

## **PARTIE 3 : L'EXERCICE PHYSIQUE, UNE STRATÉGIE NATURELLE POUR AMÉLIORER LA FONCTION ENDOTHÉLIALE VASCULAIRE**

L'exercice physique permettrait de réduire de plus de 30% le risque de pathologies vasculaires (Thijsser et al., 2010), en jouant sur les désordres métaboliques mais aussi en activant directement le système cardiovasculaire (Mora et al., 2007, Green et al., 2008). De nombreuses études démontrent que la pratique régulière, entraîne des adaptations structurelles, morphologiques et fonctionnelles des vaisseaux, permettant de prévenir les altérations vasculaires.

### **1. L'EXERCICE PHYSIQUE ET LA FONCTION ENDOTHÉLIALE.**

La fonction endothéliale est caractérisée par sa capacité à répondre à différents stimuli. Lors d'un exercice aigu, plusieurs mécanismes entrent en jeu afin d'augmenter le flux sanguin nécessaire à l'apport croissant de nutriments, essentiels au fonctionnement musculaire. Les muscles en activité libèrent des métabolites vasoactifs, tels que les ions potassiques, l'adénosine ou bien encore le NO (Kobzik et al., 1994), qui vont agir au niveau des artérioles terminales à proximité. Le NO est transporté dans le sang en se fixant sur l'hémoglobine des globules rouges (Joyner et al., 1992 ; Gow et al., 1998), mais il peut aussi être produit directement au niveau des cellules endothéliales des artérioles terminales, grâce à une stimulation cholinergique-dépendante, *via* la libération de molécules d'ACh par un motoneurone (Segal et al., 1995). Cependant, ce mécanisme est insuffisant, et ne concerne que les petits vaisseaux à proximité des muscles en activité (Segal et al., 1992). La libération locale de ces métabolites permet l'ouverture progressive des vaisseaux de plus gros calibre par un mécanisme de proche en proche, conduisant à une augmentation du flux sanguin au niveau des gros vaisseaux. Les fortes contraintes de cisaillement (ou *shear stress*), induites par cet afflux sanguin au niveau des mécanorécepteurs de l'endothélium vont permettre une production de NO à l'origine d'une augmentation du calibre des vaisseaux (Zhang et al., 2009).



## 1.1 La eNOS, une cible clé de l'exercice physique.

L'exercice physique est reconnu comme étant un potentialisateur de la voie du NO notamment au niveau vasculaire, grâce au phénomène de *shear stress*, et ceci a été démontré au niveau de cultures cellulaires, de modèle animaux et également dans des études cliniques (Boo et al., 2002 ; Woodman et al., 1997 ; Hambrecht et al., 2003). Cet effet bénéfique de l'exercice physique passe par une augmentation de l'activation et de l'expression de la eNOS, et semble être lié principalement à l'augmentation du *shear stress* vasculaire.

- **Le *shear stress* stimule l'activation de la eNOS**

Les contraintes mécaniques imposées par le *shear stress* à la membrane plasmique des cellules endothéliales, sont transmises au reste de la cellule par les mécano-senseurs intégrines (Shyy et al., 2002). Cette mécano-transduction semble aboutir à l'activation du complexe VEGFR2/PI3K/Akt et ainsi à la phosphorylation de la eNOS sur son site activateur (sérine 1177)(Jin et al., 2005 ; Corson et al., 1996 ; Dimmeler et al., 1999). L'activation de la eNOS *via* la phosphorylation de ce même résidu serine par le *shear stress*, est également rapporté comme pouvant être lié à d'autres kinases telles que l'AMPK (senseur métabolique) et la PKA (senseur du stress adrénérgique) (Boo et al., 2003 ; Fulton et al., 1999).

- **Le *shear stress* stimule l'expression de la eNOS**

Le *shear stress* au niveau de la paroi vasculaire résultant de l'augmentation de débit cardiaque et vasculaire pendant l'activité physique, peut aussi être à l'origine d'une régulation transcriptionnelle de la eNOS. En effet, Davis et al. identifient la tyrosine kinase c-Src comme un acteur clé de l'augmentation du niveau d'ARNm de la eNOS au sein de cellules endothéliales en réponse au *shear stress* laminaire. La stimulation de c-Src entraîne l'activation de la voie Ras/Raf/MEK1/2 et ERK1/2, qui aboutit à l'augmentation de la transcription de la eNOS (Davis et al., 2003). Cette protéine kinase permet également de stabiliser ces ARNm afin de favoriser une production prolongée de eNOS en réponse au *shear stress* (Davis et al., 2001 et 2003). Ces mécanismes indépendants et complémentaires permettent de réguler à court- comme à long-terme l'expression de la eNOS au sein de l'endothélium pendant la période d'entraînement.



