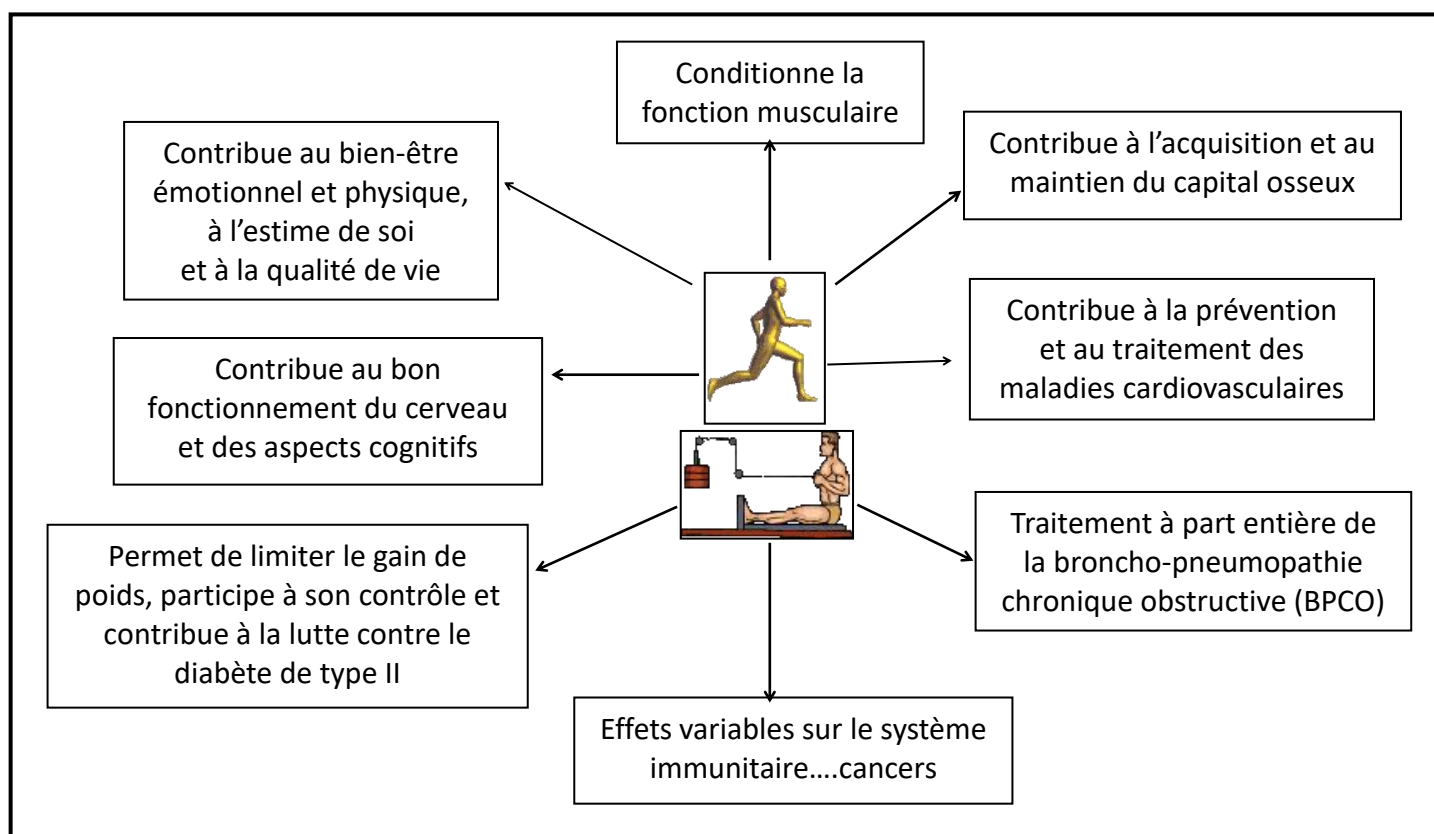


Figure 1 : Ubiquité des bienfaits de la pratique régulière de l'activité physique

Paradoxalement, dans le même temps, les statistiques montrent une progression constante du nombre de personnes présentant un surpoids, ou déjà obèses, constaté dans la plupart des pays du monde, dont le nôtre, résultats notamment d'un mode de vie de plus en plus sédentaire. Ce constat alarmant qui annonce les dégâts sanitaires des années futures est-il inéluctable ?

1) Quelques définitions préalables

Comme santé, activité physique, condition physique, capacités physiques ou motrices constitueront le maillage du présent exposé, leurs définitions s'avèrent incontournables.

La santé

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) la définit comme « un état complet de bien-être physique (*être bien dans son corps*), mental (*être bien dans sa tête*) et social (*être bien avec les autres*) qui ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ».

L'activité physique

Peut être définie comme : « tout mouvement du corps, produit par la contraction des muscles squelettiques entraînant une augmentation substantielle de la dépense d'énergie au-dessus de la dépense de repos » (Molnar et Livingstone, 2000). Malgré le consensus établi autour de cette définition, même en n'envisageant que les seuls aspects physiologiques de l'activité physique, il serait trop réducteur de s'en tenir là. Ce serait en effet limiter le rôle de l'activité physique à la seule sollicitation des effecteurs du mouvement et donc ignorer leur commande et leur régulation au cours de la vie. Ce serait aussi ignorer les multiples interférences que peut exercer l'activité physique sur le maintien et le développement de la santé du jeune et de l'adulte de tous âges.

L'exercice physique n'est qu'un des éléments de l'activité physique. Il peut être planifié, structuré, répété et s'exprime en terme de durée, d'intensité, du nombre de répétitions, de la durée et du type de récupération entre chaque répétitions..

La condition physique : Qu'est-ce que « être en bonne condition physique » ?

Deux approches sont possibles :

- *l'une plus subjective* : “ bien se sentir dans son corps et accomplir ses diverses activités quotidiennes avec plaisir”.

- l'autre plus objective s'appuyant sur des diagnostics et les résultats d'évaluations, qui peut être

- soit centrée sur l'approche médicale de la santé : augmenter ses capacités respiratoire et cardiovasculaire, réduire son éventuel embonpoint, réduire les facteurs de risque, prévenir les maladies cardio-vasculaires, augmenter ses capacités musculaires et l'amplitude de ses articulations,
- soit sur la performance motrice : améliorer sa santé et ses capacités motrices pour augmenter ses performances.

Le développement de la *condition physique* contribue à l'amélioration de la santé. Il peut aussi permettre d'améliorer la *performance motrice* (Figure 2).

