

ROLE PHYSIOLOGIQUE JOUE PAR
L'INTERLEUKINE-6 AU COURS DE L'EXERCICE
PHYSIQUE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MECANISMES DE
PRODUCTION PAR LE MUSCLE ET DES REPONSES
DU TISSU HEPATIQUE



Sébastien BANZET

Département des facteurs humains et pôle de génomique
Centre de Recherches du Service de Santé des Armées.

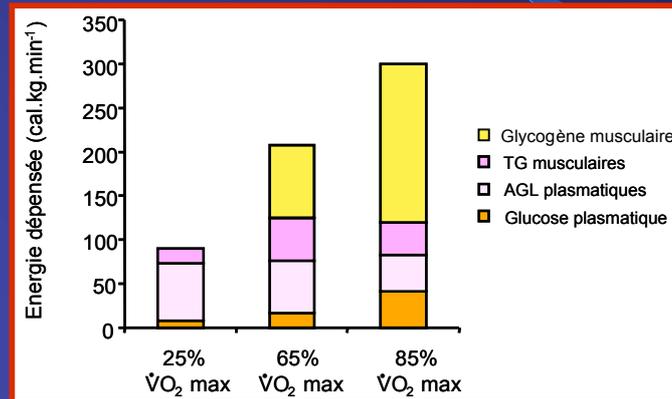
GLUCOSE
ACIDES GRAS



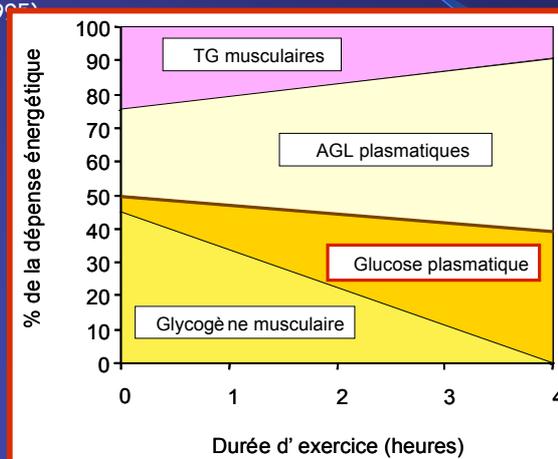
(ACIDES AMINES)



Contribution des 4 principales sources de substrats énergétiques après 30 minutes d'exercice (Romijn et coll, 1993)



Contribution des 4 principales sources de substrats énergétiques au cours d'un exercice (65-75% de la VO_2 max) (Coyle, 1995)



La production hépatique de glucose à l'exercice et sa régulation

- Deux voies métaboliques : glycogénolyse et néoglucogenèse
- Maintien de la glycémie malgré l'augmentation considérable de la consommation de glucose par le muscle
- Voies de régulations : rétrocontrôle par le glucose plasmatique, mécanismes d'anticipation, **contrôle hormonal** : couple insuline/glucagon,

Interleukine-6 et exercice prolongé

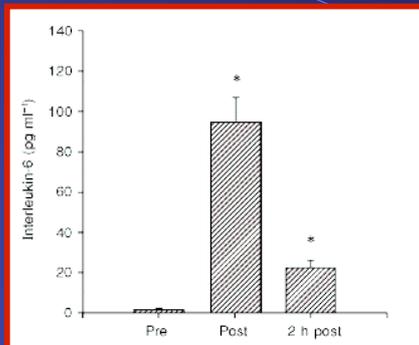


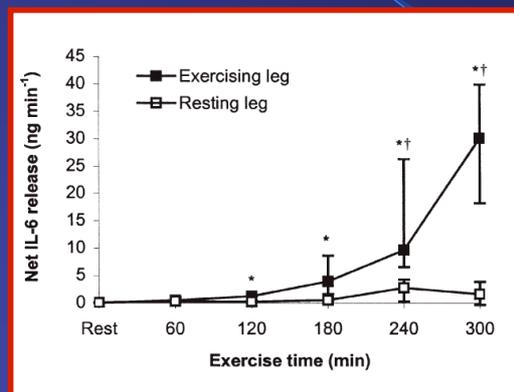
Figure 1. The plasma concentration of interleukin-6 (IL-6) before (Pre), immediately after (Post) and 2 h after (2 h post) a marathon race

* Significant difference from pre-exercise value, $P < 0.0001$.

Origine ?
Réaction inflammatoire ?

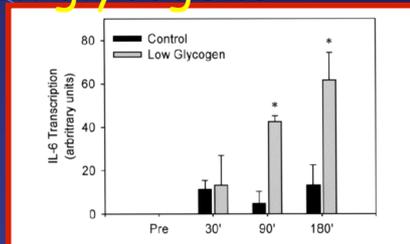
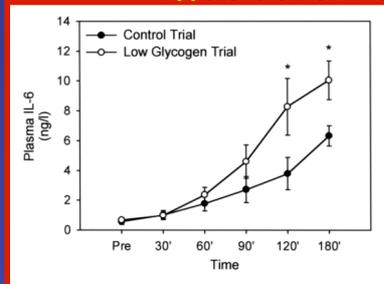
Ostrowski et coll, 1998

