

---

GRAND ANGLE

---

# ACTIVITÉ PHYSIQUE

## Pourquoi bouger ?

---

Dossier réalisé par  
**Françoise  
Dupuy Maury**

---

Maladies cardiovasculaires, diabète, obésité, ostéoporose, troubles cognitifs, cancers sont autant d'exemples de problèmes de santé que l'activité physique peut prévenir ou contribuer à traiter. D'où la multiplication des conseils pour bouger, faire du sport et limiter au maximum la sédentarité. Mais comment et pourquoi marcher à vive allure, jouer au ballon ou encore suivre un programme d'exercices adaptés pour retrouver la santé agissent sur l'organisme ? La réponse reste complexe car les effets sont multiples, souvent liés les uns aux autres et « multi-cibles ». Toutefois, une chose est sûre : le corps ne s'use que si on ne s'en sert pas !

**S**elon la définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), « on entend par activité physique tout mouvement produit par les muscles squelettiques<sup>1</sup>, responsable d'une augmentation de la dépense énergétique. » Son intensité est indiquée en MET (*metabolic equivalent of the task*), une unité de mesure qui correspond à une consommation d'oxygène de 3,5 ml par kilo de poids corporel par minute. Le sport est donc une activité physique, mais jardiner, prendre les escaliers, marcher pour aller chercher son pain, et même faire le ménage en sont aussi.

Or, « aujourd'hui, il est scientifiquement, et très solidement, prouvé que le manque d'activité physique régulière promeut la survenue de maladies chroniques non transmissibles, par exemple le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives, les rhumatismes, certains cancers », explique **Samuel Vergès**, chargé de recherche Inserm, responsable de l'équipe Hypoxie-Exercice du laboratoire Hypoxie et physiopathologies cardiovasculaires et respiratoires (HP2) à Grenoble\*. Et fait rarissime dans le domaine scientifique, les avis en la matière sont unanimes. Pour preuve, en juin dernier, l'OMS a lancé le *Plan d'action mondial*



⬇ Le Plan d'action mondial pour l'activité physique et la santé 2018-2030 (OMS)

dial pour l'activité physique et la santé 2018-2030, qui a justement pour sous-titre *Des personnes plus actives pour un monde plus sain*.

### L'exercice physique, un médicament pour le cœur

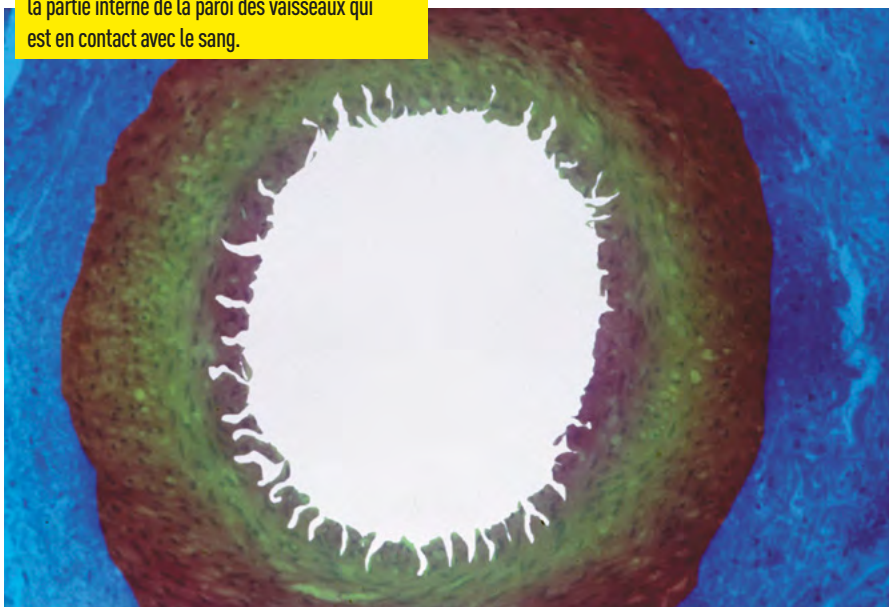
« En outre, quand la maladie est déclenchée, l'activité physique fait maintenant partie de la stratégie thérapeutique au

même titre que les médicaments », complète le chercheur grenoblois. Là encore, les études qui montrent des bénéfices plus ou moins importants sont nombreuses, comme en témoignait, dès 2008, l'expertise collective de l'Inserm *Activité physique. Contextes et effets sur la santé*. De fait, depuis mars 2017, dans le cadre de la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016, elle peut être prescrite par les médecins aux malades atteints d'une affection de longue durée. Cependant, comme le souligne **Olivier Biondi**, de l'université Paris Descartes, « déterminer le type d'exercice physique optimal n'est pas facile et des recherches fondamentales sont encore nécessaires, même si des mécanismes biologiques, qui permettent de prévenir ou de traiter diverses maladies, ont déjà été identifiés ».

« Concernant les maladies cardiovasculaires, les bénéfices de l'activité physique tant en prévention primaire, pour éviter la survenue des pathologies, que secondaire, c'est-à-dire une fois la maladie déclarée, sont avérés depuis longtemps, et de nombreux mécanismes sont connus », assure **Stéphane Doutreleau**, cardiologue du sport au CHU de Grenoble et membre de l'équipe de Samuel Vergès. Un constat confirmé par la revue très détaillée que vient de publier une équipe internationale de médecins et de chercheurs.

Selon ces travaux, l'une des multiples cibles de l'activité physique est l'endothélium vasculaire, c'est-à-dire la couche de cellules qui tapisse les vaisseaux sanguins, dont les dysfonctionnements entraînent la formation de plaques d'athérome. Ces plaques de graisse provoquent une sorte

⬇ L'activité physique a un effet sur la dilatation de l'artère, en particulier sur l'endothélium, la partie interne de la paroi des vaisseaux qui est en contact avec le sang.



\* Voir S&S n°7, Têtes chercheuses « HP2 : un labo qui ne manque pas d'air », p.14-17

<sup>1</sup> **Muscles squelettiques**. Muscles qui permettent les mouvements volontaires du corps

**Samuel Vergès, Stéphane Doutreleau** : unité 1042 Inserm/Université Grenoble Alpes

**Olivier Biondi** : unité Inserm 1124/Université Paris Descartes, Toxicologie, pharmacologie et signalisation cellulaire

www.who.int/dietphysicalactivity/pa/fr

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272722/9789241514187-eng.pdf

*Activité physique. Contextes et effets sur la santé*, Expertise collective Inserm, 2008

Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé, article 144. ; www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2016/1/26/AFSX1418355L/jo/article\_144

C. Fiuza-Luces et al. *Nat Rev Cardiol.*, 16 août 2018 ; doi : 10.1038/s41569-018-0065-1





©Inserm/Pratice Laton

⤴ Le laboratoire HP2 conduit des recherches dans le domaine de la performance sportive en s'appuyant sur un plateau technique d'évaluation à l'effort. Ici, une épreuve d'effort sur tapis roulant avec surveillance de la tension.

d'engrassage et une perte d'élasticité progressifs des artères, un phénomène appelé athérosclérose, qui peut déclencher une crise cardiaque ou infarctus du myocarde. Grâce à l'activité physique, le flux sanguin exerce un frottement accru sur l'endothélium vasculaire, qui synthétise plus d'oxyde

nitrique, une molécule gazeuse aux rôles multiples et très importants. Entre autres actions, l'oxyde nitrique favorise la dilatation des vaisseaux. Par ailleurs, il contribue à éviter que l'athérome « grossisse » suite à l'accumulation de différentes cellules.