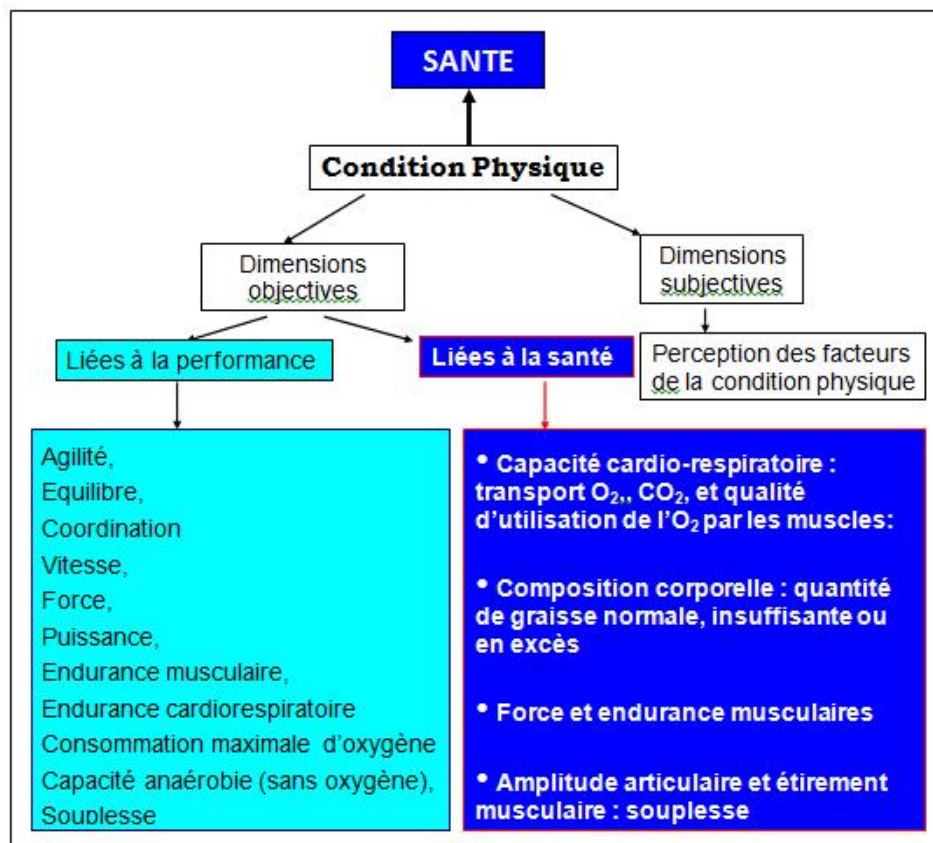


Figure 2 : Rapports entre la santé et l'activité physique.

Pour rendre compte de la condition physique liée à la santé, quatre dimensions majeures doivent être retenues : la capacité cardio-respiratoire, la composition corporelle, la force et l'endurance musculaire et la souplesse, alors que pour la performance, le sportif doit non seulement développer de façon optimale certaines des dimensions nécessitées par son sport mais aussi... être en bonne santé.

Les capacités physiques ou capacités motrices

Les capacités motrices relèvent habituellement d'un ensemble d'aptitudes liées aux aspects génétiques plus ou moins développées par l'environnement, plus particulièrement par les activités physiques habituellement pratiquées, et par le niveau d'entraînement.

- Les unes sont plus associées aux bons rapports entre le système nerveux qui commande et contrôle, et les muscles qui exécutent et qui modifient leur activité. Ces capacités, aussi définies comme « neuro-motrices » sont l'agilité, l'équilibre, la coordination, le temps de réaction et la précision de la réponse musculaire.
- Les autres sont plus associées aux facteurs musculaires et mécaniques (*notion de biomécaniques...*) qui exécutent avec plus ou moins d'efficacité les mouvements et les gestes souhaités : vitesse, force, puissance, amplitude des articulations...

2) Bénéfices d'une pratique régulière de l'activité physique

La pratique régulière d'activités physiques agit positivement aussi bien sur le ressenti subjectif d'une forme de bien-être, bien se sentir dans son corps...que sur le renforcement objectif de la fonction musculaire, du capital osseux, du système musculo-squelettique, sur le contrôle du poids sur l'amélioration des capacités cardiorespiratoires mais aussi, plus récemment exploré, sur le renforcement du système immunitaire ainsi que sur le développement des fonctions cérébrales et des capacités cognitives !

Effets sur le bien-être. Le bien-être est avant tout un ressenti individuel complexe, difficile à cerner et à définir car certainement multifactoriel (figure 3), susceptible de maintes modifications en fonction des états psychologiques traversés. Il est fortement probable que cet état de bien-être interne résulte de facteurs hormonaux neuro-hormonaux sécrétés par le cerveau pendant ou à l'issue de l'activité physique surtout de longue durée et souvent répétées.

Cet effet bénéfique rencontre un large consensus lorsqu'il s'agit d'adolescents en pleine période de bouleversement pubertaire corporel et psychique. Les répercussions positives se situent en particulier au niveau du stress, de l'image de soi, du fonctionnement social, sur l'estime de soi encore importants chez les adolescents qui souffrent d'une faible estime d'eux-mêmes.

