

14

Fonctions cérébrales et système nerveux

Les mécanismes des effets bénéfiques de l'activité physique sur le cerveau sont encore mal connus mais impliquent des changements de plasticité synaptique, cette propriété qui permet aux neurones de lier étroitement leur activité aux modifications fonctionnelles et structurales au niveau de la synapse. Des effets bénéfiques de l'activité physique sont rapportés sur l'angiogénèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins) et les pathologies dégénératives du cerveau et les hypothèses mécanistiques sont discutées.

Rôles de la neurotrophine BDNF

Les neurotrophines sont des facteurs de croissance des cellules nerveuses. Les neurotrophines, et plus particulièrement le BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*, la neurotrophine la plus largement distribuée dans le cerveau des mammifères adultes) apparaissent jouer un rôle critique dans la modulation de la plasticité synaptique du cerveau adulte. Les neurotrophines regroupent le *Nerve Growth Factor* (NGF), le *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), la *neurotrophine 3* (NT-3) et la *neurotrophine 4/5* (NT-4/5). Ces neurotrophines sont exprimées dans de nombreuses régions du système nerveux central et périphérique et assurent la survie des neurones du système nerveux. La synthèse et la libération du NGF et du BDNF par les neurones sont sous le contrôle de l'activité neuronale. Elles interviennent aussi dans la formation des circuits neuronaux, et actuellement de nombreuses données montrent que le BDNF est un important régulateur de la plasticité synaptique, c'est-à-dire qu'il est impliqué dans les modifications morphologiques et physiologiques des synapses en réponse à des changements d'activité neuronale (pour revue : Marty, 2003). Ce processus se traduit par un changement relativement stable de l'organisation, de la force et peut-être du nombre de connexions synaptiques concernées.

La capacité du BDNF à moduler la plasticité synaptique dans le cerveau adulte a été mise en évidence dans de nombreuses études : le BDNF régule le

branchement et le remodelage des axones et dendrites, la synaptogénèse⁵¹ dans l'arborisation des terminaisons axonales, l'efficacité de la transmission synaptique et la maturation fonctionnelle de synapses inhibitrices et excitatrices (pour revue, Vaynman et coll., 2004). La délétion ou l'inhibition du gène codant pour le BDNF induit un déficit dans la LPT (*Long Term Potentiation*), le corrélat électrophysiologique (transcription dépendant) de l'apprentissage et la mémoire. Ce déficit dans la fonction synaptique peut être amendé par l'application exogène ou la surexpression de BDNF.

Cette plasticité synaptique peut être appréciée expérimentalement au niveau de l'hippocampe en mesurant la LTP. La LTP (hippocampique) induit une augmentation durable de l'efficacité de la transmission synaptique entre des fibres afférentes et les neurones qu'elles innervent après stimulation téτανisante de haute fréquence de ces afférences. Elle a surtout été étudiée dans l'hippocampe bien qu'elle puisse être induite dans de nombreuses autres structures. Elle implique de nombreuses boucles synaptiques.

Le BDNF induit la plasticité synaptique dans l'hippocampe en augmentant le niveau d'ARNm de la protéine CREB (*Calcium and cAMP Response-Element-Binding* : facteur de transcription) et de la synapsin I (phosphoprotéine présynaptique impliquée dans la formation et la maintenance des structures présynaptiques, la modulation de la neurotransmission et l'élongation axonale).

Impact de l'exercice musculaire sur la production de BDNF chez le rat sain

Les études chez l'animal mettent en évidence une augmentation du BDNF avec l'exercice musculaire et ceci au niveau de différentes régions cérébrales.

Hippocampe (gyrus dentelé)

La neurogénèse existe chez l'animal adulte : cela a été montré chez la souris, le rat, les oiseaux, les primates et chez l'Homme. Il a bien été démontré qu'exposer des rats à un environnement enrichi ou leur donner un accès volontaire à une roue d'activité augmentait la neurogénèse dans le gyrus dentelé (van Praag et coll., 1999 ; Carro et coll., 2000a ; Farmer et coll., 2004). Cette neurogénèse a une traduction fonctionnelle puisqu'elle s'accompagne d'une augmentation de la performance dans des tâches spécifiques liées à l'hippocampe (mémoire spatiale mise en évidence avec le labyrinthe aquatique de Morris) suggérant une relation entre neurogénèse et capacités fonctionnelles de l'hippocampe (van Praag et coll., 1999).

De plus, l'exercice volontaire diminue le seuil d'induction de la LTP : la capacité d'induction et d'expression de la LTP dans l'hippocampe augmente chez les rats actifs (*runners*) de telle façon que des stimuli habituelle-

ment sans efficacité deviennent capables d'induire des changements à long terme. Ainsi, la LTP est plus facile à obtenir chez des rats qui se sont engagés volontairement dans une activité physique (Farmer et coll., 2004).