**Ziad Mallat :** unité Inserm 970/Université Paris Descartes ; Université de Cambridge (Angleterre)

⤴ R. Erkens *et al.* *Antioxid Redox Signal.*, 1<sup>er</sup> juin 2017 ; doi : 10.1089/jars.2016.6904

⤴ N. Ouchi *et al.* *J Biol Chem.*, 21 novembre 2008 ; doi : 10.1074/jbc.M803440200

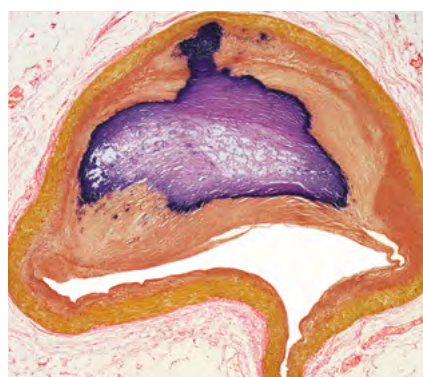
⤴ S. Raschke *et al.* *PLoS One*, 11 septembre 2013 ; doi : 10.1371/journal.pone.0073680

⤴ J. C. Zhong *et al.* *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.*, août 2017 ; doi : 10.1016/j.bbdis.2016.11.007

⤴ H. Ait-Oufella *et al.* *J Exp Med.*, 2 août 2010 ; doi : 10.1084/jem.20100155

⤴ P. K. Nguyen *et al.* *JACC Cardiovasc Imaging*, juin 2011 ; doi : 10.1016/j.jcmg.2011.05.001

⤴ C. L. Heaps *et al.* *Microcirculation*, juillet 2014 ; doi : 10.1111/micc.12116



©Gschmüssner/SP/Phanie

⤴ Coupe d'une artère atteinte d'athérosclérose (plaque d'athérome en violet)

Ainsi, il limite le dépôt des plaquettes sanguines sur l'athérome. De même, il diminue l'expression des molécules d'adhésion présentes à la surface des cellules endothéliales qui fixent les macrophages. Cela évite que ces cellules qui sont gorgées de « mauvais cholestérol » ou LDL (pour *low density lipoproteins*) s'accumulent. Enfin, il bloque la prolifération et la migration des cellules de la paroi des vaisseaux sanguins vers l'athérome.

À ces phénomènes s'ajoute « *le fait qu'en se contractant les muscles produisent des hormones, appelées cytokines ou myokines, à l'origine des modifications cardiaques liées à l'exercice* », complète Stéphane Doutreleau. Les myokines ont notamment des propriétés anti-inflammatoires qui contribuent à protéger les artères contre la progression de l'athérosclérose et à stabiliser les plaques d'athérome existantes. Parmi celles-ci, on peut citer la protéine analogue à la follistatine 1, qui améliore la fonction des cellules endothéliales, l'irisine, qui protège contre les lésions de l'endothélium, ou encore l'apéline, qui favorise la vasodilatation. Toujours en matière d'hormones, l'exercice est associé à la baisse de production d'interféron-gamma, impliqué dans l'inflammation. Or, cette diminution protège contre la formation d'athérome, comme l'a montré l'équipe de **Ziad Mallat**, directeur de recherche Inserm au Paris-Centre de recherche cardiovasculaire (Parcc). Chez trois modèles murins, les chercheurs ont observé que le développement de l'athérosclérose est considérablement ralenti par des anticorps dirigés contre les lymphocytes B. Ce blocage désactive d'autres cellules immunitaires, les lymphocytes T, qui produisent moins d'interféron-gamma. Tandis qu'en parallèle la production de molécules anti-inflammatoires comme le facteur de croissance TGF- $\beta$  (pour *transforming growth factor- $\beta$* ) augmente. L'activité physique engendre également des modifications structurelles du système vasculaire. Elle augmente le diamètre des artères élastiques, celles situées près du cœur, comme l'aorte : le sang circulera alors mieux, même en présence d'athérome. Elle peut aussi favoriser l'angiogenèse, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, en parallèle de l'artère qui commence à « se boucher ». On parle alors de réseau « collatéral », qui crée une sorte de dérivation du sang. Enfin, « *grâce à l'exercice,*



↳ Dans une société sédentaire, la pratique régulière de l'exercice physique à tout âge a démontré son efficacité sur l'ensemble des fonctions de l'organisme.

*hypothèse est hémodynamique : l'augmentation de la circulation sanguine dans le cerveau suite à l'exercice pourrait être un facteur important* », indique le chercheur. « Elle favoriserait l'activation de l'angiogenèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins », précise **Stéphane Perrey** du centre de recherche Euromov à Montpellier. Ceci a été observé chez des rats entraînés, notamment dans leur cortex cérébral, la substance grise qui recouvre les deux hémisphères, et dans leur striatum, situé au-dessous. Cela s'expliquerait par la production accrue de protéines impliquées dans l'angiogenèse, en particulier le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF, pour *vascular endothelial growth factor*) et les angiotensines 1 et 2. Or, entre autres intérêts, cette densité vasculaire plus importante permettrait un préconditionnement du cerveau, à l'image de celui décrit pour le cœur, et donc une meilleure protection des neurones en cas d'ischémie prolongée. Autre exemple de bénéfice de l'angiogenèse, son influence sur les performances cognitives comme l'a montré une étude par imagerie à laquelle a participé Stéphane Perrey. Les chercheurs ont mesuré, chez des femmes qui effectuaient une tâche de comptage plus ou moins vite, l'oxygénation d'une zone située à l'avant du cerveau, le cortex préfrontal dorsolatéral. Ce dernier joue un rôle important dans les fonctions exécutives qui permettent de s'adapter aux situations nouvelles, par exemple planifier un travail, changer de comportement face à un imprévu... Au préalable, ces femmes,

© Kazem/AlamyStock

*les vaisseaux gagnent en élasticité, mais on ne sait pas encore exactement pourquoi* », explique Stéphane Doutreleau.

Les troubles du rythme cardiaque sont aussi sensibles à l'activité physique. Par exemple, celle-ci peut prévenir la fibrillation ventriculaire, un emballement du cœur qui peut aboutir à une mort subite. D'une part, l'exercice renforcerait l'action du nerf vague, « connecté » entre le cœur et le cerveau, qui est justement chargé de diminuer la fréquence cardiaque. D'autre part, il diminuerait l'activité de certains récepteurs des cellules cardiaques, les récepteurs adrénergiques bêta 2, qui en temps normal augmentent le rythme cardiaque. Autre trouble du rythme susceptible de bénéficier de l'activité physique : les arythmies, c'est-à-dire des battements irréguliers, dues à des privations temporaires d'oxygène ou ischémies. Dans ce cas, l'exercice permettrait un « préconditionnement » cardiaque. En effet, quand le cœur est victime d'une ischémie prolongée, pour le sauver, il faut l'oxygéner à nouveau. Mais cette arrivée massive d'oxygène entraîne une cascade de réactions potentiellement toxiques pour les cellules. Or, il a été montré qu'en provoquant de courtes ischémies, le cœur « apprend » à se protéger des dommages causés par le retour de

l'oxygène. Grâce à ce préconditionnement, il est alors mieux préparé en cas d'ischémie plus longue. L'exercice agit de la même façon, ce qui limite notamment la mort cellulaire.