Une cytokine produite par le muscle actif uniquement

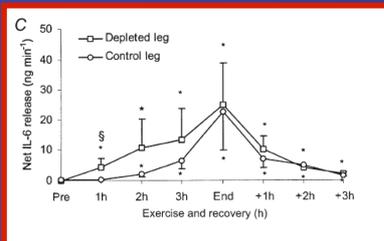


Steensberg et coll, 2000

Relation avec les réserves musculaires en glycogène



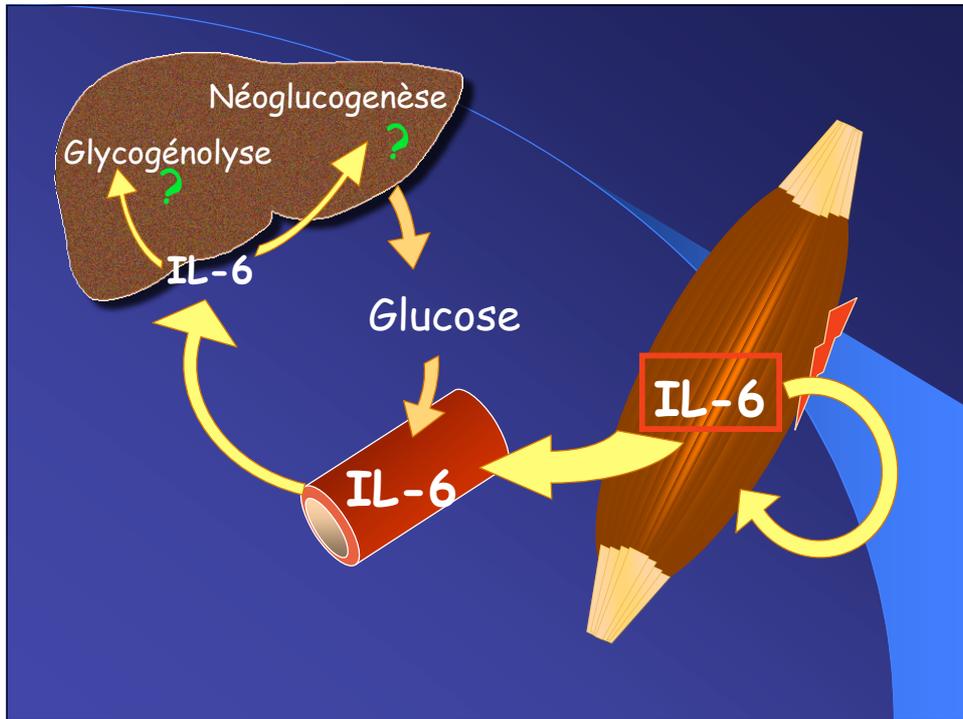
Keller et coll, 2001



Steensberg et coll, 2001

Interleukine-6 et exercice prolongé

- Produite par les muscle actifs uniquement, indépendamment de toute lésion musculaire ou réaction inflammatoire
- Production d'autant plus précoce et importante que les réserves en glycogène musculaire sont abaissées



Objectifs généraux

- **Muscle** : Analyse des mécanismes contrôlant la transcription du gène codant IL-6 dans le muscle lors d'un exercice prolongé (2 études)
- **Foie** : Analyse de la réponse du tissu hépatique (1 étude en cours)

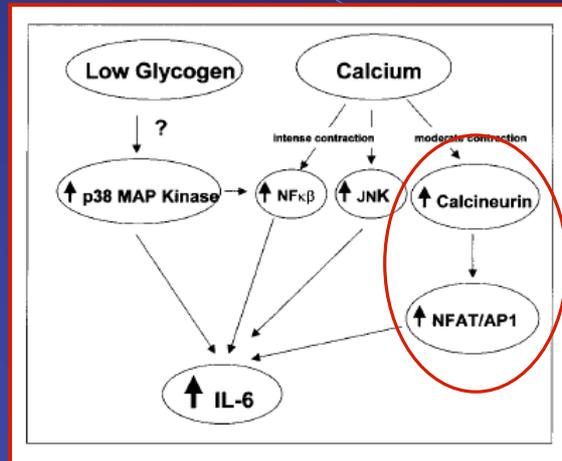
Aspects musculaires

Les déterminants de la
transcription du gène IL-6 à
l'exercice

Données de culture cellulaire

- Les cellules musculaires sont capables de produire de l'IL-6
- Les Mitogen Activated Protein Kinases (MAPK) et Nuclear Factor- κ B (NF- κ B) sont souvent impliqués
- Les mouvements intra-cellulaires de Ca^{2+} sont capables d'induire la production d'IL-6

Modèle théorique

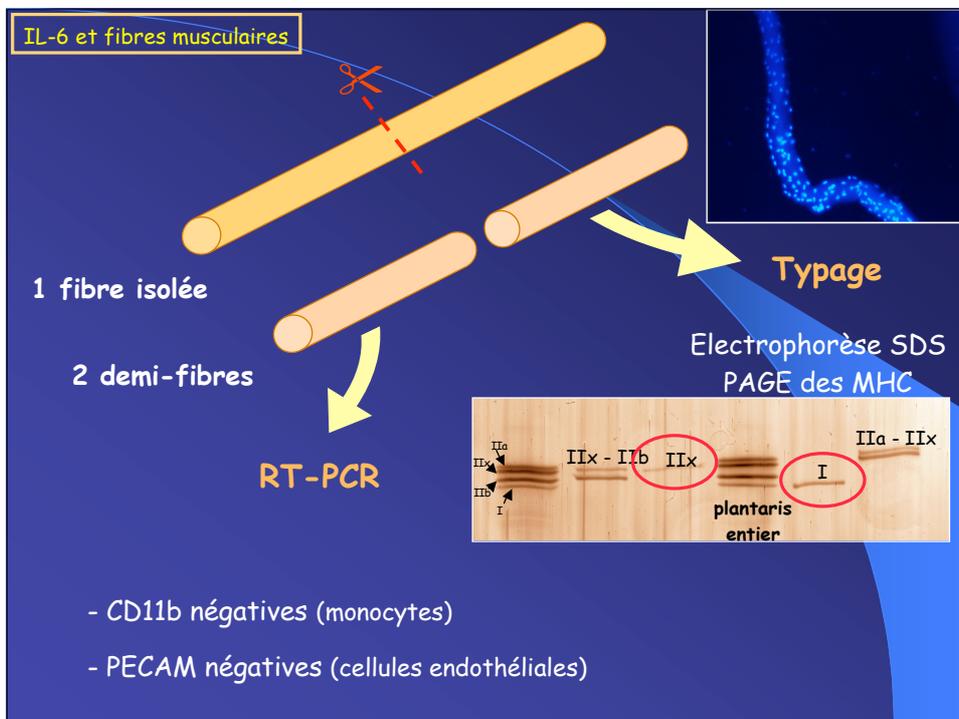
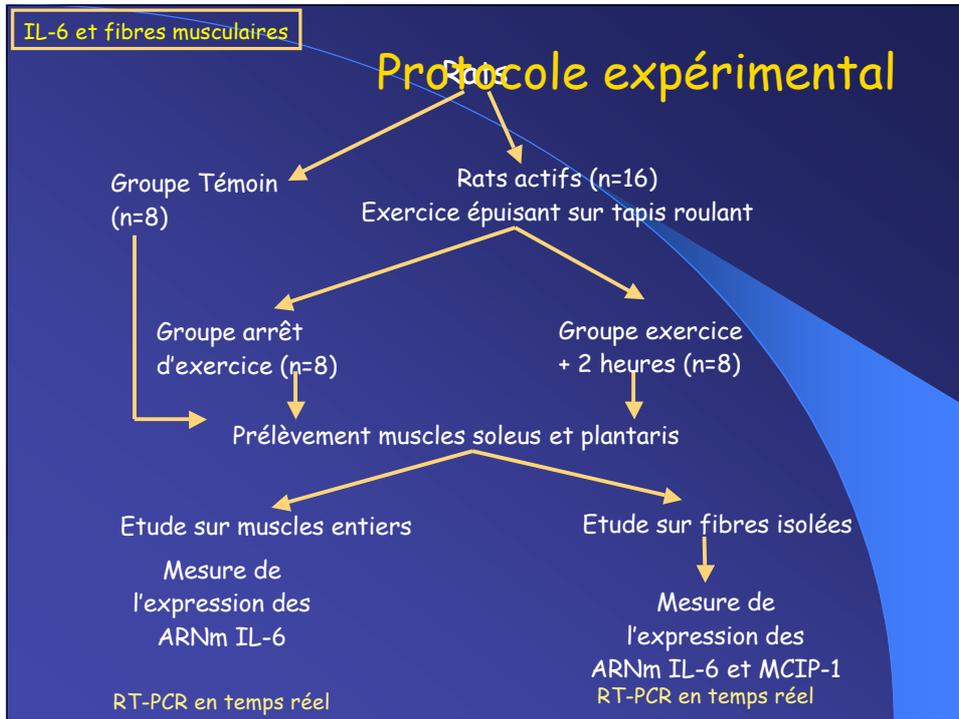