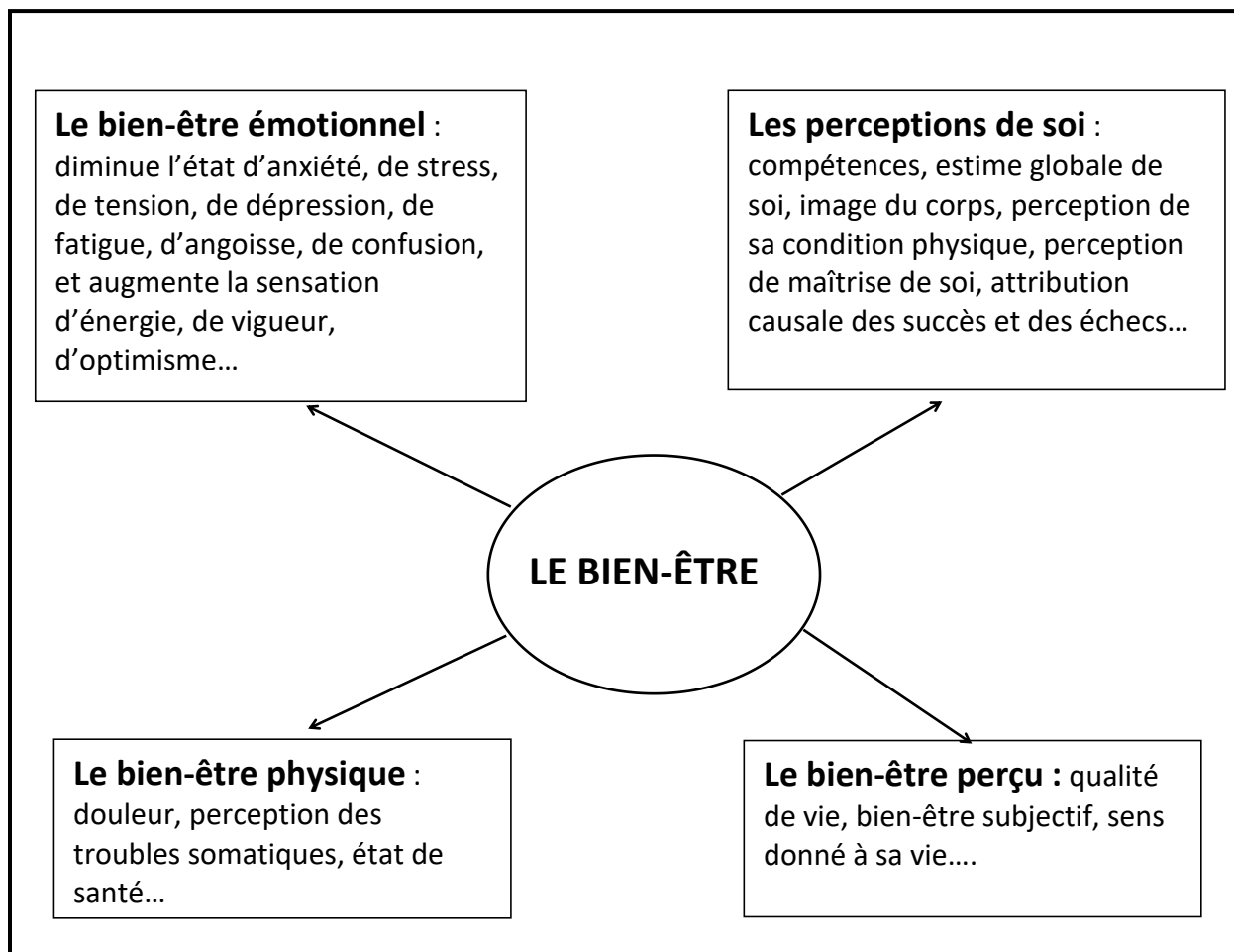


Figure 3 : Le « bien-être » correspond à un état psychologique modulable qui résulte notamment des quatre dimensions en constantes interactions ici présentées. D'après : Rapport INSERM Activité physique. Contexte et effets sur la santé. Les éditions Inserm, 40-41. 2008

Sur les différentes fonctions physiologiques

Les effets bénéfiques de l'activité physique sur les principales fonctions physiologiques tout le long de la vie : croissance, développement, âge adulte jeune et vieillissant... sont synthétisés sous forme d'encadrés (1, 2, 3, 4, 5). Pour une meilleure compréhension et analyse plus approfondie lire notamment : l'Expertise Collective INSEM 2008 : Activité Physique. Contextes et Effets

Sur les fonctions cérébrales et les capacités cognitives.



↑ **BDNF**, (*brain derived neurotrophic factor*) + ↑ **NGF** (*nerve growth factor*)

⇒ ↑ plasticité synaptique (↑ synaptogénèse) + ↑ neurogénèse

↑ **IGF-1** (*Insuline growth factor 1*) ⇒ ↑ angiogénèse ⇒ ↑ O₂, ↑ glucose, ⇒

↑ capacité cognitive, ↑ mémoire. ↑ BDNF + ↘ seuil d'induction de la **LTP**

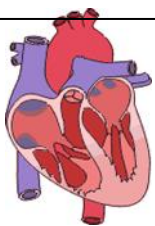
(*long term potentiation*) ⇒ ↑ capacité d'apprentissage, ↑ commande neuro-motrice.

Encadré 1 : synthèse des effets bénéfiques de l'activité physique sur les fonctions cérébrales.

↑ : augmente, élève ; ⇒ : induit, entraîne ; ↘ : abaisse, diminue.

Dans le cerveau et le système nerveux, l'activité physique régulièrement pratiquée induit une élévation de la sécrétion de certaines substances : les neurotrophines (BDNF et NGF notamment) à l'origine de l'augmentation du nombre de neurones (neurogénèse) et de la prolifération et de la qualité de leurs liaisons synaptiques (synaptogénèse) ainsi qu'une genèse de nouveaux capillaires sanguins (angiogénèse) permettant une meilleure irrigation du cerveau donc une meilleure oxygénation et un meilleur transport du glucose. L'ensemble de ces paramètres a pour effet une amélioration : des capacités cognitives, de la mémoire, de la capacité d'apprentissage et des commandes neuro-motrices. La stimulation de la neurogénèse dans l'hippocampe sous l'effet du BDNF en réponse à l'activité physique augmente aussi la tolérance au stress et facilite la mémorisation à long terme.

Au niveau cardiovasculaire

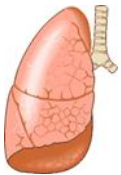


Amélioration de la fonction endothéliale et de la régulation rhéologique, ↑ **NO** (*monoxyde d'azote*) ⇒ vasodilatation, amélioration des troubles hémorhéologiques et l'hypercoagulabilité, ↘ hypertension, ↘ du diabète, ↘ de la dyslipidémie, ↘ de l'hypercholestérolémie, ↑ perfusion myocardique, ↑ débit cardiaque

Encadré 2 : synthèse des effets bénéfiques de l'activité physique sur les fonctions cardiovasculaire et métaboliques. ↑ : augmente, élève ; ⇒ : induit, entraîne ; ↘ : abaisse, diminue.

Les effets de l'activité physique régulièrement pratiquée sur le système cardiovasculaires mais aussi sur le syndrome métabolique sont aussi multiples et bien documentés : amélioration de la qualité de la circulation sanguine, meilleure perfusion du myocarde, augmentation du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque, baisse de la fréquence cardiaque, amélioration du rendement cardiaque, augmentation du transport du dioxygène et de dioxyde carbonique, baisse de l'hypertension, du diabète de type II, des lipides sanguins et du « mauvais » cholestérol troubles qui se rencontrent de plus en plus chez le sédentaire présentant un surpoids ou déjà obèse.

Sur la fonction ventilatoire



↑ Puissance des muscles respiratoires, ↑ nombre d'alvéoles fonctionnelles
↑ rapport ventilation/perfusion, amélioration de la broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO), de l'asthme.

Encadré 3 : synthèse des effets bénéfiques de l'activité physique sur les fonctions ventilatoires. ↑ : augmente, élève ; ⇒ : induit, entraîne ; ↘ : abaisse, diminue.