Force est de constater que les bénéfices de l'activité physique sur le cœur sont nombreux. D'ailleurs, « *les contre-indications sont exceptionnelles, par exemple dans certaines maladies génétiques du myocarde qui touchent le ventricule droit*, conclut Stéphane Doutreleau. *Il reste maintenant à faire de nouvelles études pour déterminer quelle activité physique sera la plus efficace et la plus rentable pour le malade. Cependant, une chose est sûre, il n'est jamais trop tard pour faire de l'exercice.* »

### Sport et cerveau, le duo gagnant

Un constat partagé pour d'autres pathologies et d'autres organes, car « *il ne faut pas oublier que l'activité physique a des effets sur l'ensemble des fonctions de l'organisme*, rappelle **Romuald Lepers** de l'unité Inserm Cognition, action et plasticité sensorimotrice à Dijon. *Ainsi, elle est aussi bénéfique sur les fonctions cognitives, même si les mécanismes mis en œuvre restent à éclaircir. La première*

**Romuald Lepers** : unité 1093 Inserm - université de Bourgogne

**Stéphane Perrey** : équipe d'accueil 2991/Université de Montpellier, Euromov (Centre européen de recherche sur le mouvement humain)

↳ G. E. Billman. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, octobre 2009 ; doi : 10.1152/ajpheart.00534.2009

↳ C. R. Frasier *et al.* *Eur J Appl Physiol.*, septembre 2011 ; doi : 10.1152/japptphysiol.00004.2011

↳ R. A. Swain *et al.* *Neuroscience*, 10 avril 2003 ; doi : 10.1016/S0306-4522(02)00664-4

↳ Y. Ding *et al.* *Neuroscience*, 2004 ; doi : 10.1016/j.neuroscience.2003.12.029

↳ C. T. Albinet *et al.* *Front Aging Neurosci.*, 8 octobre 2014 ; doi : 10.3389/fnagi.2014.00272



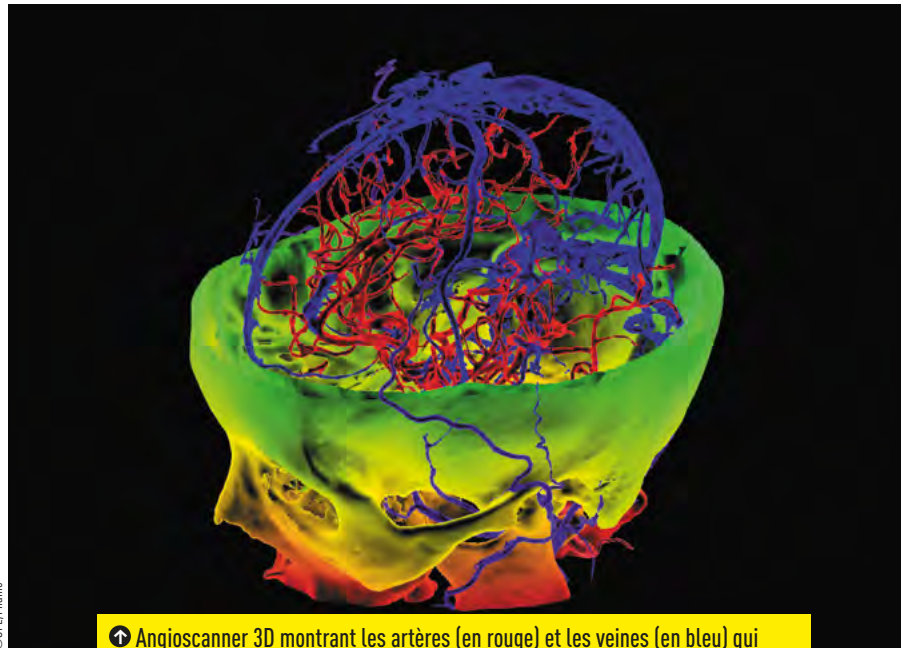
## Personnes âgées, prévenir les chutes grâce à l'exercice

Un essai clinique, appelé Ossebo, mené par l'équipe de **Patricia Dargent-Molina**, directrice de recherche Inserm du Centre de recherche épidémiologie et statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS), a montré qu'une activité physique adaptée diminue le risque de chutes et leur gravité chez les personnes âgées. 706 femmes de 75 à 85 ans ont été réparties au hasard en deux groupes. Un seul a fait une séance d'exercice hebdomadaire pendant deux ans. Au terme de l'essai, le taux de chutes ainsi que celui de chutes ayant des conséquences modérées (ecchymoses, entorses...) ou graves (fractures, blessures à la tête, luxations...) ont baissé de 19 % chez les femmes qui ont suivi les séances d'exercice. En outre, la différence entre les deux groupes a commencé à être marquée entre trois et quatre mois après le début des séances.

**Patricia Dargent-Molina** : unité 1153 Inserm/Inra/ Université Paris 13/Université Paris Diderot - Université Paris Descartes

F. El-Khoury *et al.* *BMJ*, 22 juillet 2015 ;  
doi : 10.1136/bmj.h3830

âgées de 60 à 77 ans, avaient été divisées en deux groupes en fonction de leur capacité cardiorespiratoire, puis elles ont toutes réalisées les mêmes tâches. Dans le groupe ayant la capacité la plus élevée, l'oxygénation augmentait significativement dans le cortex gauche et droit, tandis que pour l'autre, elle était plus basse à droite qu'à gauche. Par ailleurs, l'augmentation de l'oxygénation du cortex droit montrait que, pour la tâche la plus rapide, la performance des femmes était liée à leur capacité cardiorespiratoire, leur état de forme en somme. Une capacité cardiorespiratoire accrue grâce à l'exercice régulier entraînerait donc une augmentation de l'oxygénation du cerveau, elle-même associée à de meilleures performances cognitives. Enfin, toujours concernant le système vasculaire du cerveau, l'exercice aurait des vertus similaires à celles observées dans le cœur. « Il augmenterait la production



Angioscanner 3D montrant les artères (en rouge) et les veines (en bleu) qui alimentent et drainent le sang dans le cerveau

d'oxyde nitrique, ce qui ralentirait la rigidification des vaisseaux et améliorerait leur dilatation, et il agirait sur l'épithélium vasculaire », complète Stéphane Perrey.

« Autre hypothèse des effets sur la santé cognitive : l'activité physique favoriserait la neurogénèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux neurones, et une meilleure communication entre eux, comme le rappelle dans une récente revue **Sophie Blanchet** du Centre de psychiatrie et neurosciences de l'université Paris Descartes », explique Romuald Lepers. Des travaux, menés chez des personnes âgées de 59 à 81 ans, ont montré que l'exercice augmente le volume de l'hippocampe, situé au cœur du cerveau, ce qui améliore la mémoire. Cet effet sur la taille et les capacités fonctionnelles de l'hippocampe s'expliquerait notamment par la production du facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF, pour *brain-derived neurotrophic factor*). Cette protéine est impliquée dans la neurogénèse et dans la plasticité synaptique, c'est-à-dire les modifications de connexions entre les neurones. En l'occurrence, elle augmente l'expression de la protéine CREB (*calcium- and cAMP-*

*response element-binding*) et de la synapsine 1, qui régulent les synapses existantes et leur efficacité, ainsi que la création de nouvelles.