Le peroxyde d'hydrogène serait également un candidat capable de réguler l'expression de la eNOS ainsi que la stabilité de ses ARNm (Drummond et al., 2000), et ce mécanisme a été observé *in vivo* chez des rats entraînés (Lauer et al., 2005).

L'exercice favorise également l'activation de la eNOS *via* son cofacteur essentiel le BH<sub>4</sub>. En effet il a été montré sur des cellules endothéliales en culture, qu'un *shear stress* laminaire active la GTPCH, protéine déterminante dans la régulation de production du BH<sub>4</sub>, grâce à la phosphorylation de la serine 81 par une caséine kinase 2 (Widder et al. 2007). Sindler et ses collaborateurs, ont par la suite démontrés *in vivo* l'augmentation de BH<sub>4</sub> au sein de la paroi artérielle de rats entraînés (Sindler et al., 2009).

## **1.2. Amélioration des défenses antioxydantes par l'exercice : une autre manière d'augmenter la bio-disponibilité du NO.**

La pratique régulière d'exercice physique est à l'origine d'une diminution du stress oxydant vasculaire. En effet, de nombreuses études rapportent que non seulement l'entraînement réduit la production d'EOR, mais il augmente également les capacités antioxydantes de l'organisme, et notamment au niveau de l'endothélium vasculaire (Miyazaki et al., 2001, Ristow et al., 2009, Oztasan et al., 2003, Navarro et al., 2004). Fukai et al. ont montré que l'exercice augmente l'expression des trois isoformes de SOD (CuZn-SOD, ec-SOD et Mn-SOD)(Fukai et al., 2000), permettant ainsi la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène. Ceci permet notamment de prévenir la réaction de l'O<sub>2</sub><sup>•-</sup> avec le NO et ainsi d'augmenter la bio-disponibilité du NO (Bivalacqua et al., 2003).

L'activité physique répétée, permet également de limiter la production d'EOR, notamment, en réduisant l'expression des sous-unités de la NADPH oxydase, limitant ainsi son activité (Duerschmidt et al., 2006). De plus, chez des patients atteints de maladies coronaires ayant suivi un protocole d'entraînement curatif, il a été observé une réduction de l'expression des récepteurs à l'Ang II, AT-1, au niveau des cellules musculaires lisses des artères mammaires internes (Adams et al., 2005). Or la fixation de l'Ang II sur ses récepteurs au niveau de la paroi artérielle, active la production d'EOR *via* la NADPH oxydase (Tetsuro et al., 2011). L'exercice physique permet donc de limiter la production d'EOR, en augmentant les défenses antioxydantes vasculaires, et en réduisant l'activité de certaines protéines pro-oxydantes.



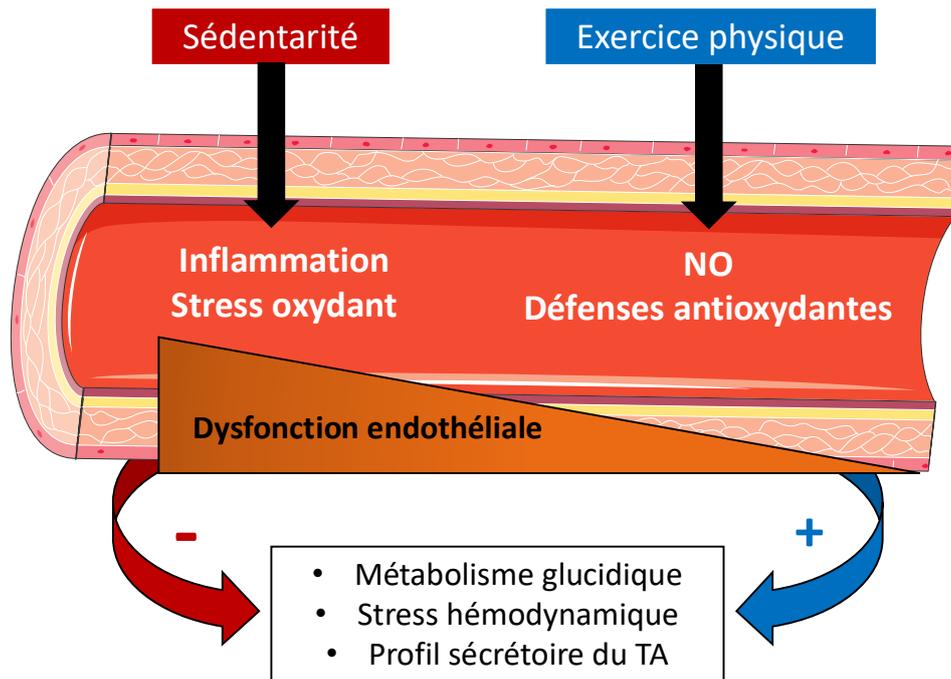
L'exercice physique améliore la fonction endothéliale de sujet sains en potentialisant la voie du NO et les défenses antioxydantes vasculaires. Il semble donc intéressant d'étudier comment l'exercice physique peut moduler les dysfonctions endothéliales induites par des troubles métaboliques aigus ou chroniques.