Febbraio et
Pedersen, 2002

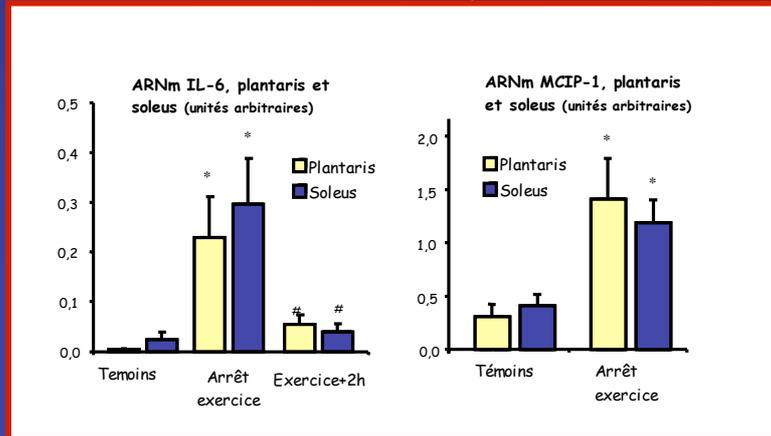
IL-6 et fibres musculaires

OBJECTIFS

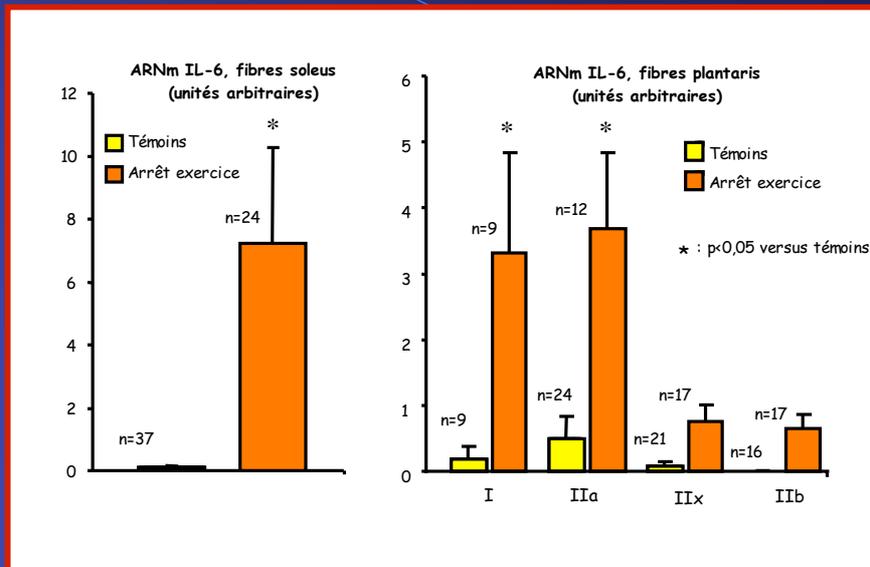
- Quelle est l'origine cellulaire de l'IL-6 ?
- Existe-t-il une différence de production d'IL-6 en fonction du type de fibre ? (lent/oxydatif, rapide/oxydatif ou rapide/glycolytique)
- Quels sont les rôles joués au **niveau cellulaire** par la disponibilité en glycogène et l'activité calcineurine ?



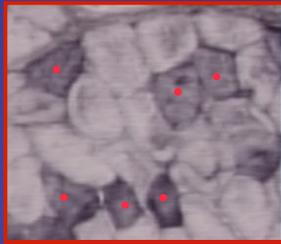
Validation du modèle



Mesures sur fibres isolées

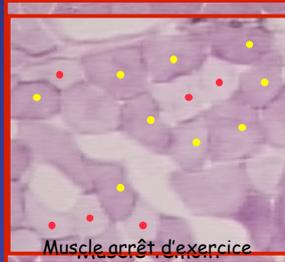


Contenu en glycogène des fibres



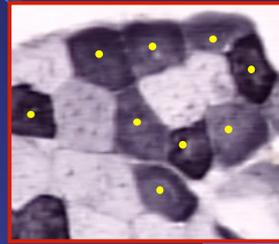
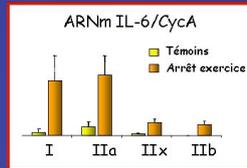
Immuno-histochimie
Ac anti MHC-I