Autre protéine « multitâche » influencée par l'activité physique : le facteur de croissance IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*). L'exercice améliore sa production dans le cerveau et sa captation par les neurones, ce qui permet à IGF-1 de diminuer la mort cellulaire et d'augmenter la synthèse des protéines impliquées dans la neurogénèse et la qualité des réponses à un stimulus. « Les bénéfices seraient aussi dus au fait que le muscle et le cerveau sont étroitement liés grâce aux messages nerveux qui partent du cerveau,

« L'activité physique favoriserait la formation de nouveaux neurones, et une meilleure communication entre eux »

**Sophie Blanchet** : unité 894 Inserm/Université Paris Descartes

S. Blanchet *et al.* *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 1<sup>er</sup> juin 2018 ;  
doi : 10.1684/pnv.2018.0734

K. I. Erickson *et al.* *Hippocampus*, octobre 2009 ;  
doi : 10.1002/hipo.20547

C. W. Cotman *et al.* *Trends Neurosci.*, juin 2002 ;  
doi : 10.1016/S0166-2236(02)02143-4

S. Vaynman *et al.* *Eur J Neurosci.*, 11 novembre 2004 ;  
doi : 10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x

et qui y arrivent, souligne Romuald Lepers. Schématiquement, lors d'un exercice, le cerveau envoie des messages au muscle, qui va à son tour l'informer sur son état de contraction. Le cerveau va alors traiter cette information et commander à nouveau le muscle en conséquence. Cette boucle de régulation oblige le cerveau à être en éveil perpétuel sur ce que font les muscles. C'est pourquoi, lors du réentraînement moteur de personnes âgées, nous associons systématiquement des tâches physiques et d'autres, cognitives. On parle alors d'entraînement cognitivo-moteur. » Un lien similaire entre fonctions cognitive et musculaire a été établi par Stéphane Perrey dans une revue portant sur l'étude des activations du cerveau sous l'effet d'une activité excentrique, appelée ainsi car les deux extrémités du muscle s'éloignent l'une de l'autre. Lors de ce type de mouvement, par exemple quand on descend un escalier, les masses musculaires des jambes s'étirent, mais on doit freiner le mouvement sous peine de tomber. Or, entre autres effets sur le cerveau, ces exercices entraînent une augmentation de l'activation des mêmes zones que celles dévolues à l'attention. Autrement dit, les exercices excentriques « coûtent plus cher » au cerveau que ceux réalisés plus traditionnellement, comme la marche sur terrain plat ou le vélo, qui demandent moins d'efforts cognitifs.

De nombreuses études confirment l'intérêt de ces mécanismes sur les troubles cognitifs, mais ils ne pourraient pas prévenir ni retarder leur survenue, notamment pour la démence, comme l'indique une étude menée par **Séverine Sabia**, chargée de recherche Inserm, et ses collègues du Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP) de Villejuif. En collaboration avec l'University College London, ces chercheurs ont suivi pendant 28 ans, entre 1985 et 2012, plus de 10 300 personnes, âgées de 35 à 55 ans au moment de l'inclusion dans l'étude. Tous les 4 ans, ils ont évalué, au moyen d'un questionnaire, l'activité physique de chaque personne et lui ont fait passer une batterie de tests cognitifs.

« L'exercice diminue la douleur, le vieillissement cognitif ou les maladies cardiovasculaires associées »

Au terme de l'étude, la démence avait été diagnostiquée chez 329 personnes âgées en moyenne de 75 ans. Bilan, l'activité physique n'a pas eu d'effet protecteur sur le déclin cognitif global, par exemple sur la mémoire ou les capacités de raisonnement, ni sur la survenue de la démence. Cependant, 9 ans avant le diagnostic, les personnes atteintes de démence ont vu leur activité physique baisser progressivement, jusqu'à deux heures de moins par semaine. Selon les chercheurs, ce déclin pourrait être un signe avant-coureur d'apparition de la démence et pourrait servir au diagnostic précoce de maladies comme Alzheimer.

La dépression et l'anxiété pourraient également bénéficier de l'activité physique grâce à la modulation de certains neurotransmetteurs cérébraux. Ainsi, la dopamine, communément appelée « hormone du plaisir », renforce les actions qui provoquent cette sensation, et joue un rôle sur la motivation et la prise de risque. Or, l'activité physique augmenterait la disponibilité de ces récepteurs dans le cerveau. L'essai Colorado Stride, qui étudiait les réponses génétiques et physiologiques à la perception d'une activité physique, a quant à lui mis en lumière une augmentation, pendant l'exercice, de la noradrénaline. Ce neurotransmetteur module les émotions et les adaptations au stress. L'activité physique modulerait aussi la synthèse de la sérotonine, un neurotransmetteur qui intervient dans la gestion des humeurs, et apporterait ainsi une sensation de bien-être à la personne. Si pour les maladies cardiovasculaires ou les déficits cognitifs, les bénéfices de l'activité physique peuvent être associés à des effets sur des organes précis\*, pour

➔ Le centre Euromov mène des recherches sur le mouvement, le geste et l'activité physique. Ici, mesure de l'activité cérébrale par technique d'imagerie optique lors de la réalisation d'un entraînement de pédalage en position assise. L'exercice est de nature excentrique : il est demandé à la personne de freiner le mouvement des pédales induit par un moteur électrique.



© Stéphane Perrey

d'autres pathologies, ils sont plus variés et diffus.

## L'activité physique, un anti-inflammatoire naturel

« Dans les atteintes ostéo-articulaires, en particulier les rhumatismes inflammatoires et l'arthrose qui sont les plus fréquents, l'exercice améliore avant tout la

\* Voir S&S n° 15, Grand angle « Sport, voies du plaisir, revers de la douleur », p. 24-35

**Séverine Sabia** : unité 1018 Inserm/UVSQ/Université Paris-Sud – Ined

📄 S. Perrey, *Eur J Sport Sci.*, 29 octobre 2017 ; doi : 10.1080/17461391.2017.1391334

📄 S. Sabia et al. *BMJ*, 22 juin 2017 ; doi : 10.1136/bmj.j2709

📄 Y. Köhncke et al. *Neuroimage*, 21 juillet 2018 ; doi : 10.1016/j.neuroimage.2018.07.036

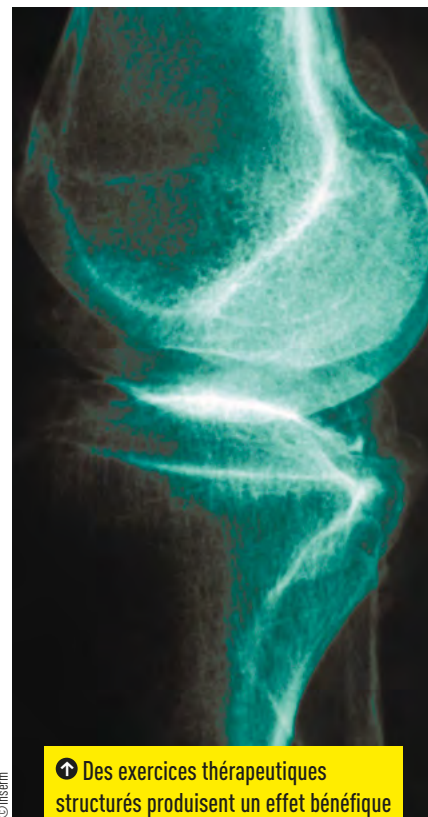
📄 A. D. Bryan et al. *Int J Behav Nutr Phys Act.*, 21 décembre 2013 ; doi : 10.1186/1479-5868-10-139