## 2. L'EXERCICE PHYSIQUE ET LES DÉSORDRES MÉTABOLIQUES

### 2.1. Exercice physique et Syndrome métabolique

L'exercice physique permet d'atténuer individuellement la plupart des troubles métaboliques qui caractérisent le SMet. En effet, l'exercice physique pratiqué de manière régulière, réduit les phénomènes inflammatoires, la pression artérielle, restaure la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline, et améliore le métabolisme musculaire (Golbidi et al., 2012 ; Roque et al., 2013). De plus, un protocole d'entraînement chez des sujets atteints de SMet permet d'améliorer la fonction endothéliale au niveau d'artères de conduit (Seligman et al., 2011 ; Da Silva et al., 2012 ; Lavrencic et al., 2000). Des études expérimentales permettent de confirmer ces résultats sur des artères de résistance (Arvola et al., 1999 ; Xiang et al., 2005 ; Sebai et al., 2011).

Ainsi, l'exercice physique est une bonne stratégie pour traiter et/ou prévenir les désordres métaboliques impliqués dans l'installation de maladies cardiovasculaires (Hamer et al., 2012) (**Figure 20**). Dans la suite de notre exposé, nous verrons plus en détail comment l'exercice permet d'impacter certains éléments caractéristiques du SMet, tels que l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, et l'obésité.



**Figure 20** : Impact de l'exercice physique sur la fonction endothéliale en condition de SMet.

## 2.2. Exercice physique et régulation de la glycémie

L'exercice physique régulier a des conséquences bénéfiques sur le métabolisme glucidique. En effet, une méta-analyse réalisée sur des sujets diabétiques, rapporte que malgré le peu d'effet sur la masse corporelle globale, l'exercice physique régulier améliore le contrôle de la glycémie (Boulé et al., 2001 et 2003). En effet, il stimule l'expression des transporteurs GLUT 4 au niveau de la membrane des cellules musculaires, permettant ainsi d'augmenter la captation du glucose (Christ-Roberts et al., 2004 ; Wang et al., 2009). Ce mécanisme, à l'origine d'une réduction de la glycémie permet de limiter la production d'insuline par le pancréas, ou le besoin à l'apport exogène d'insuline chez des sujets diabétiques insulino-dépendants (Feyter et al., 2007). De plus, l'exercice physique augmente l'expression d'Akt (Christ-Roberts et al., 2004), favorisant ainsi la voie d'activation de la eNOS médiée par l'insuline, *via* IRS1 et PI3K (Sato et al., 2003 ; Sigal et al., 2004). Le senseur métabolique AMPK aurait un rôle non négligeable dans les effets bénéfiques de l'exercice physique (Sigal et al., 2004).

Enfin, deux études (Minato et al., 2000 ; Shima et al., 1997), démontrent que, grâce à la capacité de l'exercice physique à améliorer, d'une part la sensibilité des tissus à l'insuline, et d'autre part la régulation de la glycémie, celui-ci permet de préserver l'état de fonctionnement



des cellules  $\beta$  pancréatiques. Cependant, aucune étude n'a, à ce jour, pu mettre en évidence un effet direct de l'exercice physique sur le pancréas.

### **2.3. Exercice physique et système nerveux sympathique**

Une dérégulation de l'activité du SNS, est un élément clé de l'apparition d'hypertension artérielle (Schlaich et al., 2004 ; Esler et al., 2016), d'infarctus du myocarde (Hogarth et al., 2006) et d'insuffisance cardiaque chronique (Floras et al., 2015 ; Kishi et al., 2011), pathologies responsables d'environ 45% de décès en Europe (Towsen et al., 2015). De nombreux traitements pharmacologiques sont utilisés, afin de limiter l'hyperactivité du SNS chez des patients atteints de pathologies cardiovasculaires (béta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion du système rénine angiotensine, statines, inhibiteurs de cholinestérase, notamment)(Triposkiadis et al. 2009 ; Liggett et al., 2008), et également des techniques chirurgicales plus invasives (e.g. dénervation rénale, stimulation vagale, stimulation des barorécepteurs carotidiens)(Singh et al., 2013). Mais l'exercice physique apparaît comme une thérapie non pharmacologique naturelle très efficace, capable d'agir de manière globale sur tous les effets indésirables causés par une hyperactivité sympathique. En effet, il a été montré chez des patients atteints de complications cardiovasculaires, que l'exercice physique diminue la fréquence cardiaque (Myers et al., 2007 ; Pierpont et al., 2000), et également l'activité sympathique au niveau musculaire (Mimura et al., 2005 ; Notarius et al., 2015).