Enfin, les changements de neurogénèse et l'induction/expression de la LTP s'accompagnent aussi d'une augmentation concomitante de l'expression de BDNF. Comme ces augmentations sont confinées au gyrus dentelé, cela suggère fortement que ces modifications jouent un rôle dans la régulation de l'augmentation de la plasticité structurale et fonctionnelle rapportée dans la littérature. La preuve en est fournie par la contre-expérimentation : si on bloque l'action du BDNF (en utilisant un anticorps qui bloque le récepteur du BDNF : TrkB-IgG) pendant l'exercice, on empêche le gain d'apprentissage et de mémoire induit par l'exercice et on annule l'augmentation induite par l'exercice de l'ARNm du BDNF, de son récepteur TrkB, et des produits terminaux de l'action du BDNF : CREB et synapsine I (Vaynman et coll., 2004). La traduction fonctionnelle est une diminution des performances cognitives (apprentissage et mémoire).

Régions impliquées dans l'activité motrice

L'augmentation du BDNF avec l'exercice a aussi été mise en évidence dans d'autres régions que l'hippocampe et, en particulier, dans des régions du cerveau et de la moelle épinière directement impliquées dans l'activité motrice.

Afin d'étudier la corne antérieure de la moelle et le muscle squelettique, Gomez-Pinilla et coll. (2001) ont soumis des rats à un exercice sur tapis roulant. Après 5 jours d'entraînement sur tapis roulant (à raison de 30 minutes par jour), l'ARNm du BDNF est significativement augmenté dans la moelle épinière 2 h après l'arrêt de l'exercice ainsi que dans le muscle soléaire à l'arrêt et jusqu'à 6 h après la fin de l'exercice musculaire. Les mêmes résultats sont observés pour la protéine BDNF. L'analyse immunohistochimique montre que le BDNF est augmenté dans le corps cellulaire et les axones des motoneurones de la corne ventrale de la moelle épinière.

Le BDNF joue un rôle dans le développement des connexions fonctionnelles entre le muscle squelettique et la moelle épinière. Ainsi, le BDNF et d'autres neurotrophines (NT-3) produits dans le muscle squelettique pourraient augmenter le potentiel d'innervation des motoneurones et jouer un rôle critique dans la plasticité de la synapse neuromusculaire. Il a été montré que l'administration de BDNF dans la moelle épinière stimulait la croissance d'axones sectionnés et augmentait la survie de cellules lésées, favorisant la récupération fonctionnelle. Les mêmes résultats ont été rapportés pour NT-3 avec probablement un rôle complémentaire du NT-3 à celui du BDNF (Xu et coll., 1995 ; Grill et coll., 1997).

Des résultats similaires sont retrouvés dans le cortex fronto-pariétal (cortex moteur et en particulier la couche corticale V) et le striatum (Ding et coll., 2004).

Impact de l'exercice musculaire sur la production de BDNF chez les rats présentant une lésion spinale ou cérébrale

Cet effet bénéfique de l'exercice musculaire est aussi mis en évidence chez le rat présentant une lésion expérimentale médullaire ou cérébrale.

Plasticité spinale après lésion

Après section complète de la moelle épinière au niveau T10, les rats soumis à un protocole d'exercice adapté post transection (début 2 jours ou 5 jours après la lésion) présentent une moindre atrophie musculaire (muscle soléaire) par rapport aux rats contrôles sédentaires, après 4 semaines d'entraînement.

Les mécanismes par lesquels l'exercice musculaire retarde l'atrophie musculaire sont mal connus mais différent de ceux qui sont associés à l'hypertrophie musculaire du muscle normal. Dupont-Versteegden et coll. (2004) ont mis en évidence une augmentation de l'ARNm du BDNF et du GDNF (*Glial cell line-derived neurotrophic factor*) (augmentation de 11 et 14 fois, respectivement) dans le muscle soléaire des rats soumis à un programme d'entraînement après lésion médullaire, ce qui suggère que BDNF et GDNF produits et libérés par le muscle pourraient être impliqués dans la plasticité spinale après lésion.

Protection neuronale après lésions cérébrales

L'injection d'acide kainic (KA) dans l'hippocampe induit une perte neuronale due à une toxicité neuronale par sur-stimulation des récepteurs au glutamate induisant une mort neuronale par nécrose et apoptose. Le déficit neuronal se traduit par une diminution des performances des rats dans le labyrinthe aquatique de Morris et une augmentation de l'activité dans l'*open-field* (teste l'activité d'exploration spontanée dans un nouvel environnement).