📄 N. Benjamin et al. *Neuromolecular Med.*, 26 février 2008 ; doi : 10.1007/s12017-008-8029-y



qualité de vie en diminuant par exemple la douleur, le vieillissement cognitif ou les maladies cardiovasculaires associées, relate **Michel Guinot**, rhumatologue au CHU de Grenoble et membre de l'équipe de Samuel Vergès. *Enfin, l'activité agirait aussi sur les maladies elles-mêmes grâce à des effets anti-inflammatoires. Et même si son impact réel reste à démontrer, une chose est certaine, quand elle est adaptée aux atteintes du malade, elle n'aggrave pas ces pathologies.* » Comme l'ont montré des chercheurs danois, les effets anti-inflammatoires de l'exercice sont dus à certaines molécules sécrétées par le muscle lorsqu'il se contracte : les myokines. Lors d'une séance d'exercice, il y a production d'interleukine 6, qui a tout d'abord une action pro-inflammatoire, puis anti-inflammatoire. En l'occurrence, elle bloque d'autres cytokines pro-inflammatoires, le TNF (*tumor necrosis factor*) et l'interleukine 1, et stimule l'interleukine 10, qui est anti-inflammatoire. *« Autrement dit, il y a une période inflammatoire suivie d'une autre, anti-inflammatoire, avec un avantage pour la seconde, résume Michel Guinot. Au final, l'exercice a donc un effet anti-inflammatoire. »* Ce phénomène est d'autant plus important

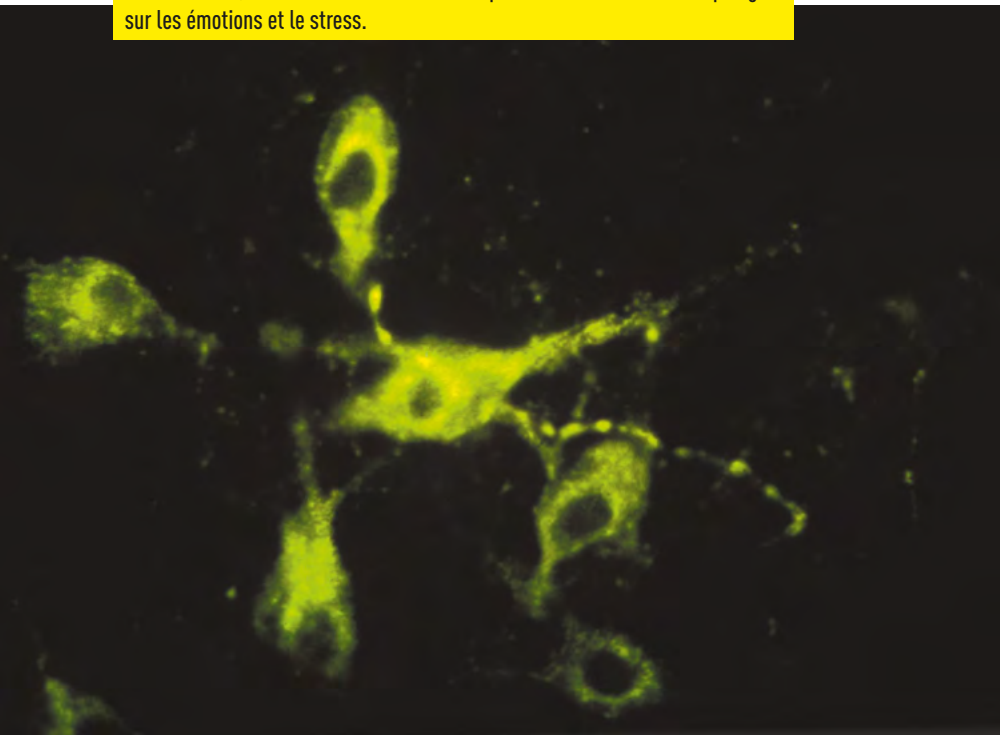
qu'il peut casser le cercle vicieux de l'inflammation chronique. En effet, à cause de celle-ci, le malade bouge moins. Il s'expose alors à des atteintes comme la neurodégénérescence, des carences en fer ou la fonte musculaire, qui elles-mêmes contribuent à une baisse encore plus importante de son activité physique. Une inactivité qui va à son tour entraîner une accumulation de graisse viscérale, laquelle est pro-inflammatoire. Ces effets bénéfiques s'étendent aussi à la douleur. *« Celle-ci implique deux grands mécanismes. Elle peut être liée à un stimulus périphérique, c'est-à-dire à une lésion comme par exemple un épanchement. Ou elle est due à des mécanismes du système nerveux central<sup>1</sup> : on a mal sans avoir de lésion,* explique le rhumatologue. *Or, dans les maladies ostéo-articulaires, l'activité physique agirait sur la régulation des voies de la douleur du système nerveux central. »* Ainsi, comme il l'a recensé dans une méta-analyse<sup>2</sup>, 5 études menées au total chez 144 malades souffrant de polyarthrite rhumatoïde montrent une diminution de la douleur sous l'effet d'exercices physiques. *« Cependant, les mécanismes en jeu sont encore très peu étudiés,* précise Michel Guinot. *Probablement, cela viendrait d'ef-*



©Inserm

⬇ Des exercices thérapeutiques structurés produisent un effet bénéfique sur la douleur en cas d'arthrose (en particulier de gonarthrose, ici).

⬇ Certaines hormones sont stimulées par l'activité sportive. C'est le cas de la noradrénaline, un neurotransmetteur libéré par les neurones (en vert) qui agit sur les émotions et le stress.



*fets directs sur les cellules microgliales, des cellules immunitaires du système nerveux central, qui modèleraient l'activité des neurones. »* Une hypothèse qui pourrait se révéler juste, comme l'indique la revue récente publiée par deux chercheurs japonais. En effet, la microglie suffirait à influencer les dysfonctionnements de connexion des neurones à l'origine de la douleur chronique, et elle agirait notamment dans les régions cérébrales impliquées dans la mémoire de la douleur.

*« Une autre cible de l'activité physique est la lutte contre le surpoids, ce qui est très important pour l'arthrose dans laquelle*

<sup>1</sup>**Système nerveux central.** Il comprend le cerveau, le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière.