Bien que les mécanismes ne soient pas encore bien clairs, différentes pistes ont été décrites, expliquant comment l'exercice agit sur ce SNS. Notamment la réduction de la concentration plasmatique de noradrénaline, chez des personnes souffrant d'insuffisance cardiaque, après un protocole d'entraînement en endurance de 3 mois (Rengo et al., 2013), démontre l'impact bénéfique de l'exercice physique sur le SNS, chez des personnes souffrant d'hypertension artérielle ou d'insuffisance cardiaque. L'exercice physique semble également stimuler la production et l'activation de la nNOS au niveau du noyau paraventriculaire, responsable d'une diminution de l'activité du SNS (Patel et al., 2012). La diminution de la production de NO par la eNOS au niveau des tissus périphériques (Smith et al., 1996), et par la nNOS au niveau neuronal (Zhang et al., 1998), participent à l'installation de l'hypertension artérielle et donc de l'insuffisance cardiaque (Drexler et al., 1992). L'exercice physique



permet de restaurer le niveau de production de ce neurotransmetteur en stimulant les deux isoformes de l'enzyme, et notamment la nNOS au niveau de la carotide, favorisant ainsi la sensibilité des chémorécepteurs, délétères dans le cas d'insuffisance cardiaque (Li et al., 2008). L'exercice physique limite aussi l'action hypertensive de l'Ang II (Kumagai et al., 1994), en limitant l'expression de ses récepteurs AT1 au niveau du noyau paraventriculaire (Haack et al., 2014 ; Patel et al., 2012). Il permet également de limiter l'activité du RAS (Felix et Michelini, 2007 ; Kar et al., 2010).

La pratique régulière d'exercice physique est recommandée pour des personnes atteintes d'hypertension artérielle (Chobanian et al., 2003 ; Pescatello et al., 2004). Il permet de réduire les RPV (Cornelissen et al., 2005) et donc la PA (Cardoso et al., 2010). Des études cliniques et expérimentales montrent également qu'un entraînement en endurance permet d'améliorer la fonction vasculaire chez des sujets hypertendus (Joyner et al., 2009 ; Roque et al., 2013), notamment au niveau des petites artères. En effet l'exercice semble augmenter la capacité de relaxation endothéliale dépendante d'artères de sujets ou d'animaux hypertendus. (Higashi et al., 1999 ; Gunduz et al., 2011 ; Yang et al., 2011). Ce phénomène serait lié à une amélioration fonctionnelle de la voie eNOS/NO (Graham et al., 2004 ; Chen Hi et al., 1996).

L'effet bénéfique de l'exercice physique sur l'activité du SNS est également intéressant au niveau du tissu adipeux. En effet, ce tissu possède des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ -adrénergiques, dont la proportion régule l'activité lipolytique des adipocytes (Lafontan et al., 2003 et 2009). La stimulation des récepteurs  $\alpha$  inhibe la lipolyse à l'inverse des récepteurs  $\beta$  qui l'active. (Mauriège et al., 1991 ; De Glisezinski et al., 1998). Il a été observé une augmentation de la proportion des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques sur le tissu adipeux d'individus obèses, favorisant ainsi le stockage énergétique et la prise de masse adipeuse (Zouhal et al., 2013). L'exercice physique, en plus de favoriser la perte de masse grasse, modifie la sensibilité et l'expression des récepteurs adrénégiques au niveau du tissu adipeux, en favorisant la lipolyse. Ce phénomène a été observé après un protocole d'entraînement en endurance (Glisezinski et al., 2003 ; Richterova et al., 2004) et dynamique à haute intensité (Polak et al., 2005). Ces résultats démontrent l'importance de coupler un régime alimentaire et un protocole d'entraînement pour favoriser la perte de masse grasse chez des personnes obèses. En effet, sans effet de l'exercice physique, le tissu adipeux conserve ses propriétés anti-lipolytique, ce



qui favorise le reprise de masse adipeuse rapide après l'arrêt du régime alimentaire (Nicklas et al., 1997).