• fibres de type I



Muscle arrêt d'exercice

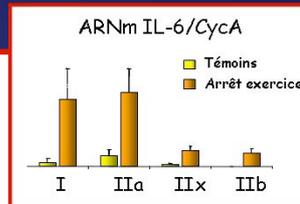
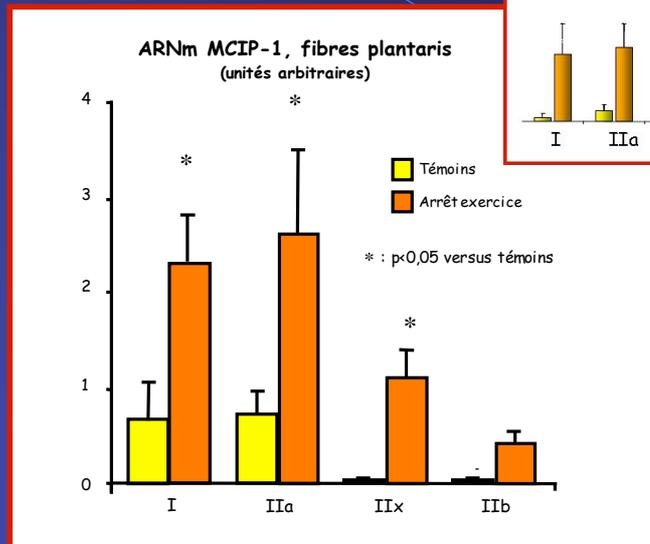
Coloration PAS



Immuno-histochimie
Ac anti MHC-IIa

• fibres de type IIa

Calcineurine - MCIP-1



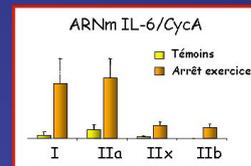
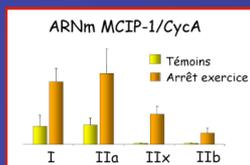
CONCLUSIONS

- Les fibres musculaires sont bien une source d'IL-6 à l'exercice
- La production d'IL-6 est le fait des fibres de type I et IIa, résistantes à la fatigue et recrutées le plus précocement
- Il n'existe pas de relation forte entre contenu en glycogène et production d'IL-6 au niveau cellulaire
- L'implication de la voie de la calcineurine peut être proposée

Banzet et coll, *J Physiol* 2005

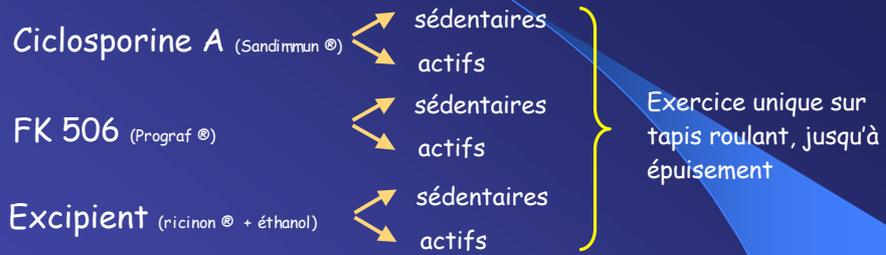
OBJECTIF

Etablir de façon formelle le lien présumé entre activation de la calcineurine et production d'IL-6 par le muscle actif



IL-6 et inhibition de la calcineurine

Rats

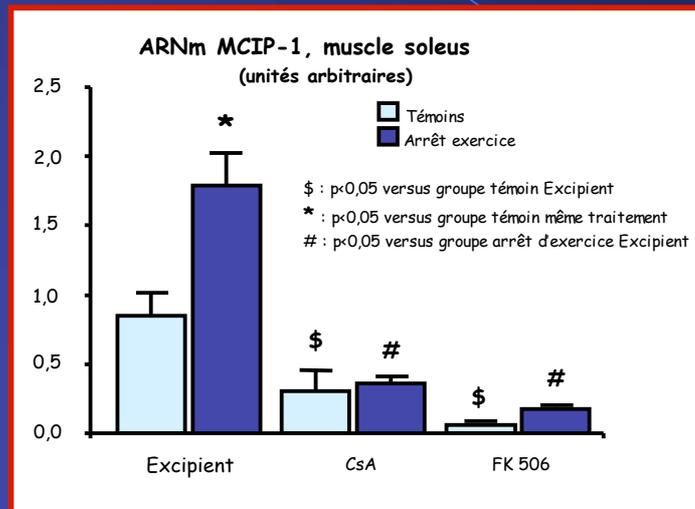


→ Mesure de l'expression des ARNm IL-6 et MCIP-1 dans les muscles soleus

→ Mesure des concentrations plasmatiques d'IL-6

IL-6 et inhibition de la calcineurine

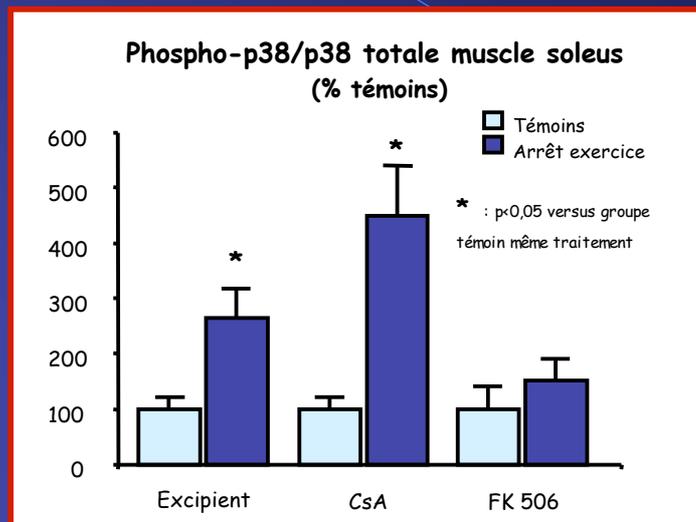
Evaluation de l'activité calcineurine



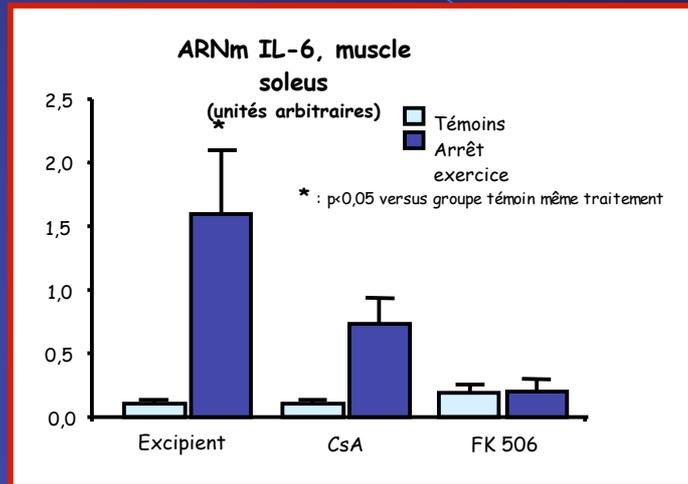
L'administration des inhibiteurs de la calcineurine n'affecte

