

## **Impact des modalités d'un exercice physique sur la neuroplasticité. Focus sur les sources de BDNF** Marina Cefis<sup>1,2</sup> Détails

**1** INSERM - INSERM, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale

**2** CAPS - Cognition, Action, et Plasticité Sensorimotrice [Dijon - U1093]

Exercice physique (EP) = stratégie non pharmacologique la plus efficace pour améliorer la santé cérébrale. Le Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) est une neurotrophine de signalisation cruciale pour la neuroplasticité, et qui augmente après EP.

De façon plus détaillée, l'EX stimule les processus de neurogenèse, synaptogenèse, vasculogenèse, se traduisant à l'échelle fonctionnelle par une amélioration des processus d'apprentissage et de mémoire. Ce peptide, via sa fixation spécifique aux récepteurs TrkB (Tropomyosin related kinase B) est impliqué dans le développement cérébral et est désigné comme le médiateur clé des processus neuroplastiques chez l'adulte. Les taux cérébraux sont représentés pour moitié par le BDNF localisé dans les microvaisseaux cérébraux. La régulation de l'expression de BDNF semble être conduite par l'association de différents processus tels que l'activité neuronale, le flux sanguin cérébral, la production de molécules issues du muscle mais également l'intervention de facteurs épigénétiques.

Pratiquer de l'EX tout au long de la vie procure des effets bénéfiques sur le cerveau (Hotting *et al.* 2013), en influençant positivement à la fois la cognition et la santé mentale. Ils tendent globalement à prévenir la survenue de troubles psychiques et cognitifs (Sofi *et al.* 2011; Mandolesi *et al.* 2018), tels que les troubles du comportement, de l'humeur, les addictions et les maladies neurodégénératives. L'EX, qu'il soit pratiqué de façon aiguë ou chronique, procure des effets positifs sur les fonctions cognitives que ce soit chez l'enfant, l'adulte ou la personne âgée. Au niveau structural, la réalisation d'un EX intense (supérieur à 70 % de la V<sub>O2</sub> max chez des enfants âgés de 9-10 ans (comparée à activité <30% de la V<sub>O2</sub> Max) augmente à la fois le volume de la substance blanche cérébrale (corona radiata, corps calleux) et le volume de l'hippocampe qui est associé à une amélioration de la mémoire associative (Chaddock *et al.* 2010; Chaddock *et al.* 2014). La durée de l'effort semble moduler les fonctions cognitives, puisqu'un EX long (40 min/jour, 5 fois/semaines, 5 semaines) conduit à une amélioration des fonctions exécutives et une activité neuronale plus marquée dans les aires frontales de ces enfants comparés à ceux réalisant un EX plus court (20 min/jour, 5 fois/semaine, 5 semaines) (Davis *et al.* 2007).

Au-dessus de 50 ans, par IRMf, une augmentation à la fois du volume de matière grise dans les zones corticales frontales, pariétales, temporales et du volume de matière blanche dans les régions du cerveau situées entre les lobes frontaux et pariétaux, a été démontrée (Colcombe *et al.* 2003).

D'après des études épidémiologiques, l'EX réduirait de 20 à 40% le risque de développer la maladie d'Alzheimer (MA) (Paillard *et al.* 2015) et la maladie de Parkinson (MP) (Xu *et al.* 2010; Paillard *et al.* 2015). Il semblerait que l'effet neuroprotecteur puisse dépendre de l'association de plusieurs types d'entraînement, impliquant des EX aérobie, de force musculaire et de coordination (Paillard *et al.* 2015).

Chez des patients atteints de la MA, une diminution des dépôts de la protéine amyloïde en réponse à l'EX a été constatée, limitant l'atrophie des structures cérébrales. ...également retrouvé dans la MP ...l'EX permet une meilleure récupération fonctionnelle chez des patients post-AVC présentant des troubles cognitifs (Saunders *et al.* 2014; Oberlin *et al.* 2017).

**Bien être physique et psychique** : En réponse à l'EX, les neurotransmissions sérotoninergique, dopaminergique et les taux de facteurs neurotrophiques sont augmentés (Dey *et al.* 1992; Lin *et al.* 2013). Une augmentation du flux sanguin cérébral, une réduction de la tension musculaire et une augmentation de la concentration sérique en endocannabinoïdes sont également les témoins des bienfaits psychiques de la pratique sportive (Mandolesi *et al.* 2018). Rôle essentiel de l'EX en psychiatrie (dépressions, addictions sévères aux drogues ou cigarette).

Neurogenèse : Des résultats similaires ont été obtenus chez la souris, montrant un effet significativement plus important de l'EX modéré comparé à l'EX intense, sur la prolifération cellulaire (Marquages BrdU et KI-67+(So *et al.* 2017). Rôle du flux sanguin cérébral. Mais aussi hypothèse d'un lien entre l'activation plaquettaire induite par l'EX et la capacité des facteurs d'origine plaquettaire à moduler spécifiquement les progéniteurs neuronaux en cas d'EX (la déplétion pla empêche la prolifération des progéniteurs EX-dépendants (Leiter *et al.* 2019). Le lactate participerait aussi à la neurogenèse induite par l'EX, exclusivement via les transporteurs MCT (Lev- Vachnish *et al.* 2019).

Synaptogenèse : Cette communication neuronale peut être appréciée par la mesure de l'expression de protéines pré- et post- synaptiques (synaptophysine, synaptotagmine,...)Mais aussi nombre et longueur des dendrites.La stimulation existe dans les zones de la cognition (Hippocampe, cortex pré-frontal) et motrice (cortex, striatum, cervelet)... les augmentations de SYT, SYP et de syntaxine persistent après 28 jours d'EX (Gomez-Pinilla *et al.* 2002; Molteni *et al.* 2002).