## 2.4. Exercice physique et Obésité

### 2.4.1. Quel est l'impact de l'exercice physique sur la masse du TA ?

L'exercice physique est reconnu comme une stratégie très intéressante pour lutter contre l'obésité (**Figure 21**). En effet, il influence la balance énergétique en faveur d'un déficit calorique, grâce à l'utilisation des différents substrats, glucidiques et lipidiques, pour le fonctionnement musculaire, et également grâce à la thermogénèse. Pourtant, un protocole d'entraînement régulier effectué par des personnes souffrant d'obésité ne permet pas une importante réduction de la masse corporelle. En effet, on observe chez des personnes en surpoids, une diminution de la masse grasse, compensée par une augmentation de la masse musculaire. Ainsi l'exercice physique chronique entraîne une modification de la répartition des masses, à l'origine d'une amélioration du métabolisme général (Boulé et al., 2001 ; Mourrier et al., 1997, Tuomilehto et al., 2001).

L'obésité se caractérise par une accumulation de TA de manière globale au sein de l'organisme. Cependant, en fonction de la localisation, ce tissu n'a pas le même impact biologique. En effet les dépôts adipeux dans la partie basse du corps (obésité glutéo-fémorale) sont peu néfastes pour l'organisme, alors que ceux situés dans le haut du corps (obésité abdominale ou viscérale) sont particulièrement délétères à cause de leur proximité avec les viscères. Et de manière intéressante, le TA viscéral, serait particulièrement impacté par l'exercice physique (Thomas et al., 2000 ; Schwartz et al., 1991).

La diminution de la masse adipeuse par l'exercice, s'apparente à une diminution de la taille des adipocytes, plutôt qu'à une diminution de leur nombre (You et al., 2006). En effet la régénération des adipocytes est assez longue, et requiert donc un protocole d'entraînement important dans la durée, comme ceux pratiqués par les sportifs de haut niveau.

Ainsi malgré une faible diminution du poids corporel total, l'exercice physique permet d'améliorer le métabolisme général, en diminuant la quantité de TA néfaste à l'organisme, et en augmentant la masse musculaire active métaboliquement et bénéfique à l'homéostasie vasculaire notamment.



#### 2.4.2. Effets bénéfiques de l'exercice physique sur la dyslipidémie.

L'exercice chronique est bénéfique pour le métabolisme lipidique, il est même considéré comme étant l'une des meilleures stratégies non-pharmacologique de prévention ou d'atténuation de la dyslipidémie liée au diabète de type 2 (Gaede et al., 2003 ; Teixeira de lemos et al., 2009 ; Berg et al., 1994).

L'étude de Teixera-Lemos et al. montre chez des rats Zucker, privés génétiquement de récepteur à la leptine, qu'un entraînement chronique induit une diminution du cholestérol total et des triglycérides circulants (Teixeira de lemos et al., 2009). En effet, l'exercice semble notamment via une stimulation de la lipolyse, et une augmentation de la  $\beta$ -oxydation, diminuer la concentration de triglycérides dans le plasma, augmenter l'utilisation des acides gras libres circulants par les tissus, et améliorer le profil du cholestérol en réduisant la concentration de LDL et en augmentant celle des HDL (*high density lipoprotein*) (Goldhammer et al., 2007). Les muscles squelettiques sont touchés en priorité par un exercice chronique qui, en plus d'augmenter leur force et leur résistance, améliore leur métabolisme et notamment leur métabolisme lipidique. En effet, on observe une augmentation de la capacité oxydative musculaire, associée à une augmentation du nombre de capillaires et du nombre de fibres oxydatives. Toutes ces adaptations permettent aux muscles de mieux capter les acides gras libres circulants afin de les utiliser comme source énergétique, favorisant ainsi le profil lipidique sanguin (Luquet et al., 2005).

#### 2.4.3. Influence de l'exercice physique sur le phénotype adipocytaire

L'un des aspects bénéfiques de l'exercice sur le métabolisme cellulaire est qu'il est notamment capable d'impacter le phénotype de certains adipocytes blancs en les rendant métaboliquement plus actif. Le tissu adipeux blanc sous-cutané (TAsc) est le TA le plus touché par ce phénomène appelé « beigisation » (« browning » pour les anglophones) (Enerback et al., 2009 ). Certains adipocytes de ce TAsc ont la capacité de se transformer en adipocytes bruns en réponse à différents stimuli, tels qu'une forte exposition au froid (Petrovic et al., 2009), une activation  $\beta$  adrénergique (Ishibashi et al., 2010) ou bien suite à un protocole d'entraînement physique en endurance (Stanford et al., 2015 ; Sutherland et al., 2009 ; Trevellin et al., 2014 ; Bostrom et al., 2012 ; Cao et al., 2011). Ces adipocytes dits adaptatifs, possèdent une signature moléculaire particulière (Wu et al., 2012), ils expriment d'avantage l'enzyme thermo-productrice UCP-1, et sont multiloculaires, à l'inverse des adipocytes blancs constitutifs du TA blanc (Enerback et al., 2009 ; Ishibashi et al., 2010).