- Ni les temps de course
- Ni la glycémie
- Ni le contenu en glycogène des muscles

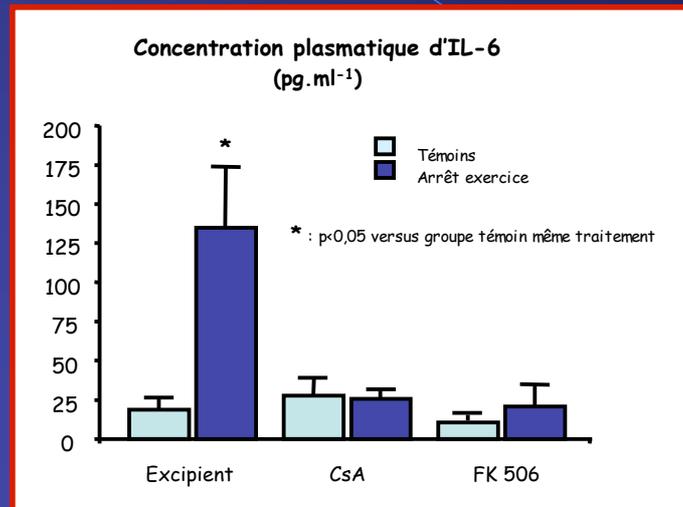
Phosphorylation de p38



Transcription du gène codant IL-6



IL-6 plasmatique



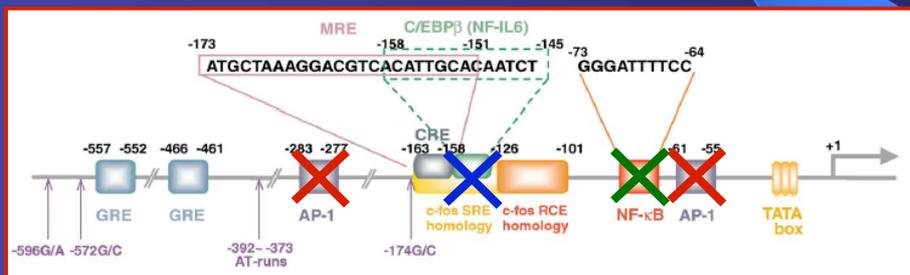
CONCLUSIONS

- La voie de la calcineurine est bien impliquée dans l'expression du gène IL-6 dans le muscle à l'exercice endurant
- Il existe d'autres signaux cellulaires qui co-stimulent la transcription du gène, dont p38

Banzet et coll, *J Cell Physiol* 2007

Synthèse des aspects musculaires

- Importance de l'origine myocytaire et de l'implication de la calcineurine
- Les mécanismes moléculaires en aval de la calcineurine (NFAT ? signalisations croisées ?)

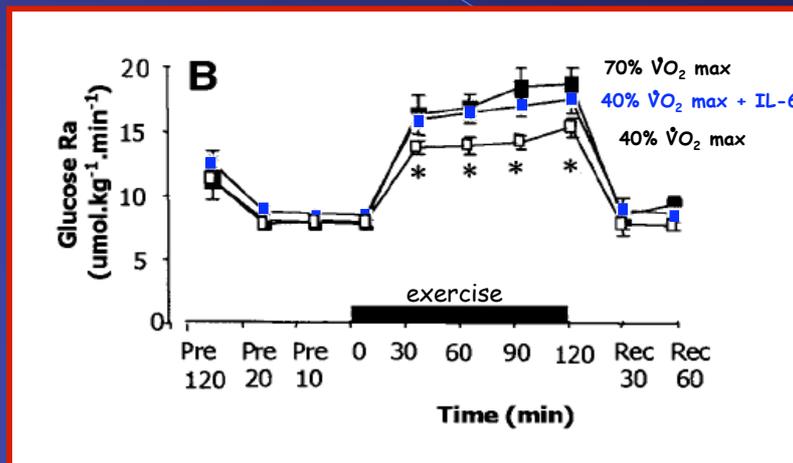


(Kamimura et Hirano, 2003)

Aspects hépatiques

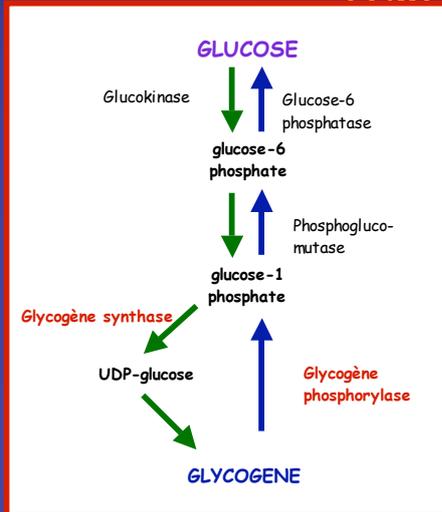
Etude de la réponse du tissu
hépatique

Production endogène de glucose à l'exercice



Febbraio et coll 2004

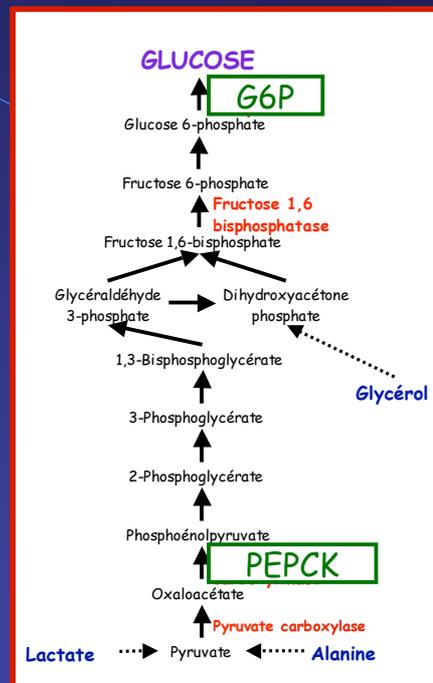
Production hépatique de glucose à l'exercice : Glycogénolyse