Si les rats ont un accès régulier à une roue d'activité avant l'injection de KA (groupe exercice + KA), on note une moindre diminution des performances cognitives des rats de ce groupe par rapport aux rats contrôles sédentaires (augmentation de la capacité des rats de ce groupe à apprendre des tâches par rapport aux rats contrôles sédentaires). Cet effet préventif de l'exercice musculaire n'est pas retrouvé sur la performance des rats ayant bénéficié d'un enrichissement de l'environnement préalable à l'injection de KA : il s'agit donc d'un effet spécifique à l'activité physique. Cependant, les performances des rats du groupe (exercice + KA) restent significativement inférieures à celle des rats non traités par le KA (Gobbo et O'Mara, 2005).

L'effet neuroprotecteur de l'activité physique n'est pas lié à une limitation de la perte neuronale (la perte de neurones au niveau de l'hippocampe est identique entre les groupes (sédentaire + KA ; exercice + KA). Il s'expliquerait par une augmentation de BDNF (et probablement d'autres neurotrophines), présente avant l'induction de pertes neuronales par le KA, et qui augmenterait la force des liaisons synaptiques entre les cellules viables.

Concernant les effets de l'entraînement réalisé avant la lésion ischémique focale, dans un protocole d'ischémie cérébrale (2 h)-reperfusion (48 h), les rats ayant bénéficié d'un protocole d'entraînement sur tapis roulant les 3 semaines précédant la lésion ont une diminution significative de l'étendue de l'infarctus cérébral au niveau du cortex fronto-pariétal et du striatum dorso-pariétal par rapport aux rats non entraînés (-79 %). Cette diminution de l'étendue des lésions ischémiques s'explique par une augmentation de l'angiogénèse et la surexpression des neurotrophines (BDNF et NGF) dans les régions irriguées par l'artère occluse (Chakravarthy et Booth, 2004).

Deux semaines après une ischémie focale induite par l'endothéline 1, l'hippocampe de l'hémisphère lésé ischémique montre une réponse néoplastique spontanée avec augmentation du BDNF, de l'IGF-I et de la synapsine-I. Ceci est indépendant de l'entraînement à l'exercice physique réalisé en post lésion (Ploughman et coll., 2005). En revanche, dans les aires de l'hémisphère intact, on observe qu'un épisode d'exercice musculaire modéré de courte durée (ex. : marche de 30 min) en post lésion, et pas une activité plus intense, majore l'augmentation de BDNF, IGF-I et synapsine ce qui peut servir à la mise en place du remodelage neuronal après lésion. De plus, ces modifications surviennent non seulement dans l'hippocampe mais aussi dans le cortex de l'hémisphère non lésé, une région qui peut servir à la réémergence des capacités motrices pendant la rééducation.

L'activité physique régulière apporte une protection remarquable contre les lésions cérébrales de différentes étiologies et localisations anatomiques. Quand des rats de laboratoire sont soumis à un entraînement sur tapis roulant (1 km/j) avant ou après lésion neurotoxique de l'hippocampe (acide domoïque) ou du pédoncule cérébral (3-acétylpyridine) ou au cours de la progression d'une pathologie neurodégénérative innée affectant le cervelet (dégénérescence des cellules de Purkinje), dans tous les cas les animaux entraînés comparés aux sédentaires présentent une récupération de leur performances comportementales, c'est-à-dire une mémoire spatiale intacte après lésion de l'hippocampe, une coordination motrice normale ou pratiquement normale chez les animaux ayant eu une lésion du pédoncule cérébral ou du cervelet. De plus, l'exercice bloque l'altération ou la perte neuronale quel que soit le type de lésions réalisées chez l'animal (Carro et coll., 2001).

Rôle de l'IGF-I

Le principal médiateur de la neuroprotection associée à la production de neurotrophines est l'IGF-I. En effet, l'IGF-I est une hormone qui a un effet neurotrophique très puissant. De plus, il joue un rôle de médiateur dans la plupart des effets de l'exercice musculaire sur le cerveau (augmente l'entrée du calcium, du glucose...).

Carro et coll. (2000b) ont montré que l'IGF-I mimait les effets de l'exercice sur le BDNF au niveau cérébral. Ce qui signifie que l'exercice musculaire augmente la quantité d'ARNm de l'IGF-I au niveau cérébral (mais n'a pas d'effet sur l'IGF-II) et la quantité d'IGF-I. L'augmentation de l'ARNm de l'IGF-I signifie bien qu'il s'agit d'une synthèse locale (cérébrale) d'IGF-I. Cet effet est médié par le récepteur à l'IGF-I puisqu'il disparaît si on neutralise ce récepteur par des anticorps injectés spécifiquement dans l'hippocampe (microbilles de latex) par stéréotaxie (Ding et coll., 2006). De plus, l'inhibition (par injection d'anticorps anti-récepteur de l'IGF-I) de l'activation du récepteur de l'IGF-I induite par l'exercice abolit les effets de l'exercice sur la synthèse de BDNF et annule l'augmentation des performances des rats dans le labyrinthe dans l'eau de Morris (Ding et coll., 2006).