Les adipocytes bruns ont tout d'abord été observés en grande quantité chez les animaux hibernant pour les protéger du froid pendant leur longue période de sommeil. Chez les humains, on retrouve des reliquats de ce tissu adipeux bruns, dispersés au niveau du tronc, à proximité des os (TA brun intrascapulaire, intercostal, cervical, et paravertébral principalement). Le rôle de ces adipocytes bruns est de produire de la chaleur grâce à la combustion d'AGL. La  $\beta$ -oxydation de ces AGL au sein des mitochondries permet d'augmenter le pouvoir réducteur de l'espace inter-membranaire mitochondrial, induisant la formation de molécule d'ATP et d'énergie sous forme de chaleur par l'enzyme UCP-1 (Villaroya et al., 2016). Les adipocytes bruns sont composés d'un grand nombre de mitochondries, caractérisées par une expression importante d'UCP-1, ce qui en fait un marqueur spécifiques de ces adipocytes.

Ainsi, certains stimuli sont capables d'induire un changement phénotypique des adipocytes. Un protocole d'entraînement de onze jours suffirait à induire une augmentation de l'expression d'UCP-1, ainsi qu'une amélioration de la vascularisation du TAsc (Stanford et al., 2015). Les mécanismes par lesquels l'exercice physique favorise ce phénomène de beigisation sont encore mal compris. Une hypothèse serait liée à la diminution de la taille des adipocytes et à leur contenu lipidique, qui a pour conséquence de réduire l'isolation thermique de l'organisme, qui pousse donc le TA à se métamorphoser pour produire d'avantage de chaleur (Nedergaard et al., 2014 ; Hirata et al., 2011). Des études ont également fait le rapprochement, entre l'augmentation de la stimulation adrénergique du TAsc sur des sujets entraînés, et l'augmentation de la beigisation de ce même tissu (Ranallo et Rhodes, 1998 ; Nedergaard et al., 2014). Un facteur neurotrophique dérivé de l'hypothalamus serait capable de stimuler les adipocytes adaptatifs, et quelques myokines, l'irisin (Bostrom et al., 2012), la meteorinlike (Feldman et al., 2006), et la  $\beta$  acide aminobutyrique (Ranallo et al., 1998) sont aussi proposées pour expliquer ce phénomène.

Au-delà d'une augmentation des protéines spécifiques du TA brun, au sein des adipocytes influencés par un exercice physique répété, certains auteurs rapportent une augmentation de l'activité mitochondriale. En effet, il a été rapporté au bout de huit semaines d'entraînement, une élévation de l'activité du cytochrome C de la CTM, associée à celle de l'acide tricarboxyle malate deshydrogénase, enzymes clés de l'activité mitochondriale (Stallknecht et al., 1991). Après onze jours d'entraînement, il a été observé une augmentation significative du taux d'O<sub>2</sub> consommé au niveau du TAsc, confirmant l'augmentation de l'activité mitochondriale (Stanford et al., 2015 ; Vernochet et al., 2012) ainsi qu'une



augmentation de la production d'ARNm de PGC1 $\alpha$ , marqueur de la biogénèse mitochondriale (Sutherland et al., 2009). Ceci suggère que la répétition d'exercice physique participe à un accroissement de la production de mitochondries au sein du TA.

La eNOS, une enzyme particulièrement impactée par l'exercice physique, serait également impliquée dans la biogénèse mitochondriale au sein du TA. En effet, sur des souris ayant nagé pendant trente jours, une augmentation de la production de PGC1 $\alpha$ , et d'autres marqueurs de la biogénèse et de l'activité mitochondriale (NrF1, TFnM, Cox4, ADN mitochondrial) sont observés, alors que ce phénomène est totalement abolit chez leurs homologues délété pour le gène de la eNOS (eNOS<sup>-/-</sup>). Le même résultat est observé concernant la beigeisation du TA blanc sous-cutané (Trevellin et al., 2014).

Ainsi le TAsc possède une grande plasticité lui permettant de s'adapter rapidement à certains stimuli ou stress, dont l'exercice physique.

#### 2.4.4. Comment l'exercice physique influence la sécrétion d'adipokines ?

**La leptine** est une hormone satiétante sécrétée par le tissu adipeux, capable de se fixer sur des récepteurs hypothalamiques afin de réduire la sensation de faim et d'augmenter la dépense énergétique. (Halaas et al., 1995; Oswai et al., 2010). Chez des individus en état d'obésité, la concentration circulante de cette hormone est accrue, ce qui entraîne une résistance à la leptine (Lonngvist et al., 1995; Morris et al., 2009). De plus cette cytokine influence l'inflammation tissulaire, puisqu'elle stimule la production de TNF $\alpha$  (Tilg et Moschen, 2006). Quatre (Gollisch et al., 2009) et sept (Sakurai et al., 2009) semaines d'exercice physique entraînent une diminution du niveau de leptine dans le tissu adipeux blanc viscéral et sous cutané de souris. Bien qu'on ne retrouve pas les mêmes résultats chez des patients atteints d'obésité, de nombreuses études montrent un effet bénéfique de l'exercice physique sur la leptinémie (Ishii et al., 2001 ; Polak et al., 2006). Cet effet semble fortement corrélé à la masse de TA viscéral, cependant les effets de l'exercice physique serait indépendant de la diminution de la masse du TA (Reseland et al., 2001 ; Berggren et al., 2005).