- Permet la libération de glucose à partir des unités glycosyl du glycogène hépatique
- Contrôlée par la phosphorylation/déphosphorylation d'enzymes clés
- Le stock hépatique de glycogène permet de contribuer à la PHG pendant 90 à 120 min d'exercice modéré

Néoglucogénèse :

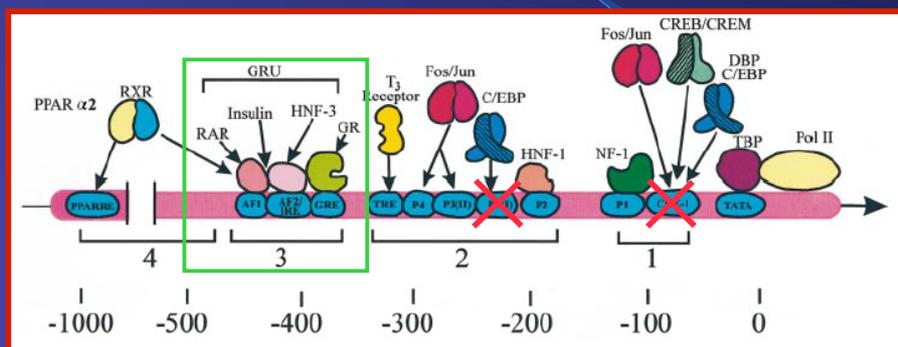
- Permet la synthèse de glucose à partir de substrats non glucidiques (lactate, glycérol, alanine)
- Repose sur plusieurs étapes enzymatiques dont certaines sont limitantes
- Plus grande inertie



Néoglucogenèse à l'exercice

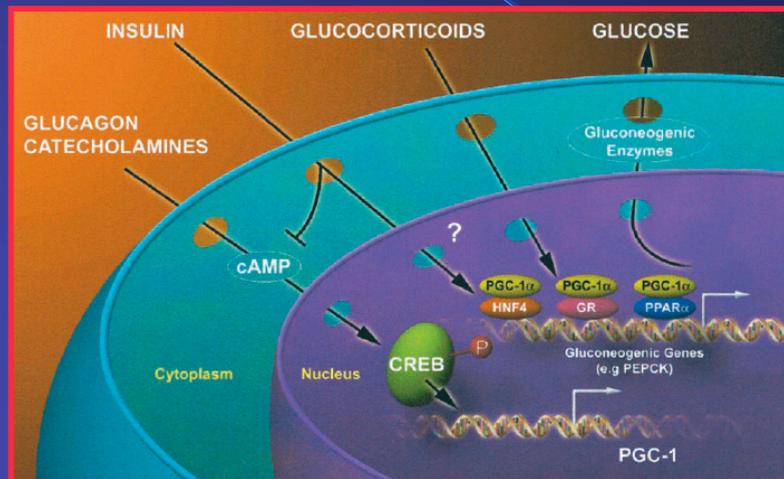
- Augmentation de l'activité des enzymes clés en réponse à l'exercice (Dohm et coll, 1985)
- L'inhibition de la PEPCK réduit le temps d'endurance (Turcotte et coll, 1990)
- Activité PEPCK augmente vers 30 min d'exercice
- Il existe une augmentation des ARNm codant PEPCK dans le foie dès 30 min d'exercice (X 2,7) qui se poursuit jusqu'à l'arrêt de l'épreuve (Friedmann et coll, 1994)

Contrôle du gène codant PEPCK à l'exercice



Croninger et coll, 1998

Notions récentes sur le contrôle de la néoglucogénèse

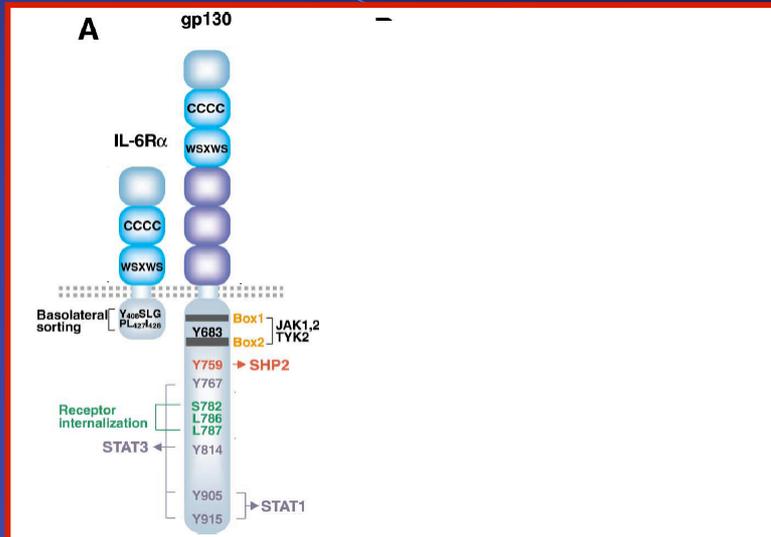


IL-6 et tissu hépatique

OBJECTIFS

- Mettre en évidence et caractériser la signalisation IL-6 dans le foie à l'exercice
- Déterminer si IL-6 est capable de moduler directement la néoglucogénèse hépatique

Signalisation IL-6

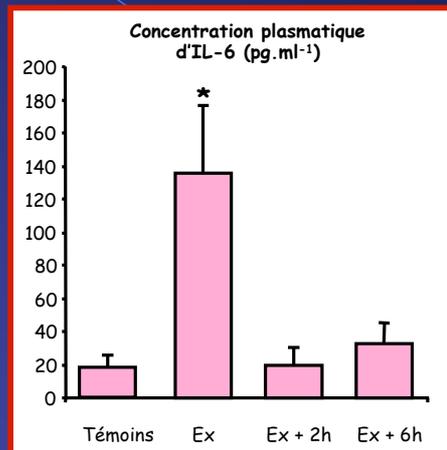


D'après Kamimura et Hirano, 2003

Les effets de l'exercice

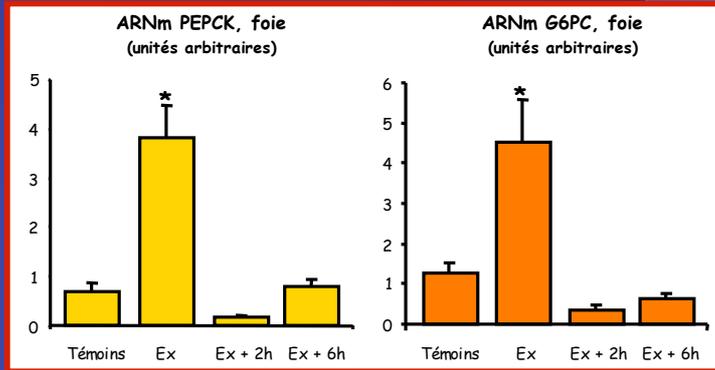
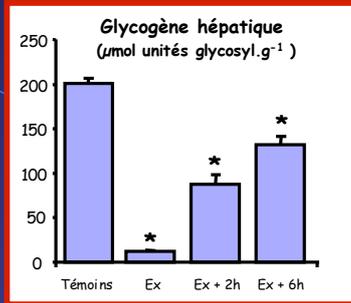
Rats réalisant un exercice unique épuisant sur tapis roulant