L'exercice musculaire prévient et protège le cerveau des lésions en augmentant aussi la captation de l'IGF-I circulant par le cerveau. L'administration sous-cutanée d'un anticorps anti IGF-I aux animaux entraînés inhibe la captation d'IGF-I liée à l'exercice par le cerveau et annule les effets protecteurs de l'exercice musculaire sur tous les types de lésion. En d'autres termes, les rats traités par l'anticorps présentent les mêmes types de lésion que celles présentées par les rats sédentaires (Carro et coll., 2001).

Les mécanismes d'action de l'IGF-I intracérébral sont bien démontrés et incluent de nombreux mécanismes : modulation de l'apoptose et des protéines impliquées dans la neurogénèse ; modulation de l'homéostasie calcique en maintenant l'expression de protéines jouant un rôle de tampon à savoir les calbindines (l'*up* régulation de ces calbindines augmente la résistance à la mort neuronale et sa *down* régulation induit un phénotype ataxique, et l'IGF-I est nécessaire au maintien d'un taux normal de calbindines dans le cervelet de l'adulte) ; augmentation du métabolisme du glucose par les neurones en *up* régulant les transporteurs de glucose et en modulant les enzymes glycolytiques (Cheng et coll., 2000). Un effet probable de l'IGF-I sur l'angiogénèse (IGF-I augmente l'angiogénèse) et la captation d'oxygène par les neurones a aussi été évoqué (IGF-I induit l'expression d'HIF-1, un facteur de transcription qui joue un rôle central dans la réponse cellulaire à l'hypoxie). Un rôle dans la modulation de l'excitabilité neuronale a aussi été évoqué par la modulation des canaux ioniques, des récepteurs au glutamate ou de la taille des synapses (Torres-Aleman, 2000).

Un travail récent montre que la voie IGF-I module toute une cascade d'activation en aval du BDNF (p-CAMK II et p-MAPK II) avec un effet terminal sur la production de la protéine CREB (Ploughman et coll., 2007).

Quel est le lien entre le métabolisme énergétique cérébral (et en particulier le métabolisme du glucose) et l'augmentation de la demande en oxygène et la plasticité neuronale ? Il a récemment été montré que dans l'hippocampe, l'exercice augmentait significativement la protéine mitochondriale UCP2, un facteur sensible à la balance énergétique (Vaynman et coll., 2006).

328 L'UCP2 semblerait moduler la production de BDNF par les cellules

hippocampales ainsi que les molécules en aval de l'action du BDNF : CREB, calcium, calmodulines... (pour revue : Ding et coll., 2006).

Activité physique régulière et angiogénèse

Un autre mécanisme pouvant expliquer les effets bénéfiques de l'activité physique régulière sur le cerveau est son effet sur la vascularisation cérébrale et l'angiogénèse.

Effet direct sur l'angiogénèse

Il a été montré que l'activité physique régulière (roue d'activité) augmentait la densité des vaisseaux dans le cerveau et que l'exercice quotidien (forcé) sur tapis roulant induisait une angiogénèse corticale et striatale (Ding et coll., 2004 ; Li et coll., 2005). Puisque l'apport sanguin cérébral est subordonné aux besoins métaboliques de son activité fonctionnelle, l'augmentation des besoins énergétiques pendant l'exercice peut requérir des modifications permanentes telles que l'angiogénèse. En d'autres termes, l'angiogénèse permet de satisfaire à la demande plus importante d'oxygène et de glucose.

Augmentation de la prolifération des astrocytes

L'intégrité du tissu cérébral dépend aussi de l'unité neurovasculaire comprenant les cellules endothéliales, les astrocytes et les neurones. L'astroglie joue un rôle dans la barrière hémato-encéphalique (BHE) puisque les pieds astrocytaires couvrent 90 % de la surface cérébrovasculaire.