Au niveau de l'appareil ventilatoire les effets de l'activité physique régulièrement pratiquée : permettent d'améliorer la puissance, l'endurance et l'élasticité des muscles ventilatoires, d'augmenter le nombre d'alvéoles fonctionnelles et le rapport ventilation/perfusion. Dans certaines conditions, ils permettent aussi d'améliorer ou/et de mieux supporter les gênes respiratoires liées à certaines maladies rencontrées de plus en plus fréquemment chez l'enfant et l'adolescent (BPCO, asthme...) soumis à de fortes pollutions de l'air respiré.

Sur le Capital osseux



Effet ostéogénique (dépend de la qualité des contraintes mécaniques). Effet très important en période pré, pubertaire et post pubertaire : activités physiques multiformes + musculation. ↑ de la DMO, ↑ CMO, lutte contre l'ostéoporose

Encadré 4 : synthèse des effets bénéfiques de l'activité physique sur le squelette
↑ : augmente, élève

Les effets de l'activité physique régulièrement pratiquée sur le squelette, à la condition d'exercer des contraintes musculaires multiformes et d'intensités relativement élevées sur les segments osseux où s'insèrent les muscles sollicités, contribuent à mieux fixer le calcium et le phosphore, ce qui augmente la résistance osseuse (Courteix et al Rapport collectif INSERM 2008, Ducher et al.2009).

Sur le muscle et la fonction musculaire.



↑ **Production de myokines**, Effets multiples (voir plus loin...)
↑ **IGF-1** : hypertrophie : ↑ Force, puissance et endurance musculaire,
↑ coordination neuro-motrice, ↑ pouvoir oxydatif, ↑ des réserves en substrats (phosphorylcréatine : PCr, glycogène, acides gras libres : AGL), amélioration de la qualité de leur utilisation (↑ [enzymes]),

Encadré 5 : synthèse des effets bénéfiques de l'activité physique sur le muscle et la fonction musculaire. ↑ : augmente, élève ;

Au niveau des muscles sollicités, les effets de l'activité physique régulièrement pratiquée avec alternance des intensités et des complexités : permettent d'améliorer la commande neuro-motrice et les coordinations intra et inter musculaires ; d'augmenter la force, la puissance et l'endurance musculaire ; d'améliorer les métabolismes musculaires en fonction des caractéristiques des exercices réalisés.

Sur la composition corporelle et les réserves en graisse



↑ Dépense d'énergie + amélioration diététique + facteurs environnementaux favorables ⇒ ↓ de la concentration en leptine, ↓ de la taille des adipocytes, ↑ pouvoir oxydatif musculaire ⇒ amélioration de l'utilisation des lipides, ↑ de la masse maigre. Amélioration des comportements psychologiques : meilleure estime de soi, maîtrise de l'anxiété, voire de la dépression...

Encadré 6 : synthèse des effets bénéfiques de l'activité physique régulièrement pratiquée sur la composition corporelle et sur le contrôle du poids ↑ : augmente, élève ; ⇒ : induit, entraîne ; ↓ : abaisse, diminue.

Associée à une nutrition adaptée, l'activité physique régulière permet d'augmenter la dépense d'énergie, de mieux utiliser les graisses, d'augmenter la masse musculaire (musculature recommandée) donc le métabolisme de base. L'utilisateur d'une plus grande quantité d'énergie, même au repos, contribue à une perte de poids et à l'amélioration de l'estime de soi...

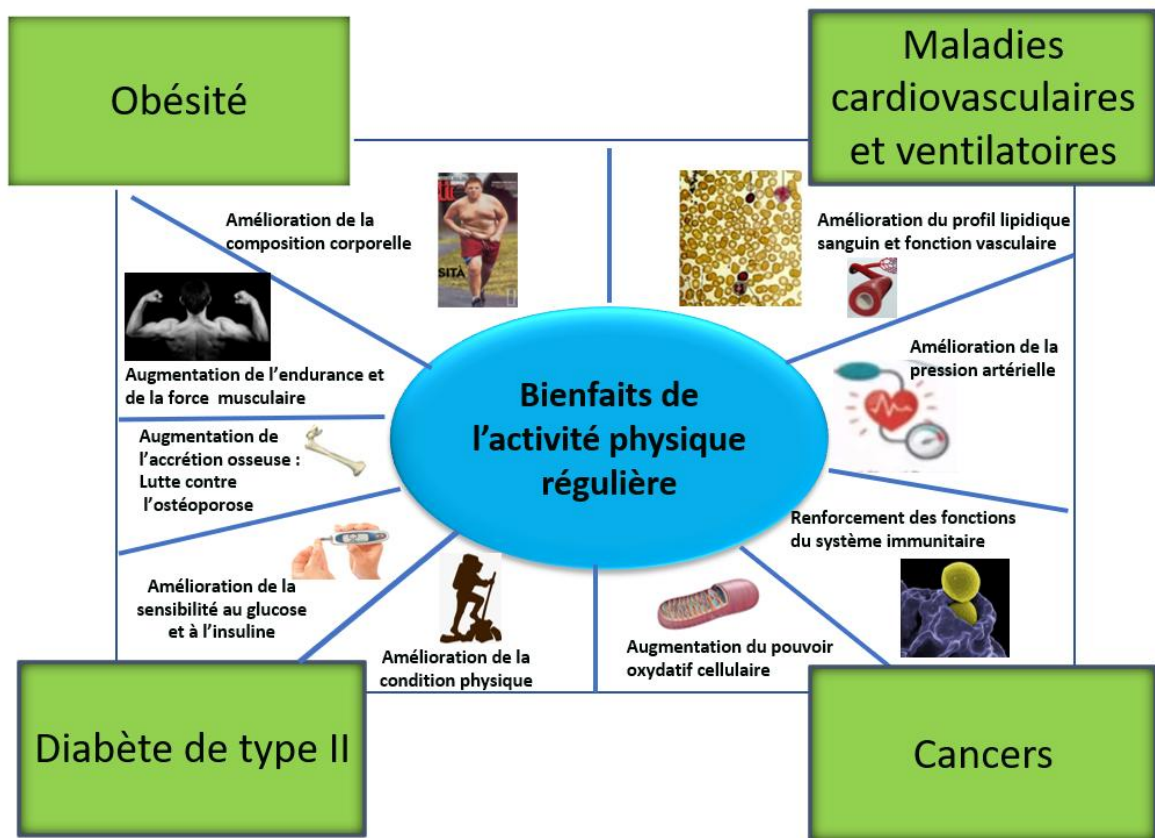


Figure 4 : Synthèse des principaux bienfaits de l'activité physique régulièrement pratiquée sur la santé

3) Comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents

Ce bref tour d'horizon sur les effets ubiquitaires de l'activité physique a longtemps montré l'évidence d'une relation de cause à effet mais sans en donner les explications. Affirmer ce qui paraît être aujourd'hui des évidences ne suffit pas, il faut en comprendre les mécanismes biologiques sous-jacents. Autrement dit, comment expliquer les effets, ou mieux, les liens, entre l'activité physique et le développement des fonctions physiologiques précédemment exposées ? Le voile s'est de mieux en mieux levé surtout au cours de ces vingt dernières années avec la découverte de substances solubles de signalisation cellulaire synthétisées par

les myocytes, (fibres constitutives des muscles), uniquement produites dans des cellules musculaires actives, agissant dans le muscle lui-même mais aussi transportés comme des hormones, via le système sanguin, vers tous les organes et toutes les cellules du corps pour y déployer leurs effets. Les scientifiques de Copenhague (B. K. Pedersen ; 2007) ont immédiatement donné à ce groupe de substances un nom de circonstance: **les myokines**, du terme Mys – muscle et Kinesis – mouvement. La clé entrant dans la serrure, ou plutôt les nombreuses clés menant aux effets bénéfiques de l'activité musculaire sur la santé furent ainsi trouvées. On distingue aujourd'hui plus de 500 myokines !!

Les myokines sont des cytokines sécrétées par les muscles lors de leurs contractions. Des récepteurs à myokines sont présents un peu partout dans le corps, sur les cellules musculaires, adipeuses, hépatiques, pancréatiques, osseuses, cardiaques, immunitaires, cérébrales... Leurs divers emplacements expliquent que les myokines sont impliquées dans de multiples fonctions physiologiques, biologiques, cognitives, mentales... résultant de la pratique de l'activité physique et du sport. Plus précisément, elles participent à la création d'autres cellules comme les neurones, d'organelles comme notamment les mitochondries, à la régénération d'autres tissus comme le tissu musculaire... Elles sont impliquées dans la transformation métabolique lors d'exercices physiques et de façon plus large dans différentes fonctions liées non seulement à la santé mais aussi à la performance motrice.

A la façon des glandes endocrines, les myokines qui agissent à distance de leurs cellules sécrétrices, les myocytes, et qui doivent passer par la circulation sanguine pour atteindre leur cible sont dites **endocrines**. Celles qui agissent sur les cellules proches de la cellule sécrétrice sont dites **paracrines**. Parfois, certaines cellules musculaires qui reçoivent un signal à travers leurs propres récepteurs membranaires par une myokine qu'elles ont elles-mêmes sécrétée, sont dite **autocrines**. Jusqu'à présent, l'analyse du sécrétome issu des contractions des muscles animaux et humains a révélé entre 500 et 600 myokines. Notre connaissance des myokines identifiées actuellement se concentre surtout sur un nombre réduit d'entre elles dont on connaît de mieux en mieux leurs origines, les fibres musculaires productrices : fibres de type I ou II, ainsi que leurs activités et fonctions biologiques.

Pour les autres moins bien connues ou pas du tout connues actuellement encore, la recherche se poursuit !

Ainsi peuvent être expliquées aujourd'hui les liaisons directes entre l'activité musculaire et les différentes améliorations obtenues par l'activité physique et par le sport régulièrement pratiqués.

Les myokines.

Comme les muscles striés squelettiques représentent 36 à 42% du poids corporel, il est aisé de penser que cette nouvelle fonction endocrinienne musculaire récemment découverte (Pedersen et al. 2007 ; Pedersen et al. 2010) joue et, à mesure du développement des recherches concernant les myokines de leur sécrétome, jouera probablement un rôle important de mieux connu et compris lors de l'activité musculaire.

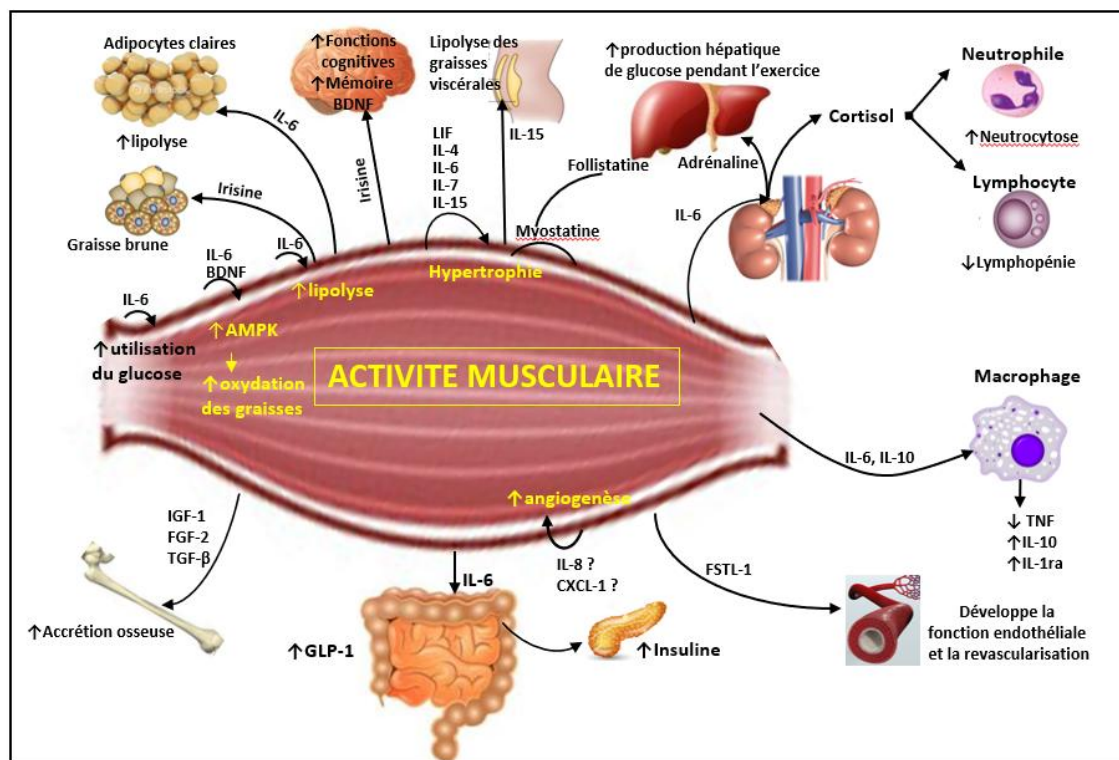


Figure 5 : Différentes myokines secrétées par le muscle au cours de ses activités contractiles et leurs cibles spécifiques dans l'organisme. Ainsi sont expliquées les relations entre l'activité physique et l'amélioration du fonctionnement des tissus et des fonctions physiologiques auxquelles ils sont associés. IL (4 à 15) : Interleukin ; LIF : Leukemia inhibitory factor ; AMPK : Adenosine monophosphate protein kinase ; BDNF : Brain derived neurotrophic factor. CXCL-1 : Chimokine-ligand-1 ; GLP-1 : Glucagon-like peptide-1 ; FSTL-1 : Follistatine-like-1; TNF : Tumor necrosis factor; IL-Ra : interleukin-1 receptor antagonist ; IGF-1 : Insulin-like growth factor-1; FGF-2 : Fibroblast growth factor-2; TGF-β : Transforming growth-beta.