<sup>2</sup>**Méta-analyse.** Analyse qui compile et synthétise les résultats de différents travaux de recherche sur un sujet donné

**Michel Guinot :** unité 1042 Inserm/Université Grenoble Alpes

📄 F. B. Benatti *et al.* *Nat Rev Rheumatol.*, 25 novembre 2014 ; doi : 10.1038/nrrheum.2014.193

📄 A. Bailliet *et al.* *Rheumatology*, 24 novembre 2011 ; doi : 10.1093/rheumatology/ker330

📄 K. Inoue *et al.* *Nat Rev Neurosci.*, mars 2018 ; doi : 10.1038/nrn.2018.2

©Inserm/Paul Dierker



← Le sport joue un rôle sur la dégradation des graisses.

les cartilages sont fragilisés, à cause de la surcharge mécanique, mais aussi à cause d'effets métaboliques liés à l'excès adipeux », tient à souligner le rhumatologue. L'activité physique favorise la lipolyse, c'est-à-dire la dégradation des « graisses », grâce notamment à une diminution de la résistance à l'insuline. Cette hormone fait entrer le glucose du sang dans les cellules du foie, du tissu adipeux et des muscles, où il est stocké sous forme de glycogène. En outre, elle intervient dans le stockage des lipides. De plus, la dégradation des graisses au cours de l'exercice pourrait être renforcée, entre autres facteurs qui régulent le métabolisme du tissu adipeux, par la sécrétion d'interleukine 15.

©Africa studio/Alamy Stock

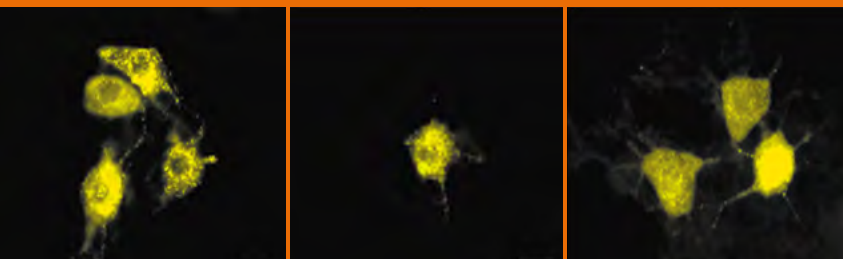
## Amyotrophie spinale, les vertus de la natation

L'amyotrophie spinale (SMA) est une maladie génétique rare dans laquelle la dégénérescence des motoneurons, les neurones qui commandent la contraction musculaire, conduit à l'atrophie des muscles. L'équipe d'Olivier Biondi, de l'université Paris Descartes, a montré chez des souris modèles de la SMA que des entraînements de natation augmentent leur résistance musculaire et leur motricité, et protègent d'une mort annoncée les motoneurons activés par l'exercice. « Ce bénéfice viendrait d'une "boucle vertueuse" d'activité neuromusculaire, indique le chercheur. Lors d'un exercice, le muscle produit des facteurs appelés "neurotrophiques", qui nourrissent les

neurones, et de l'IGF-1, qui limite la mort cellulaire. En même temps, on sollicite les neurones défaillants, qui redeviennent capables de répondre à ces facteurs. » Fort de ces résultats, l'équipe a organisé un essai clinique chez des malades. L'objectif est d'évaluer le bénéfice, au bout de six mois, de trois entraînements de natation hebdomadaires de 20 minutes chacun. « L'étude est en cours et, pour l'instant, les patients répondent bien », conclut Olivier Biondi.

🔗 F. Chalé et al. *J Physiol*, 1<sup>er</sup> avril 2016 ; doi : 10.1113/JP271361

🔗 O. Biondi et al. *J Neurosci*, 26 août 2015 ; doi : 10.1523/JNEUROSCI.0608-15.2015



↑ Motoneurons marqués en rétrograde (du muscle vers les motoneurons) par une protéine fluorescente dans la moelle épinière lombaire de souris. Par rapport à la souris contrôle (à gauche), la dégénérescence est beaucoup plus rapide chez la souris modèle d'amyotrophie spinale infantile non entraînée (au centre) que chez le rongeur entraîné (à droite).

© O. Biondi/UMR-S1174/Univ Paris Descartes

« Enfin, la lipolyse est maximale pour les exercices de faible intensité, qui doivent donc être recommandés chez ces patients », précise Michel Guinot.

L'ostéoporose, qui n'est pas une atteinte exclusivement féminine\*, est quant à elle grandement limitée grâce à la pratique d'activités physiques dès l'enfance. En effet, c'est durant cette période, et plus particulièrement juste avant la puberté, que se constitue notre capital osseux, lequel diminuera ensuite progressivement tout au long de notre vie. Or, l'activité physique augmente la synthèse d'IGF-1 et de l'hormone de croissance qui, avec les estrogènes, les hormones sexuelles, initient les trois ou quatre années de forte croissance osseuse pendant lesquelles le squelette double sa masse. Faire du sport pendant l'enfance est donc bénéfique à l'âge adulte, mais « il doit être adapté », précise Sébastien Ratel de l'université de Clermont-Ferrand.

## Diabète, de l'importance de bouger

En 2015, la France comptait 3,7 millions de diabétiques diagnostiqués, dont 90 % ont un diabète de type 2. Or, comme pour les maladies ostéo-articulaires, « l'activité physique fait partie intégrante du traitement de ce diabète, en complément des mesures diététiques et des traitements pharmacologiques », explique Patrice Flore, enseignant-chercheur à l'université de Grenoble et membre de l'équipe de Samuel Vergès. L'élément clé du diabète est l'insuline, qui est produite par le pancréas. Le diabète de type 2 est dû à une résistance progressive des cellules à cette hormone, et au fait que le pancréas n'est plus capable d'en produire suffisamment pour compenser cette résistance. Ces phénomènes, mais aussi leurs causes et leurs conséquences sur l'organisme, sont autant de cibles potentielles de l'activité physique comme l'a décrit Patrice Flore dans une revue très détaillée.

\* Voir S&S n° 38, Grand angle « Sexe et genre : mieux soigner les femmes et les hommes », p. 24-35

**Sébastien Ratel** : laboratoire des Adaptations métaboliques à l'exercice en conditions physiologiques et pathologiques (AMEZP), Université Clermont Auvergne

**Patrice Flore** : unité 1042 Inserm/Université Grenoble Alpes

🔗 B. L. Riggs et al. *Endocr Rev.*, juin 2002 ; doi : 10.1210/edrv.23.3.0465

🔗 G. van Hall. *Sports Med.*, novembre 2015 ; doi : 10.1007/s40279-015-0394-8



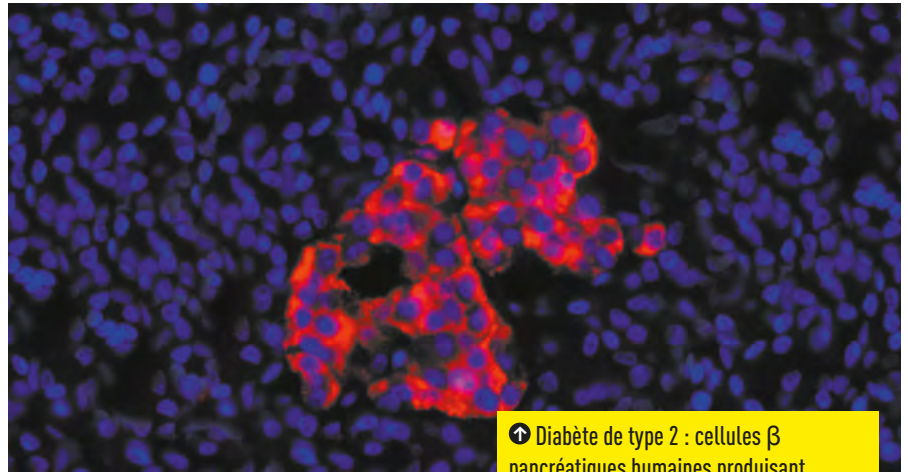
L'exercice permettrait ainsi une amélioration des réponses des cellules à l'insuline. D'une part, il augmenterait l'activité de deux protéines : le transporteur de glucose 4 (GLUT4) et la glycogène synthétase. La première permet au glucose d'entrer dans les cellules, la seconde intervient dans la transformation du glucose en glycogène. D'autre part, il améliorerait l'oxydation des lipides, c'est-à-dire leur transformation en énergie utilisable par les cellules, et diminuerait la synthèse de diacylglycérol et des céramides, des acides gras qui favorisent la résistance des cellules à l'insuline. Ces effets de l'activité physique sont d'autant plus intéressants « qu'il a été montré qu'ils étaient aussi efficaces que la metformine, le traitement de base du diabète de type 2 », précise Patrice Flore.