En utilisant l'immunocytochimie par la protéine gliale (*Glial Fibrillary Acidic Protein* : GFAP), Adlard et coll. (2005) et Li et coll. (2005) ont montré qu'entraîner des rats sur tapis roulant (30 min/jour pendant 3 ou 6 semaines) induisait à la fois une angiogénèse avec augmentation de la densité microvasculaire comme cela avait déjà été rapporté dans la littérature, mais aussi une augmentation de la densité astrocytaire, ceci dans les mêmes régions corticales (cortex fronto-pariétal) et striatales (striatum dorsolatéral) que celles où l'angiogénèse a été stimulée. Ces deux régions sont connues comme présentant une grande plasticité pendant les comportements moteurs. En plus de leur rôle dans les échanges entre cellules endothéliales et neurones (unité neurovasculaire), les astrocytes jouent aussi un rôle dans l'angiogénèse. En effet, l'induction de l'angiogénèse par l'astroglie a été démontrée *in vitro* et *in vivo*, étayant l'hypothèse d'un rôle fonctionnel des astrocytes dans la vascularisation du tissu neural.

En résumé, l'activité physique régulière renforce l'unité neurovasculaire par au moins deux mécanismes : augmentation de l'angiogénèse et augmentation de l'astroglie.

Activité physique et pathologie dégénérative

La population vieillit et le vieillissement s'accompagne de troubles cognitifs. Ainsi, plus de 50 % des sujets âgés de 85 ans présentent des troubles cognitifs qui vont des simples troubles de mémoire non pathologiques jusqu'aux démences. Dans la sphère pathologique, la maladie d'Alzheimer représente l'une des principales causes de démence chez l'Homme. C'est la raison pour laquelle il est important d'en déterminer les mécanismes physiopathologiques et d'élaborer des stratégies de prévention. Les données récentes chez l'Homme (études prospectives) et expérimentales chez l'animal montrent le rôle bénéfique de l'activité physique sur ces pathologies cérébrales dégénératives.

Vieillissement physiologique

Le vieillissement s'accompagne physiologiquement de modifications morphologiques cérébrales (atrophie) qui sont parallèles aux troubles cognitifs mesurés cliniquement.

Hippocampe

Le vieillissement s'accompagne de modifications morphologiques de l'hippocampe, structure cérébrale impliquée dans l'apprentissage et la mémoire. En expérimentation animale, il est en effet bien démontré que la capacité à acquérir de nouvelles tâches chez le rat diminue avec l'âge de même que la neurogénèse hippocampique. Chez l'Homme, l'imagerie a mis en évidence une atrophie hippocampique chez le sujet âgé. Ces conséquences délétères du vieillissement peuvent être prévenues voire être réversibles par l'activité physique régulière. Il a ainsi été montré que les sujets âgés qui ont pratiqué une activité physique régulière tout au long de leur vie ont une perte de tissu cérébral moindre que les sujets sédentaires (Colcombe et coll., 2003) et ont de meilleures performances cognitives (Almagor et coll., 2001).

Plus récemment, l'équipe de van Praag (van Praag et coll., 2005) a mis en évidence une réversibilité de 50 % de la perte neuronale au niveau de l'hippocampe chez des souris âgées soumises à un protocole d'entraînement pendant 3 mois (débuté seulement à l'âge de 19 mois) par rapport aux souris contrôles sédentaires du même âge. Ces souris actives présentent aussi une neurogénèse hippocampique et des capacités d'apprentissage et de rétention dans le labyrinthe aquatique de Morris augmentée par rapport aux souris sédentaires. Fait notable, les souris âgées entraînées apprennent plus vite (*spatial learning*) que les souris jeunes sédentaires.

Cervelet

L'analyse du cervelet de rats entraînés depuis l'âge de 5 mois jusqu'à l'âge de 23 mois (20 min 2 fois par jour sur un tapis roulant, 5 jours/7) montre que

les rats sédentaires ont 11 % de cellules de Purkinje en moins et un volume du soma de ces cellules diminué de 9 % (pour ces 2 variables : $p=0,02$) par rapport aux rats entraînés, et que les rats entraînés et âgés ont le même nombre de cellules de Purkinje que les rats jeunes (âgés de 5 mois). Ces résultats montrent que l'importance des changements dégénératifs liés à l'âge (perte neuronale) dans cette région du SNC est dépendante du mode de vie dès le jeune âge et que des habitudes d'hygiène de vie telles que l'activité physique régulière peuvent empêcher ou retarder ces changements dégénératifs liés à l'âge (Larsen et coll., 2000).