Outre leurs façon autocrines, paracrines et/ou endocriniens de s'exprimer, leurs effets systémiques se produisent à de très faibles concentrations, de l'ordre pico molaire. Comme les cytokines, les myokines agissent sur leurs cellules cibles en se fixant sur des récepteurs spécifiques de haute affinité. La liaison d'une myokine à son récepteur induit un ensemble de signaux d'activation, de prolifération, de différenciation voire de mort cellulaire. L'emplacement de ces récepteurs reflète le fait que les myokines ont de multiples fonctions. Tout d'abord, elles sont impliquées dans les changements métaboliques associés à l'exercice, ainsi que dans les changements métaboliques après l'adaptation à l'entraînement. Elles participent également à la régénération et à la réparation des tissus, au maintien d'un fonctionnement sain du corps, à l'immunomodulation et la signalisation, à l'expression et la différenciation cellulaires ainsi que dans les fonctions cérébrales liées à la neuroplasticité, la mémoire, le sommeil et l'humeur...(figure 5)

Quels types d'activités musculaires ?

Différents types de fibres musculaires

- fibres musculaires à contraction lente ou fibres oxydatives (ST), fibres à contraction rapide ou fibres glycolytiques (FTb), fibres intermédiaires, oxydatives et glycolytiques (FTa) - libèrent différents groupes de myokines lors de leurs contractions. Comme chacun de nos muscles est constitué de différentes unités motrices regroupant respectivement elles-mêmes qu'un de ces trois types de fibres, cela implique une modulation des tensions ou « charges » imposées à un muscles donné (figure 6) pour obtenir la production des myokines qui leur correspondent.

Ainsi, pour obtenir la production la plus complète possible des myokines connues à ce jour, les charges légères et très souvent répétées, ou les activités peu intenses et de longue durée et les charges moyennes correspondant à 50 à 80 % d'1RM ou à 80 à 90% de VO₂max et les charges maximales correspondant à 1RM ou à VO₂max ou supra maximales correspondant ou au-dessus de VO₂max, devront alterner entre elles dans la même activité musculaire. De même au niveau des durées, les activités de longue durée réalisées à faible intensité, définies comme endurance aérobie, les activités de moindre durée réalisées au maximum de la puissance aérobie (VO₂max), et celles de durée très brève mais à intensité « explosive » devront alterner pour que les muscles puissent libérer la totalité de leurs myokines. Au niveau de l'entraînement, le travail aérobie et la musculation contre des

charges de poids différents (figure 6) sont aussi très favorables. Autrement envisagée, les activités physiques incluant les modulations de tous ces types de durées et d'intensités comme par exemple les sports collectifs ou autres ont le plus de chances de libérer la totalité de leurs myokines.

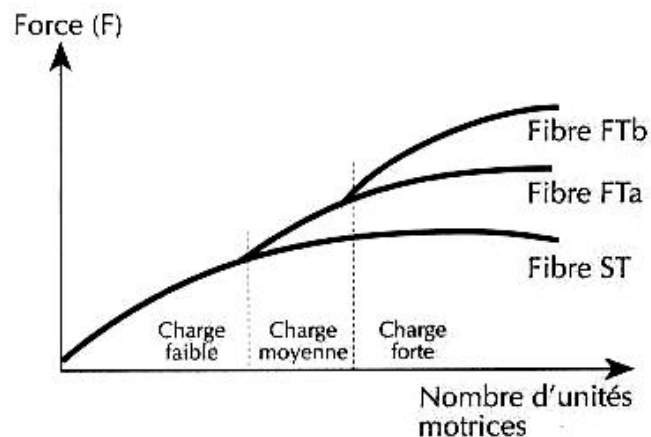


Figure 6 : Recrutement des différents types de fibres (unités motrices auxquelles elles appartiennent) en fonction de l'importance de la charge à développer. Exemples 1) de charge faible : 30 à 40% d'1RM ou course à allure modérée (course de marathon) ; de charge moyenne : 50 à 80% d'1RM ou course à vitesse aérobie maximale ; 3) charge forte : maximale : 1RM ou démarrage et course à accélération brutale, changement de direction à pleine vitesse, sauts... 1RM : 1 seule répétition de la charge maximale susceptible d'être soulevée.

Quelles sont les myokines les mieux connues et comment agissent-elles ?

La myostatine anciennement connue sous le nom de , Growth differentiation factor 8 (GDF 8) est un facteur de croissance qui limite la croissance des tissus musculaires . Son gène est le MSTN situé sur le chromosome 2 humain.

Comment les myokines les plus connues répondent-elles aux modulations durée-intensité de l'activité musculaire ?

1) Intervention en mode autocrine/paracrine.

En se référant à la figure 5, on peut remarquer que certaines myokines qui semblent identiques exercent leurs effets différemment. C'est notamment le cas de **l'interleukines 6 (IL-6)** (Pedersen et Febbraio, 2008). Lors des exercices de faibles intensité et de longue durée