Par ailleurs, l'excès de graisses engendre de l'inflammation, laquelle peut provoquer un stress oxydant, c'est-à-dire la libération de radicaux libres qui déclenchent des réactions en chaîne délétères pour les constituants de nos cellules. Et notamment sur le réticulum endoplasmique, un organe cellulaire qui intervient dans la synthèse et la maturation des protéines. Ces phénomènes ajoutés à la diminution de

« L'activité physique fait partie intégrante du traitement du diabète de type 2 »

l'autophagie, qui permet aux cellules de détruire par exemple les protéines malformées, contribuent également au diabète de type 2. Ce « stress » du réticulum endoplasmique pourrait ainsi être modulé par l'activité physique grâce à une cascade de réactions. Dans un premier temps, elle activerait l'AMP kinase (AMP-activated protein kinase), une enzyme qui régule le métabolisme énergétique des cellules. L'AMP kinase provoquerait ensuite l'activation du récepteur PPAR  $\beta/\delta$  (peroxisome proli-

ferator-activated receptor  $\beta/\delta$ ), qui a un rôle important dans le métabolisme des lipides. Les bénéfices sur l'autophagie, quant à eux, ne sont pas totalement avérés. Mais quand on bloque l'autophagie chez des souris, on note une diminution



⤴ Diabète de type 2 : cellules  $\beta$  pancréatiques humaines produisant l'insuline (en rouge). L'ADN des cellules est marqué en bleu.

📄 P. Flore et al. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*, juillet 2018 ; doi : 10.1016/S1155-1941(18)79922-8

📄 D. Umpierre et al. *Diabetologia*, février 2013 ; doi : 10.1007/s00125-012-2774-z

📄 S. O. Shepherd et al. *Int J Obes.*, décembre 2017 ; doi : 10.1038/s41301-017-170

📄 L. Salvadó et al. *Diabetologia*, octobre 2014 ; doi : 10.1007/s00125-014-3331-8

## Pour les enfants, une activité physique adaptée est indispensable

« Un enfant n'est pas un adulte en miniature, tient à souligner Sébastien Ratel de l'université de Clermont-Ferrand. Son corps est soumis à la croissance et à la maturation. Il faut donc en tenir compte dans les activités physiques. » À la puberté, quand l'adolescent prend beaucoup de centimètres en peu de temps, il faut éviter celles qui impactent trop les structures osseuses et articulaires. « Le système musculo-tendineux se met en tension. Or, les os n'étant pas encore totalement "solidifiés", ils risquent de se fissurer au niveau des zones d'insertion des tendons », explique le chercheur. Chez les plus

jeunes, il faut varier les activités afin de développer la coordination, la motricité, l'adresse, l'équilibre... « L'objectif est de solliciter au maximum le système nerveux central dont le développement a lieu essentiellement avant 12-14 ans, complète-t-il. Enfin, contrairement aux idées reçues, le renforcement musculaire, même chez les très jeunes, est positif. » Les effets sont multiples : augmentation de la force musculaire, de la densité osseuse, de la sensibilité à l'insuline, des habiletés motrices, de la stabilité articulaire. « En revanche, là encore, les exercices doivent être adaptés et encadrés », précise Sébastien Ratel.

📄 S. Ratel. *Préparation physique du jeune sportif*, Amphora, 2018



©Alodie Stock

➔ L'idée du sport comme acteur de santé fait son chemin.

de leur capacité d'endurance, des perturbations du métabolisme glucidique, et une absence de bénéfice de l'activité physique sur la glycémie. L'effet de l'exercice sur l'insulinorésistance impliquerait donc l'autophagie. Autre bénéfice : comme cela a été décrit dans les maladies cardiovasculaires, l'activité physique favorise la synthèse de nouveaux vaisseaux sanguins. « Cette vascularisation va permettre une meilleure répartition, au niveau des muscles, de l'insuline et du glucose, et donc une amélioration de leur métabolisation », explique Patrice Flore.

Le diabète s'accompagne aussi de dysfonctionnements des mitochondries impliquées dans l'oxydation des lipides, des dysfonctionnements qui pourraient donc contribuer à l'insulinorésistance, « même si ce n'est pas encore formellement démontré », relativise le chercheur grenoblois. L'exercice active l'irisine, une hormone qui pourrait être impliquée dans l'augmentation du nombre de mitochondries. Or, même si l'activité physique améliore le fonctionnement des mitochondries chez les personnes non malades, ça ne semble pas être le cas chez les diabétiques. Cette limite chez les malades pourrait être due à la présence d'anomalies génétiques qui empêcheraient l'expression des facteurs stimulant le métabolisme mitochondrial.

Autre phénomène intéressant, il existe une deuxième voie, indépendante de l'insuline, qui permet l'entrée du glucose dans les cellules. Or, elle est activée lors d'un exercice intense et persiste de 1 à 3 jours. Ce type d'activité permettrait donc d'atténuer les pics d'hyperglycémie qui ont tendance à se produire juste après les repas. Enfin, le diabète peut entraîner des complications notamment cardiovasculaires pour lesquelles les bienfaits de l'activité physique sont montrés depuis longtemps.

Et il s'avère que ce qui est bénéfique pour le diabète – meilleure sensibilité à l'insuline,

« Cette vascularisation permettra une meilleure répartition, au niveau des muscles, de l'insuline et du glucose »

oxydation des acides gras, contrôle de la glycémie, baisse de l'inflammation et du stress oxydatif – le serait aussi pour limiter la survenue de certains cancers comme celui du sein.