La concentration de TNF $\alpha$  est fortement élevée au sein du TA blanc de personnes atteintes d'obésité (Qi et Pekala, 2000 ; Cawthorn et Sethi, 2008). La concentration de cette cytokines au sein du TA blanc viscéral est fortement corrélé avec l'indice de masse corporel et l'insulinémie (Hotamisligil et al., 1995). En effet le TNF $\alpha$  inhiberait le substrat du



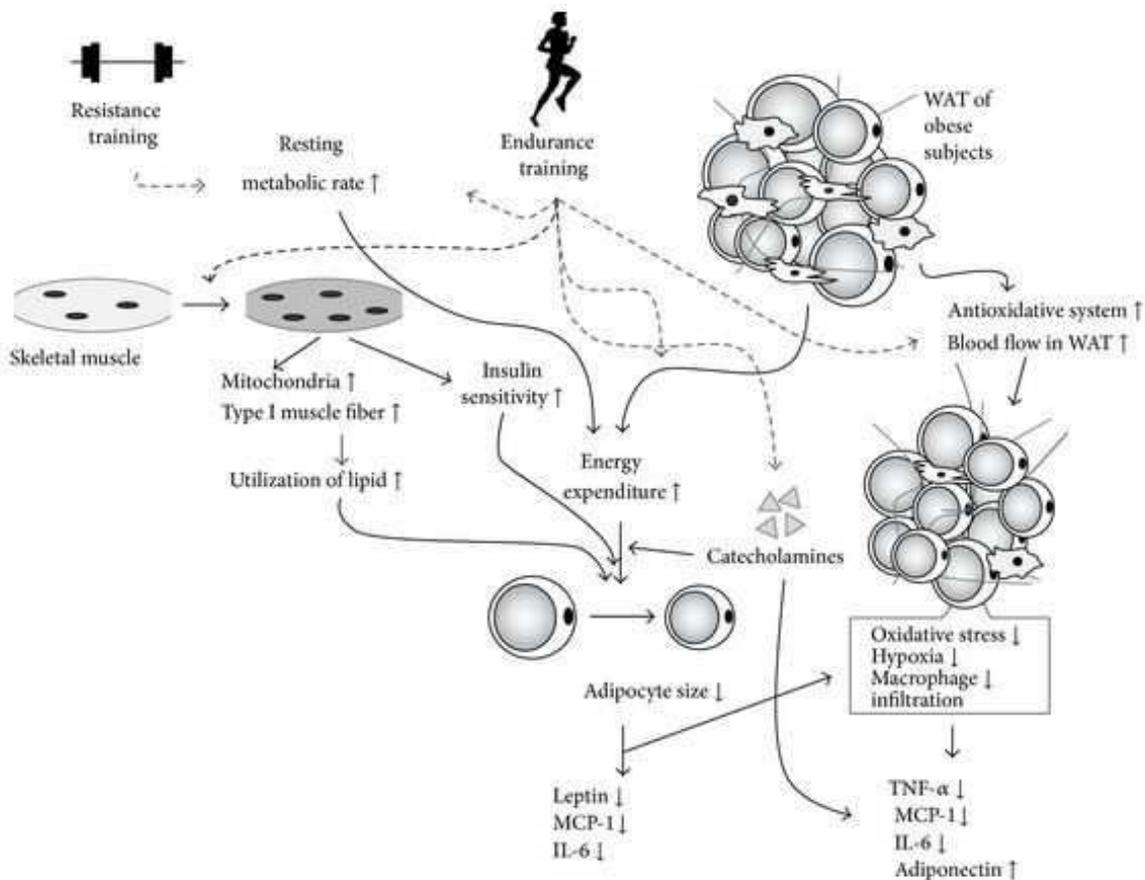
récepteur à l'insuline IRS-1 au niveau des cellules musculaires et adipocytaires, ce qui aurait pour conséquences de réduire l'expression des transporteurs de glucose et de limiter la production d'adiponectine, l'un comme l'autre participant à l'installation d'une insulino-résistance (Hotamisligil et al., 1994 ; Maeda et al., 2001). On a observé chez des souris rendues obèses par un régime riche en lipides pendant six mois, une diminution de l'expression de TNF $\alpha$  au sein du TA blanc viscéral, suite à un protocole d'entraînement de 6 semaines (Bradley et al., 2008 ; Vieira et al., 2009). Cet effet est retrouvé dans d'autres études expérimentales (Sakurai et al., 2009 et 2005), cependant il existe des résultats contradictoires sur l'impact de l'exercice physique sur l'expression de TNF $\alpha$ . En effet certains travaux expérimentaux (Nara et al., 1999 ; Lira et al., 2009) ou cliniques (Bruun et al., 2005 ; Christiansen et al., 2009) rapportent une augmentation ou aucune modification du niveau de TNF $\alpha$  dans le TA blanc à la suite d'un protocole d'entraînement.