Un groupe témoins et 3 groupes actifs étudiés à l'arrêt de l'exercice, 2 h ou 6 h après

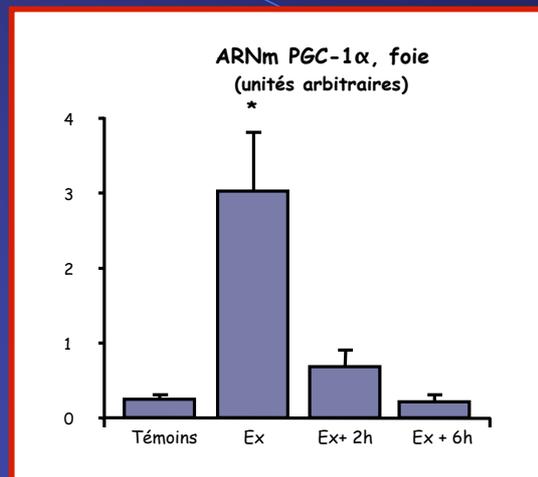


IL-6 et tissu hépatique

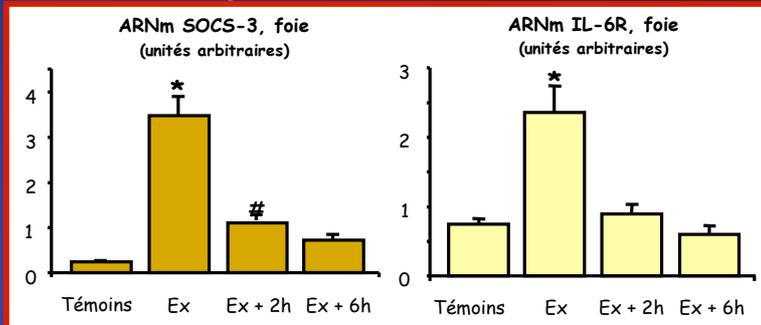
Métabolisme des hydrates de carbone



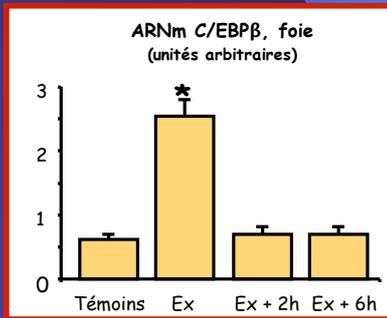
IL-6 et tissu hépatique



IL-6 et tissu hépatique

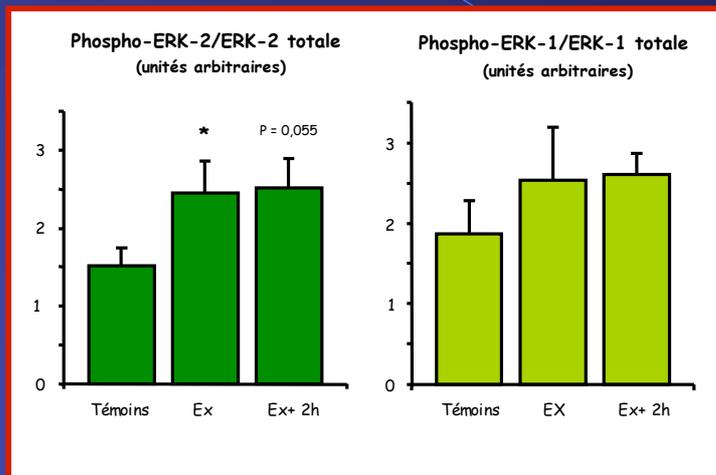


Signalisation
IL-6



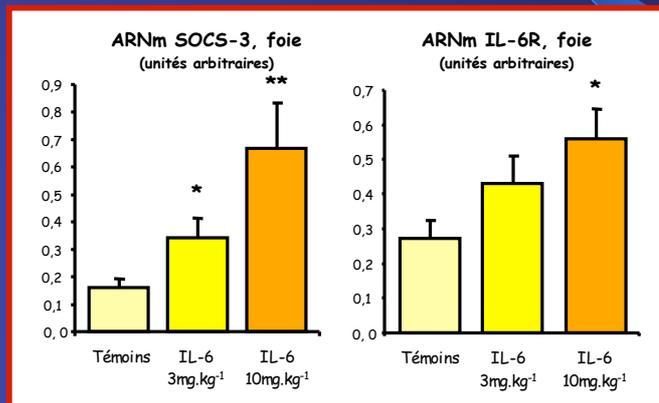
IL-6 et tissu hépatique

Signalisation IL-6

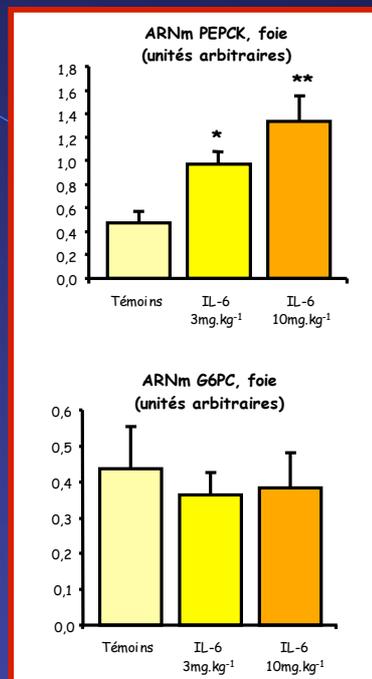
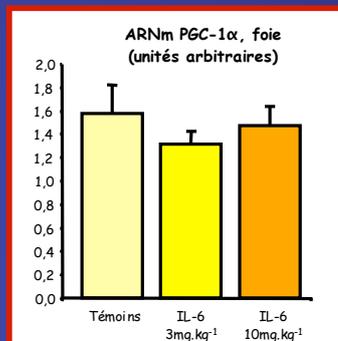