Maladie d'Alzheimer

Chez l'Homme, des études récentes suggèrent que l'activité physique régulière pourrait retarder la survenue et/ou ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer. Plusieurs études ont fait une relation entre activité physique et maladie d'Alzheimer : une étude rétrospective a montré que les patients atteints de maladie d'Alzheimer étaient moins actifs (intellectuellement et physiquement) vers la quarantaine et que l'inactivité était associée à un risque augmenté de 250 % de développer une maladie d'Alzheimer (Friedland et coll., 2001). Une étude prospective a aussi montré que l'activité physique était un agent protecteur contre le développement de troubles cognitifs (Laurin et coll., 2001), maladie d'Alzheimer et démence de tout type. Le groupe de sujets les plus actifs ayant une diminution de 60 % de l'incidence de maladie d'Alzheimer. Une autre étude prospective plus récente (1 770 participants, âgés de 74 ± 5 ans, suivis pendant 6,2 ans, et sélectionnés rigoureusement après exclusion de tout trouble cognitif) rapporte, après ajustement pour l'âge et le sexe, un risque de démence (de toutes causes) diminué de 32 % chez les sujets qui font de l'exercice physique plus de trois fois par semaine (Larson et coll., 2006). Enfin, Wang et coll. (2006) montrent qu'une faible aptitude physique pourrait précéder la survenue de démence ou maladie d'Alzheimer alors qu'une bonne capacité physique pourrait retarder significativement de plusieurs années sa survenue.

Pour comprendre les mécanismes associés à cet effet bénéfique de l'activité physique, les modèles animaux apportent des supports expérimentaux. Il existe en effet plusieurs modèles animaux de maladie d'Alzheimer. Utilisant le modèle de souris TgCRND8, il a été montré (Adlard et coll., 2005) que l'activité physique régulière (5 mois d'exercice volontaire en roue d'activité débuté à l'âge de 1 mois et poursuivi pendant 1 mois ou pendant 5 mois) pouvait diminuer les plaques de substances amyloïdes β ($A\beta$) dans le cortex frontal (-38 %), dans le cortex au niveau de l'hippocampe (-53 %) et dans l'hippocampe (-40 %) de ces souris. Cet effet intervient surtout pendant la phase précoce de l'intervention, juste après un mois d'exercice, avec une réduction des produits de clivage protéolytique de la protéine précurseur de la substance amyloïde (β -APP pour β -Amyloid Precursor Protein) (diminution

des fragments protéolytiques de la β -APP). Cet effet est indépendant de la voie de dégradation classique des plaques de substances amyloïdes β (pas de variation de l'ARNm ou de la quantité de protéines de neprisyline ou IDE) mais implique plutôt des changements du métabolisme neuronal connus pour affecter la transformation de l'APP et qui sont régulés par l'exercice. L'exercice musculaire volontaire agirait sur le métabolisme de l'APP et la cascade amyloïde en diminuant la production de la substance amyloïde β , expliquant les effets bénéfiques démontrés chez les souris entraînées sur l'apprentissage et la mémoire (test du labyrinthe aquatique de Morris).

Les effets de l'exercice à long terme induisent une diminution de la quantité de plaques de substances amyloïdes β extracellulaires dans la région corticale et dans l'hippocampe qui est comparable aux effets obtenus après d'autres types d'interventions comme l'immunisation anti-plaques de substances amyloïdes β qui a conduit à une diminution de 50 % des plaques de substances amyloïdes β dans la même lignée d'animaux transgéniques (Janus et coll., 2000). Utilisant un autre modèle expérimental de maladie d'Alzheimer (souris transgéniques (APP)-23), Lazarov et coll. (2006) ont rapporté des résultats similaires avec une diminution du nombre de plaques de substances amyloïdes β par augmentation de la clairance de la substance amyloïde chez les souris bénéficiant d'un enrichissement environnemental (roue d'activité et différents « jouets » dans leur cage).

Wolf et coll. (2006) ont étudié les effets de l'enrichissement environnemental sur des souris transgéniques (APP)-23 mais qui avaient une période d'accès à la roue plus longue que dans les deux études précédemment citées (11 mois *versus* 5-6 mois) et donc sur des souris plus âgées au moment de l'analyse (13 mois *versus* 6-7 mois). Ainsi, si les travaux de Adlard et coll. (2005) et Lazarov et coll. (2006) apportent des informations sur les effets de l'enrichissement environnemental, incluant l'activité dans la roue, sur des animaux à un stade présymptomatique, ceux de Wolf et coll. (2006) reflètent les effets de l'activité physique démarrée après la survenue des symptômes de maladie d'Alzheimer. Ils montrent qu'après une exposition prolongée (11 mois) à un enrichissement environnemental (roue d'activité et « jouets » dans la cage), il n'y a pas de diminution significative du nombre de plaques de substances amyloïdes β chez les souris (APP)-23 mais leurs performances cognitives sont significativement augmentées par rapport aux souris sans enrichissement environnemental. Les mécanismes proposés sont une augmentation de la neurogénèse hippocampique et une augmentation de la production de neurotrophines cérébrales. Cependant, sur ce modèle expérimental où les effets de l'activité physique ont pu être distingués de ceux de l'enrichissement environnemental (jouets), ce sont surtout les effets de ce dernier qui semblent bénéfiques à long terme. Comme le rapportent les auteurs dans leur conclusion, et en accord avec d'autres auteurs, ce qui paraît important face à la progression de la dégénérescence neuronale dans la maladie d'Alzheimer c'est d'augmenter la réserve neuronale de départ,

phénomène pour lequel la stimulation environnementale, y compris l'activité physique, joue un rôle majeur.