Il est classiquement établi que la concentration en **MCP-1** (monocyte chemotactic factor 1) est anormalement élevée chez des personnes atteintes d'obésité. Ces cytokines participent à l'installation d'une inflammation chronique en favorisant l'infiltration des macrophages au sein du TA. L'exercice physique répété semble avoir un effet bénéfique sur l'expression de cette cytokines dans le TA blanc sur des modèles murins obèses (Bradley et al., 2008 ; Vieira et al., 2009), mais ces résultats ne sont pas retrouvés lors d'explorations cliniques (Gollisch et al., 2008 ; Christiansen et al., 2010). Il est toutefois bien établi que le taux de MCP-1 circulant chez des individus obèses est diminué après un protocole d'entraînement régulier (Bruun et al., 2006 ; Berggren et al., 2005).

**L'adiponectine** est capable de stimuler l'oxydation des acides gras libres au sein du tissu adipeux, elle favorise l'absorption du glucose au niveau des muscles squelettiques, et elle inhibe la néoglucogenèse hépatique (Kadowaki et al., 2006). Elle possède également une capacité anti-inflammatoire, grâce à son effet inhibiteur sur l'expression de TNF $\alpha$  au sein des macrophages, et en augmentant la concentration de protéine anti-inflammatoire telle que l'interleukine 10 (Wolf et al., 2004). En condition d'obésité, l'expression d'adiponectine au sein du TA blanc, ainsi que sa concentration sanguine sont réduites, et ceci serait étroitement lié à l'installation d'une insulino-résistance (Kadowaki et al., 2006). Quinze semaines d'entraînement, associées à un régime hypocalorique, augmente l'expression d'adiponectine au sein du TA blanc sous cutané d'individu obèses (Bruun et al., 2006 ; Berggren et al.,



2005). On retrouve des résultats similaires chez des rats obèses entraînés sur tapis roulant durant neuf semaines (Miyazaki et al., 2010). Cependant, différentes études ne montrent pas d'effet de l'exercice physique sur la concentration plasmatique d'adiponectine chez des personnes en surpoids ou obèses, malgré une amélioration de l'insulino-résistance (Nassi et al., 2005 ; Hulver et al., 2002 ; Marcel et al., 2005). La concentration d'adiponectine plasmatique serait d'avantage impactée par la perte masse grasse que par l'exercice physique (Hulvert et al., 2002).



**Figure 21** : Effets de l'exercice physique sur le métabolisme lipidique.

Adapté de Sakurai et al., 2013

MCP-1 : monocyte chemotactic factor-1 ; IL-6 : interleukine 6 ; IL-8 : interleukine 8 ; WAT : Tissu adipeux blanc ; TNF $\alpha$  : tumor necrosis factor alpha.

Ainsi, l'exercice physique améliore, de manière non négligeable le profil biologique du TA, et son impact métabolique sur la physiologie de l'organisme. À notre connaissance, une seule équipe s'est intéressée aux effets de l'exercice physique sur le PVAT d'artères coronaires de porcs dyslipidémiques, et celle-ci ne montre pas d'impact bénéfique de



l'exercice physique sur la bio-communication entre la fonction vasculaire et le PVAT (Reifenberger et al., 2007 ; Bunker et Laughlin, 2010). **Dans l'étude n°3 de ce travail de doctorat, en utilisant le même modèle de rat que dans l'étude n°2, nous nous sommes intéressés aux effets d'un protocole d'entraînement en endurance sur le PVAT et son impact potentiel sur la fonction vasculaire.**

### **Partie III- Ce qu'il faut retenir :**

- ✓ L'exercice physique pratiqué régulièrement à intensité modérée permet de préserver et/ou de potentialiser la fonction vasculaire.
- ✓ Dans le cadre de pathologies cardiométaboliques, l'exercice physique améliore le métabolisme glucidique par la voie de l'insuline. Il favorise également le métabolisme lipidique.
- ✓ **L'exercice physique est une stratégie de prévention naturelle efficace contre les altérations vasculaires transitoires ou installées.**