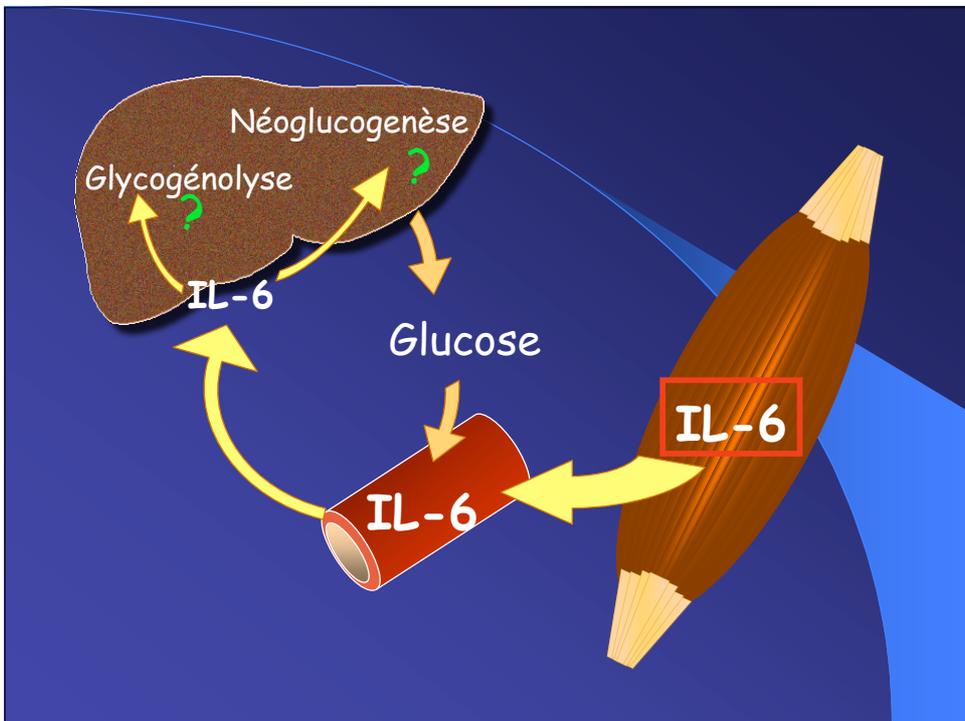
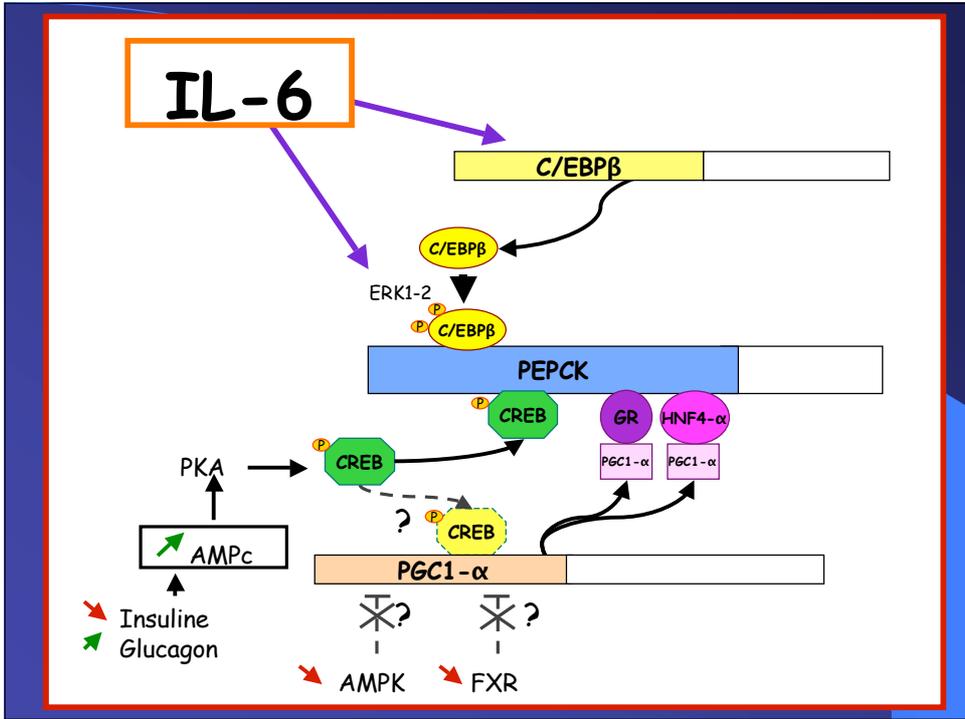
Effets de l'IL-6 recombinante

Rats à jeun d'une nuit, recevant une injection intra-péritonéale d'IL-6 recombinante (3 ou 10 mg.kg⁻¹) ou de sérum physiologique.



Néoglucogenèse





Discussion générale

Importance et nouveauté de la signalisation IL-6

Place de l'IL-6 dans l'

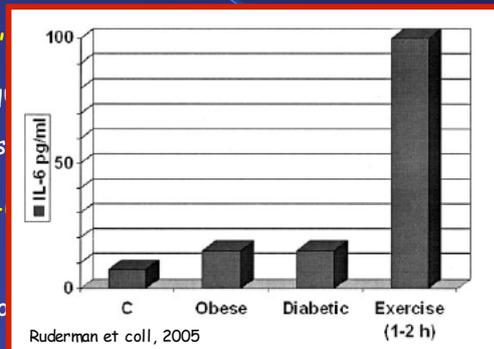
- Exercice aigu unique
- Exercices répétés

Dualité d'action d'IL-

- Sepsis sévère
- Inflammation chronique

Autres aspects des fonctions sécrétoires du muscle

- IL-8, IL-15
- Myostatine
- Musclin



Remerciements

Xavier Bigard

Damien Freyssenet

Nathalie Koulmann

Hervé Sanchez

Bernard Serrurier

Rachel Chapot

Nadine Simler

Olivier Birot

André Peinnequin

Antonia Alonso