En conclusion, les neurotrophines et l'IGF-I intracérébral sont actuellement considérés comme les principaux médiateurs des effets bénéfiques de l'activité physique sur le cerveau. Néanmoins, une analyse par micropuce des effets de l'activité physique chez le rat montre que la transcription de nombreux gènes est augmentée par l'activité physique, que ce soit des gènes impliqués dans la plasticité, le métabolisme, l'immunité voire sur d'autres cibles (Tong et coll., 2001). Il reste donc d'autres voies à explorer, en particulier celles concernant les effets sur le métabolisme cérébral (glucose, micro-inflammation).

Enfin, peu de recherches expérimentales ont exploré les effets bénéfiques de l'activité physique sur le cerveau en prenant en compte les paramètres comme la durée, le type, la fréquence et la période d'activité physique, et des questions importantes sur les caractéristiques de l'activité physique nécessaire pour observer des effets bénéfiques subsistent. Chez des animaux sains et lésés, les effets bénéfiques de l'activité physique sur le cerveau et la moelle épinière apparaîtraient à partir d'une distance totale de 500 m de course volontaire par jour pendant 2 mois. Cette distance correspondrait au seuil d'exercice nécessaire pour *up* réguler BDNF et activer CREB (Shen et coll., 2001). D'autres études suggèrent que c'est plus la vitesse à laquelle l'exercice est réalisé que la distance totale qui compterait. De plus, dans la plupart des études sur les effets bénéfiques de l'activité physique sur la prévention des effets du vieillissement les rats ont été entraînés sur de courtes périodes. Ces études soulèvent des questions sur les périodes de la vie où cet entraînement pourrait être le plus efficace (neurogénèse, capacité d'apprentissage), sur la durée de ces modifications si l'activité physique n'est pas poursuivie. Il serait également important de savoir si pour les maintenir, la même quantité d'activité physique doit être effectuée ou s'il est possible de diminuer l'intensité et/ou la durée et/ou la fréquence. D'autre part, ces effets bénéfiques sont-ils observés aussi pour d'autres types d'entraînement que l'endurance (entraînement contre résistance) et y a-t-il des cibles cérébrales (mécanismes d'action) différentes en fonction du type d'entraînement ? Par exemple, l'entraînement en endurance pourrait favoriser les modifications touchant la plasticité et la musculation, et les modifications concernant le métabolisme. Enfin, le rôle de l'alimentation sur la neurogénèse et la plasticité induites par l'entraînement (régime riche en protéines, régime cafétéria) est une voie de recherche à explorer.

BIBLIOGRAPHIE

ADLARD PA, PERREAU VM, POP V, COTMAN CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2005, 25 : 4217-4221

ALMAGOR M, DAN-GOOR M, HOVAV Y, YAFFE H. Spontaneous pregnancies in severe oligoasthenozoospermia. *Hum Reprod* 2001, **16** : 1780-1781

CARRO E, NUNEZ A, BUSIGUINA S, TORRES-ALEMAN I. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci* 2000, **20** : 2926-2933

CARRO E, TREJO JL, BUSIGUINA S, TORRES-ALEMAN I. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J Neurosci* 2001 **21** : 5678-5684

CHAKRAVARTHY MV, BOOTH FW. Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol* 2004, **96** : 3-10

CHENG CM, REINHARDT RR, LEE WH, JONCAS G, PATEL SC, BONDY CA. Insulin-like growth factor 1 regulates developing brain glucose metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 10236-10241

COLCOMBE SJ, ERICKSON KI, RAZ N, WEBB AG, COHEN NJ, et coll. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003, **58** : 176-180

DING Q, VAYNMAN S, AKHAVAN M, YINGZ, GOMEZ-PINILLA F. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience* 2006, **140** : 823-833

DING Y, LI J, LUAN X, DING YH, LAI Q, RAFOLS JA, et coll. Exercise pre-conditioning reduces brain damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular overexpression of neurotrophin. *Neuroscience* 2004, **124** : 583-591

DUPONT-VERSTEEGDEN EE, HOULE JD, DENNIS RA, ZHANG J, KNOX M, et coll. Exercise-induced gene expression in soleus muscle is dependent on time after spinal cord injury in rats. *Muscle Nerve* 2004, **29** : 73-81