### Sport et cancer, des pistes à creuser

Diminuer la masse grasse par l'activité physique entraîne notamment une baisse des taux d'estrogènes circulants qui, en trop grande quantité, sont impliqués dans certains cancers du sein. De plus, cette diminution serait renforcée par une augmentation des hormones stéroïdes androgènes et estrogènes

(SHBG) qui fixent les hormones sexuelles. Par ailleurs, de nombreuses études ont évalué l'intérêt de l'activité physique une

fois le cancer déclaré. Dans celui du sein, une étude montre une diminution de la leptine circulante, une hormone du tissu adipeux qui, en excès, favorise la cancérogénèse et les métastases. Dans le cancer du côlon, on observe une baisse du facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), une cytokine qui favoriserait le développement tumoral et les métastases, accompagnée d'une

📄 C. He et al. *Nature*, 8 janvier 2012 ; doi : 10.1038/nature10758

📄 K. F. Petersen et al. *N Engl J Med.*, 12 février 2004 ; doi : 10.1056/NEJMoa031314

📄 T. Kurdiava et al. *J. Physiol.*, 14 mars 2014 ; doi : 10.1113/jphysiol.2013.264655

📄 Y. Z. Feng et al. *Am J Physiol Cell Physiol.*, 1<sup>er</sup> avril 2015 ; doi : 10.1152/ajpcell.00314.2014

📄 A. Zorzano et al. *Biochim Biophys Acta*, juin-juillet 2010 ; doi : 10.1016/j.bbabi.2010.02.017

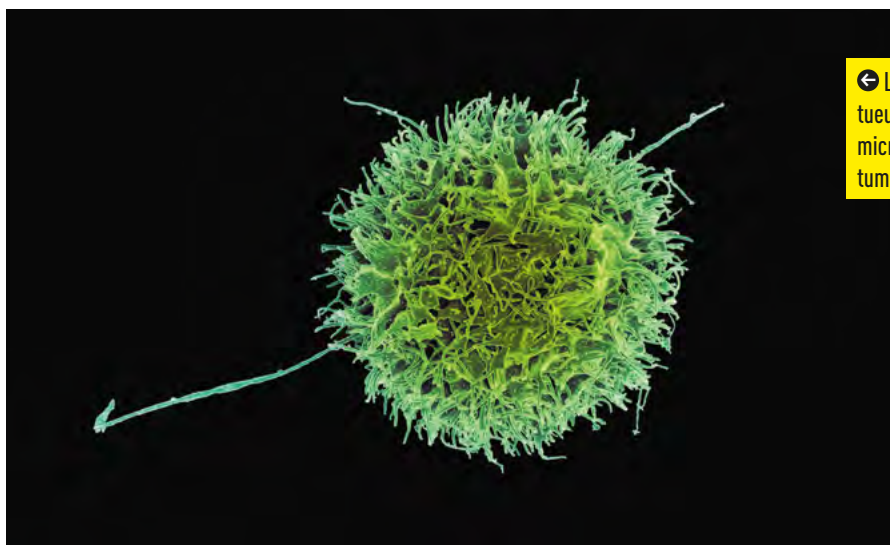
📄 C. O'Hagan et al. *Sports Med.*, janvier 2013 ; doi : 10.1007/s40279-012-0004-y

📄 *Bénéfices de l'activité physique pendant et après cancer. Des connaissances scientifiques aux repères pratiques*, INCA, coll. « États des lieux et des connaissances », mars 2017



©Alfiz/Adobe Stock





↻ L'exercice physique semble inciter les cellules tueuses naturelles de l'organisme (ici colorées au microscope électronique à balayage) à détruire les tumeurs cancéreuses.

↻ M. L. Irwin *et al.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, décembre 2005 ; doi : 10.1158/1055-9965.EPI-05-0185

↻ B. Pakiz *et al.* *Int J Behav Med.*, décembre 2011 ; doi : 10.1007/s12529-010-9079-8

↻ D. H. Lee *et al.* *Support Care Cancer*, septembre 2013 ; doi : 10.1007/s00520-013-1822-7

↻ A. M. Haydon *et al.* *Gut*, mai 2006 ; doi : 10.1136/gut.2005.081547

amélioration de la sensibilité à l'insuline et d'une augmentation de l'adiponectine, une hormone du tissu adipeux, potentiellement anticarcinogène. En outre, le taux de survie des patients touchés par le cancer du côlon a été corrélé avec l'activité physique et une augmentation d'IGFBP-3 (*insulin-like growth factor-binding protein-3*), un facteur qui favorise la mort cellulaire et qui limiterait donc la prolifération tumorale. Enfin, plus largement, de nombreuses études indiquent que l'activité physique améliorerait la production des cellules NK (*natural killer*) du système immunitaire, capables de tuer les cellules cancéreuses.

Bien sûr, tous les mécanismes qui sous-tendent les bénéfices de l'activité physique sont encore loin d'être élucidés, mais les avis sont unanimes : lorsqu'elle est adaptée, elle contribue largement à une meilleure santé. En outre, les contre-indications sont rarissimes. Ainsi, contre toute attente, elle peut même être bénéfique dans certaines myopathies, alors que les muscles sont faibles. Autrement dit, comme le souligne Romuald Lepers, « *le corps de l'Homme est naturellement conçu pour bouger, donc si on est sédentaire, il s'engraille !* » ■

#### Pour en savoir plus

*Activité physique, supplice ou délice ?*

Samuel Vergès

juin 2015, Le Muscadier/Inserm, coll. « Choc santé », 128 p., 9,90 €



#### Exposition et conférence

La Cité des sciences et de l'industrie à Paris accueille l'exposition « Corps et sport », à la conception de laquelle l'Inserm a participé. Les objectifs : faire fonctionner ses jambes et sa tête, mais aussi comprendre les enjeux sociaux, y compris médicaux, du sport.

**du 16 octobre 2018 au 5 janvier 2020, à partir de 7 ans**

**[www.cite-sciences.fr](http://www.cite-sciences.fr)**

L'Inserm propose une conférence Santé en questions sur le thème de l'activité physique le 13 juin 2019, à 19 h, à la Cité des sciences et de l'industrie (Paris 19<sup>e</sup>)

**entrée libre et gratuite ; programme et informations :**

**[www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)**

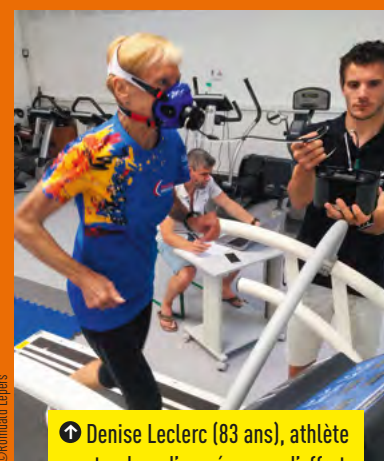
## Les athlètes masters, un modèle du « bien vieillir »

Au cours des dernières décennies, la participation d'athlètes « masters », c'est-à-dire âgés de plus de 40 ans, à des marathons et à des triathlons de type Ironman<sup>®</sup> a fortement augmenté et leurs performances se sont nettement améliorées. Leur suivi est particulièrement intéressant car « *on s'affranchit de la sédentarité souvent liée au vieillissement* », précise Romuald Lepers, de l'unité Inserm Cognition, action et plasticité sensorimotrice à Dijon. Ainsi, le chercheur a pu constater que « *le déclin de leurs performances est de 7 à 12 % par décennie selon les disciplines sportives, alors que chez une*

*personne sédentaire, il peut atteindre 15 à 20 %.* » Par ailleurs, leur capacité d'endurance diminue moins avec l'âge. Enfin, leur commande nerveuse et leur masse musculaire sont bien mieux préservées en comparaison des personnes sédentaires, même à 80 ans. Le sport aiderait donc à bien vieillir, « *mais il faut reconnaître qu'au-delà d'environ 80 ans, ce bénéfice s'estompe* », conclut le chercheur.

↻ **Ironman.** Triathlon consistant à nager 4 km, pédaler 180 km et courir 42 km

↻ R. Lepers *et al.* *Front Physiol.*, 12 décembre 2016 ; doi : 10.3389/fphys.2016.00613



↻ Denise Leclerc (83 ans), athlète master, lors d'une épreuve d'effort sur tapis roulant