résultant d'un entraînement aérobie, l'effet de l'IL-6 auquel s'ajoute celui du **BDNF** (Brain derived neurotrophic factor) produit aussi par le muscle dans les conditions physiologiques et pathologiques (Chevrel et al., 2006) interviennent de façon paracrine et autocrine dans le muscle lui-même pour activer le métabolisme des graisses intramusculaires par β oxydation des triglycérides et des acides gras libres médié en cela par l'AMPK (Adénosine monophosphate protéine kinase). Dans ce cas, c'est l'énergie dégagée par le catabolisme des graisses qui permet le turn-over de l'ATP. À des intensités plus élevées, cette même IL-6 favorise la pénétration et l'utilisation du glucose dans et par le muscle. Il est possible de penser que cette action soit synergique de celle des GLUT4 et de l'insuline. Une plus forte utilisation du glucose par les muscles s'avère aussi favorable pour, en amont, équilibrer la glycémie et donc anticiper les problèmes de l'installation progressive du diabète de type 2. Toujours de façon autocrine et paracrine, l'IL-6 contribue à l'hypertrophie musculaire. Ses concentrations augmentent de façon exponentielle à mesure qu'augmentent la durée, l'intensité et les masses musculaires engagées dans l'exercice. La résistance contre des charges c'est-à-dire la musculation est donc la troisième façon d'exprimer cette même myokine. Ses concentrations peuvent être augmentées de 100 fois lors d'entraînement de musculation intensive. S'ajoutant à celui de la **follostatine**, son effet d'augmentation de la masse musculaire est autant obtenu par hypertrophie que par hyperplasie c'est-à-dire par prolifération des cellules souches musculaires. Cet effet est cependant freiné et contrôlé par celui d'une autre myokine, la **Myostatine**. Première myokine étudiée (McPherron et coll., 1997), montre comme action la limite la croissance des tissus musculaires les concentrations Myostatine Un déficit naturel (ou provoqué !) de ou le blocage de son effet au niveau de ses récepteurs intra musculaires, entraîne une forte prise de masse musculaire recherchée par certains sportifs, voire par certains éleveurs de bovins destinés à la consommation !

Par ce même processus, l'IL-6 peut aussi intervenir dans la régénération d'un muscle lésé.

Enfin, lors de contractions musculaires répétées contre des charges importantes ou, comme résultant d'un entraînement aérobie au long cours comme celui du marathonien, une angiogenèse musculaire (recrutement et formation de nombreux capillaires musculaires) est observée. Son rôle est de permettre d'apporter plus de nutriments et d'oxygène aux mitochondries lors de l'activité musculaire. Il est aussi très probable que l'angiogenèse musculaire soit sous l'effet de myokines paracrines dont l'origine et le mécanisme restent à découvrir.

2) *Intervention en mode endocrine.*

Déversée dans le flux sanguin pour impacter ses cibles à distance, l'IL-6, présente également des effets systémiques sur le tissu adipeux, le système immunitaire et indirectement sur le foie. Elle médie aussi la diapasonie entre les cellules L intestinales et les îlots pancréatiques. L'IL-6 intervient contre l'obésité et la résistance à l'insuline (Pedersen, et Febbraio, 2008).

Comme l'IL-6 intramusculaire, celle transportée par voie sanguine a une action sur les adipocytes des graisses claires qu'elle contribue à métaboliser directement en acides gras et en glycérol utilisés pour la néoglucogenèse hépatique et par la glycolyse musculaire. Associés aux effets d'une autre et importante myokine : **l'irisine** produite et sécrétée par les muscles squelettiques lors de contractions intenses, les effets des IL-6 favorisent aussi un phénotype semblable au tissu adipeux brun sur le tissu adipeux clair en augmentant la taille et le nombre de mitochondries favorisant ainsi la dépense énergétique aérobie via la thermogénèse. Ceci contribue à baisser le poids de graisse de l'organisme.

En réponse aux exercices musculaires intenses, l'IL-6 est aussi transportée par voie sanguine jusqu'à des récepteurs spécifiques équipant les glandes surrénales déclenchant la production respectivement d'adrénaline et de cortisol. Par voie sanguine, l'augmentation des concentrations en adrénaline entraîne la libération hépatique de glucose et celle du cortisol, ce dernier impacte alors les neutrophiles avec pour conséquence une élévation de la neutrocytose, ainsi que les lymphocytes abaissant la lymphopénie. Indirectement, via la surrénale et le cortisol l'IL-6 est donc impliquée au niveau du renforcement du système immunitaire.

Associée **à l'IL-10**, l'IL-6 l'est aussi mais cette fois directement par l'intermédiaire de leurs récepteurs respectifs situés dans les macrophages, entraînant une baisse des **TNF** (Tumor necrosis factor) et une augmentation des IL-10 et des **IL-1Ra** (interleukin-1 receptor antagonist) donc anti inflammatoire.

D'autres myokines incluent les facteurs ostéogéniques comme **l'IGF-1** (Insulin-like growth factor-1), le **FGF-2** (Fibroblast growth factor-2) et **TGF-β** (Transforming growth-beta) qui améliorent l'accrétion, la densité et la résistance osseuse.

La **FSTL-1** (Follistatine-like-1) myosine produite quelles que soient la durée et l'intensité de l'activité musculaire, développe la fonction endothéliale redonnant à la membrane interne des vaisseaux sanguins une grande souplesse et un bon lissage conférant une parfaite qualité à la membrane endothéliale du système vasculaire.

Ainsi, le milieu anti-inflammatoire créé par l'exercice serait régi en majeure partie par les myokines qui protègent les artères contre la progression de l'athérosclérose et de la sténose et stabilisent les plaques d'athérome préexistantes.

L'interleukine-15 (IL-15) fortement exprimée dans le muscle squelettique en réponse à l'exercice est donc à part entière une myokine ([Pedersen, 2011](#); [Tamura et al., 2011](#); [Brunelli et al., 2015](#)). Ses principaux effets sont des adaptations métaboliques telles une oxydation des acides gras du corps entier, en conséquence une protection contre l'obésité et la résistance à l'insuline induites par un régime riche en graisses, l'absorption du glucose, mais aussi la biogenèse mitochondriale et la myogenèse dans le muscle squelettique et le tissu adipeux. Chez l'homme, les concentrations basales d'IL-15 et de son récepteur alpha (IL-15R α) dans le sang ont été inversement associées à l'inactivité physique et à la masse grasse, en particulier la masse grasse du tronc. Soulignons un de ses effets important au niveau des graisses viscérales dont l'accumulation contrarie la circulation sanguine intra abdominale et thoracique et est susceptible d'entraîner non seulement des accidents cardiovasculaires, mais apparaissant aussi comme pro inflammatoire favorable au développement du cancer du côlon.

De plus, en réponse à une seule séance d'exercice de résistance, le complexe IL-15/IL-15R α a été lié à la synthèse des protéines myofibrillaires (hypertrophie).

Remarquons aussi que les niveaux d'IL-15 sont plus élevés dans l'interstitium musculaire et que l'IL-15 ce qui pourrait améliorer l'homéostasie du glucose musculaire et le métabolisme oxydatif de manière autocrine/paracrine.

L'irisine, ainsi nommée par Boström et al (2012) en référence à la déesse de la mythologie grecque Iris qui n'apportait que de bonnes nouvelles aux différents Dieux grecques... est une myokine dépendante de PGC-1 α , qui entraîne, comme nous l'avons précédemment écrit, le développement des graisses brunes et leur conversion en graisse claire ce qui améliore la thermogénèse et la perte de poids total en graisse.