FARMER J, ZHAO X, VAN PRAAG H, WODTKE K, GAGE FH, CHRISTIE BR. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo. *Neuroscience* 2004, **124** : 71-79

FRIEDLAND RP, FRITSCH T, SMYTH KA, KOSS E, LERNER AJ, et coll. Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, **98** : 3440-3445

GOBBO OL, O'MARA SM. Exercise, but not environmental enrichment, improves learning after kainic acid-induced hippocampal neurodegeneration in association with an increase in brain-derived neurotrophic factor. *Behav Brain Res* 2005, **159** : 21-26

GOMEZ-PINILLA F, YING Z, OPAZO P, ROY RR, EDGERTON VR. Differential regulation by exercise of BDNF and NT-3 in rat spinal cord and skeletal muscle. *Eur J Neurosci* 2001, **13** : 1078-1084

GRILL R, MURAI K, BLESCH A, GAGE FH, TUSZYNSKI MH. Cellular delivery of neurotrophin-3 promotes corticospinal axonal growth and partial functional recovery after spinal cord injury. *J Neurosci* 1997, **17** : 5560-5572

JANUS C, CHISHTI MA, WESTAWAY D. Transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Biochim BiophysActa* 2000, **1502** : 63-75

LARSEN JO, SKALICKY M, VIIDIK A. Does long-term physical exercise counteract age-related Purkinje cell loss? A stereological study of rat cerebellum. *J Comp Neurol* 2000, **428** : 213-222

LARSON EB, WANG L, BOWEN JD, MCCORMICK WC, TERI L, et coll. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006, **144** : 73-81

LAURIN D, VERREAULT R, LINDSAY J, MACPHERSON K, ROCKWOOD K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001, **58** : 498-504

LAZAROV O, ROBINSON J, TANG YP, HAIRSTON IS, KORADE-MIRNICS Z, et coll. Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 2005, **120** : 701-713

LI J, DING YH, RAFOLS JA, LAI Q, MCALLISTER JP, DING Y. Increased astrocyte proliferation in rats after running exercise. *Neurosci Lett* 2005, **386** : 160-164

MARTY S. Effets locaux du BDNF et plasticité synaptique : vers une spécificité synaptique. *Médecine/Sciences* 2003, **19** : 543-544

PLOUGHMAN M, GRANTER-BUTTON S, CHERNENKO G, TUCKER BA, MEAROW KM, CORBETT D. Endurance exercise regimens induce differential effects on brain-derived neurotrophic factor, synapsin-I and insulin-like growth factor I after focal ischemia. *Neuroscience* 2005, **136** : 991-1001

PLOUGHMAN M, GRANTER-BUTTON S, CHERNENKO G, ATTWOOD Z, TUCKER BA et coll. Exercise intensity influences the temporal profile of growth factors involved in neuronal plasticity following focal ischemia. *Brain Res* 2007, **1150** : 207-216

SHEN H, TONG L, BALAZS R, COTMAN CW. Physical activity elicits sustained activation of the cyclic AMP response element-binding protein and mitogen-activated protein kinase in the rat hippocampus. *Neuroscience* 2001, **107** : 219-229

TONG L, SHEN H, PERREAU VM, BALAZS R, COTMAN CW. Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiol Dis* 2001, **8** : 1046-1056

TORRES-ALEMAN I. Serum growth factors and neuroprotective surveillance: focus on IGF-1. *Mol Neurobiol* 2000, **21** : 153-160

VAN PH, SHUBERT T, ZHAO C, GAGE FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci* 2005, **25** : 8680-8685

VAN PRAAG H, CHRISTIE BR, SEJNOWSKI TJ, GAGE FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96** : 13427-13431

VAYNMAN S, YING Z, GOMEZ-PINILLA F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition 1. *Eur J Neurosci* 2004, **20** : 2580-2590

VAYNMAN S, YING Z, WU A, GOMEZ-PINILLA F. Coupling energy metabolism with a mechanism to support brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity. *Neuroscience* 2006, **139** : 1221-1234

WANG L, LARSON EB, BOWEN JD AND VAN BELLE G. Performance-based physical function and future dementia in older people. *Arch Intern Med* 2006, **166** : 1115-1120

WOLF SA, KRONENBERG G, LEHMANN K, BLANKENSHIP A, OVERALL R et coll. Cognitive and physical activity differently modulate disease progression in the amyloid precursor protein (APP)-23 model of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2006, **60** : 1314-1323

XU XM, GUENARD V, KLEITMAN N, AEBISCHER P, BUNGE MB. A combination of BDNF and NT-3 promotes supraspinal axonal regeneration into Schwann cell grafts in adult rat thoracic spinal cord. *Exp Neurol* 1995, **134** : 261-272