Bien que le BDNF soit produit à la fois par le muscle et le cerveau, il n'a pas été trouvé de relation directe entre eux. Suite aux exercices musculaires, quelles qu'en soient leur intensité et leur durée, aucune élévation de la concentration sanguine de BDNF n'a pu être observée. Par contre une élévation de la concentration en irisine et la liaison avec son récepteur au niveau du cerveau, actuellement inconnu, enclenche dans l'hippocampe la synthèse du BDNF (Wrann et al. , 2013) mais aussi d'une autre neurotrophine comme le **NGF** (Nerve Growth Factor) et abaisse le seuil de potentiation de la **LPT** (Long term potentiation). Ces neurotrophines donnent naissance à de nouveaux neurones (ou neurogenèse), entretiennent la qualité fonctionnelle de ceux déjà présents et enrichissent leurs liaisons synaptiques (ou synaptogenèse). Par ailleurs, l'activité physique augmente les flux sanguins dans le cerveau apportant aux cellules nerveuses plus d'oxygène et de glucose mais aussi plus d'IGF-1 synthétisé au niveau du muscle actif ou/et transporté depuis le foie. Tous ces éléments permettent des adaptations structurelles permettant d'améliorer la mémoire, l'apprentissage, les fonctions cognitives et les fonctions exécutives. La figure 7 indique les différentes étapes induites par les effets de l'activité physique tant lors d'exercices aérobies que lors de la musculation chez l'homme et le rôle crucial joué par l'irisine. En cela il est souvent dit de l'irisine qu'elle «booste le cerveau »...à la condition d'être musculairement actif !

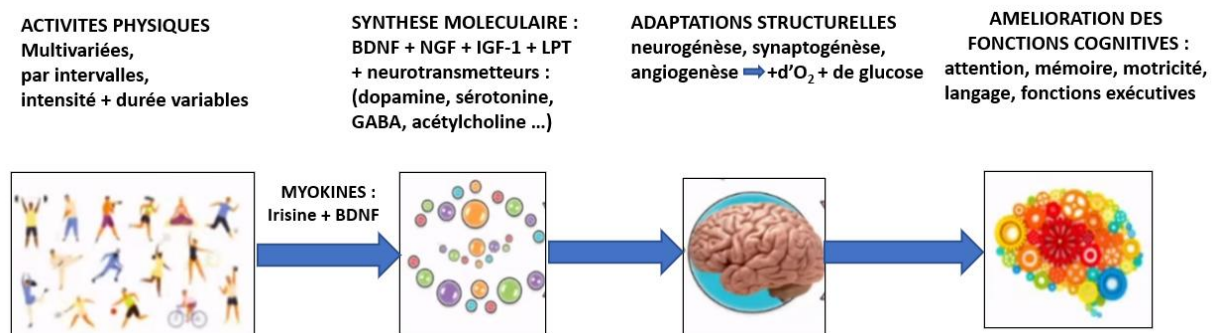


Figure 7 : Effets de l'activité physique sur le système nerveux central et les fonctions cognitives (D'après O. Dupuy Modifié. 2021).

BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor. NGF : Nerve Growth Factor. IGF-1 : Insulin-Like Growth Factor-1. LPT : Long Term Potentiation

Des études menées ces dernières années suggèrent l'existence d'autres facteurs dont certains ne sont pas encore identifiés, sécrétés par les cellules musculaires, qui peuvent

freiner la croissance des cellules cancéreuses et activer la fonction du pancréas. Ceci fera l'objet du prolongement futur du présent article.

Comme la synthèse des myokines dépend des contractions répétées des muscles squelettiques c'est-à-dire de l'activité physique, a contrario, l'inactivité physique conduit probablement à une réponse altérée des myokines, ce qui pourrait fournir un mécanisme potentiel pour associer un comportement sédentaire à de nombreuses maladies chroniques comme l'obésité, le diabète de type 2, l'hypertension artérielle....

De plus, l'exercice physique déclenche des modifications des histones et la synthèse des protéines qui, à terme, influencent positivement l'humeur et les capacités cognitives.

Ainsi, l'exercice régulier est aussi quelque peu associé à une meilleure qualité de sommeil, qui pourrait être médiée par le sécrétome musculaire et participe à la qualité de la vie et au bien-être ressenti.

Bibliographie

Boström, P. et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 481, 463–468. 2012

Catoire M. et al.: Identification of human exercise-induced myokines using secretum analysis. *Physiol Genomics*, 1;46(7):256-67, Apr 2014

Brandt C., B. K. Pedersen: The role of exercise-induced myokines in muscle homeostasis and the defense against chronic diseases. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2010, S..

Bouzakri : Angiogenin and Osteoprotegerin are type II muscle specific myokines protecting pancreatic beta-cells against proinflammatory cytokines. *Scientific Reports* 8:10072. 2018

Brunelli D. T. et al. Combined training reduces subclinical inflammation in obese middle-age men. *Med. Sci. Sports Exerc.* 47 2207–2215. 2015

Chevrel G., Hohlfeld R., Sendtner M. : The role of neurotrophins in muscle under physiological and pathological conditions. *Muscle Nerve* 33 462–476. 2006

Christa Broholm C. et al. : **LIF** is a contraction-induced myokine stimulating human myocyte proliferation. In: *Journal of Applied Physiology*.;111:251-259. 2011

Lee J. H., H. S. Jun: Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Frontiers in Physiology*. 10, , S. 42. 2019

McPherron, A.C., Lawler, A.M., et Lee, S. J. (1997). Régulation de la masse musculaire squelettique chez la souris par un nouveau membre de la superfamille TGF-bêta. *Nature* 387, 83-90. doi: 10.1038/387083a0

Pedersen B.K. et al. : Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* 103:1093-1098, 2007.

Pedersen, B. K., and Febbraio, M. A. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol. Rev.* 88, 1379–1406. 2008

Pedersen B. K.). Muscles and their myokines. *J. Exp. Biol.* 214(Pt 2) 337–346. 2011

Rutti S., et al., Chapter Thirteen - Exercise and Regulation of Adipokine and Myokine Production. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Volume 135, 2015, Pages 313-336.

Wolsk, E. et al : IL-6 selectively stimulates fat metabolism in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2010.

Tamura Y. et al. : (). Upregulation of circulating IL-15 by treadmill running in healthy individuals: is IL-15 an endocrine mediator of the beneficial effects of endurance exercise? *Endocrine J.* 58 211–215.w. 2011

Wrann et al. Exercise induced hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FND5 pathway. *Cell Metabolism*, 649-659. 2013.