Angiogenèse : facteurs produits directement par la cellule endothéliale (CE) : le plus connu, est le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF). L'angiogenèse semble être plus marquée lorsque l'EX est pratiqué de manière prolongée (au-delà de trois semaines). L'induction de l'angiogenèse pourrait s'expliquer par l'élévation des taux circulants de lactate en réponse à l'EX et ce, en lien avec l'augmentation de l'expression de VEGF (E *et al.* 2013).

Potentialisation à long terme (LTP) : schémas

Tests comportementaux(animal +++): test de la piscine de Morris, test du labyrinthe de Barnes, test de reconnaissance d'objet, test du labyrinthe à bras radial

## **Le BDNF**

Isolé à partir du porc (Barde *et al.*, 1982) : famille des facteurs de croissance (tel le nerve growth factor)

rôle positif au cours du neuro-développement, études peu nombreuses décrivent un rôle vasodilatateur et une implication dans la myogenèse du muscle squelettique.

Le BDNF va exercer ses effets biologiques par sa fixation spécifique sur le récepteur TrkB.

Localisation dans le cerveau ++, mais aussi syst cardio-vasculaire (notre laboratoire a montré *in vivo*, que le cœur et l'aorte présentaient des taux protéiques de BDNF comparables à ceux retrouvés dans l'hippocampe, la structure cérébrale présentant les taux de BDNF les plus élevés (Prigent- Tessier *et al.* 2013).Mais aussi poumon, rate, rétine, muscle squelettique. Et dans le sang.

Les sources cellulaires du BDNF : le neurone : le BDNF est à peine détectable au stade embryonnaire . Mais aussi tissu glial : oligodendrocytes, astrocytes, microglie. Présence ++ après ischémie cérébrale afin de stimuler la régénération. Aussi dans les péricytes de la lame basale de l'endothélium des capillaires.

Son rôle : impliqué à la fois dans le développement du SNC et principalement dans les processus neuroplastiques chez l'adulte. A l'étage fonctionnel, rôle dans la régulation de l'humeur (Castren *et al.* 2017), l'apprentissage et la mémoire (Cunha *et al.* 2010), le contrôle de la prise alimentaire (Rosas-Vargas *et al.* 2011) . A l'inverse, en cas de douleurs neuropathiques, le BDNF joue un rôle hyperalgésique en favorisant l'installation et la chronicisation de ce type de douleurs (Groth *et al.* 2002; Siniscalco *et al.* 2011; Trang *et al.* 2011).

En cas de pathologies associées à une dysfonction endothéliale, telles que le diabète (Navaratna *et al.* 2011), l'ischémie cérébrale (Bejot *et al.* 2011), l'hypertension (Monnier, Garnier, *et al.* 2017) ou encore l'arthrite rhumatoïde (Pedard *et al.* 2017), une diminution des taux de BDNF est observée dans la microvasculature cérébrale en relation avec une moindre production de cette neurotrophine par les CEC.

Rôle vasodilatateur (aorte)

Le muscle : les cardiomyocytes expriment le BDNF. Dans les m.striés squelettique (MSS) représentant 40-50% poids du corps. Des taux de BDNF plus importants ont été retrouvés au niveau des muscles riches en fibres lentes par rapport aux fibres rapides (soléaire vs gastrocnémien) (Ogborn *et al.* 2010) . Fibres satellites du muscle ?

Rôle du BDNF sur MSS

Il semblerait que le BDNF influence la mise en place des JNM, en régulant à la baisse le regroupement des récepteurs à l'acétylcholine induit par la protéine Wells *et al.* 1999) et en inhibant leurs maturations (Song *et al.* 2015). Il interviendrait dans le maintien et la prolifération/différenciation de la population de cellules satellites (Mousavi *et al.* 2006) ainsi que dans le remodelage des fibres musculaires (Clow *et al.* 2010).

Le muscle lisse le rôle du BDNF est très peu étudié

C. Exercice physique et BDNF

Les preuves sont indiscutables même si les mécanismes précis ne sont pas clairs.

Impact des modalités de l'EX sur le BDNF et la neuroplasticité

Mes travaux de thèse menés sur le modèle animal. Résultats connus suggèrent qu'une dizaine de jours d'EX est nécessaire pour augmenter significativement le BDNF hippocampique. Par la suite, l'équipe de Ferreira n'ont pas révélé d'effet significatif de l'EX sur la production hippocampique de BDNF . Les auteurs proposent que d'autres facteurs neurotrophiques soient à l'origine de ces effets tels que le FGF (Fibroblast growth factor) ou l'EGF (Epidermal growth factor) puisque leurs taux ont été augmentés en réponse à l'EX . L'absence d'effet de la durée de l'EX constaté dans les travaux de Ferreira et Sheikhzadeh suggère qu'un EX volontaire soit plus efficace qu'un EX imposé.

Dans les modèles deneuropathies, la fréquence de l'EX est un paramètre à prendre en compte dans l'élaboration de stratégies visant à réduire ce type de douleur induite par une activation microgliale associée à une surexpression de BDNF.

Les données laissent supposer qu'un EX de faible intensité serait préférable à celui d'intensité soutenue. En effet, les taux plasmatiques de corticostérone sont plus élevés chez les animaux du groupe de forte intensité. Or l'hippocampe est une structure riche en récepteurs aux glucocorticoïdes et il a été montré que la corticostérone diminue l'expression hippocampique du BDNF (Schaaf *et al.* 1998). Les résultats sont complexes (âge-dépendant) et parfois surprenant (P21 vs P31) mais démontrent tout de même que l'intensité de l'EX ne doit pas être trop soutenue afin d'éviter les effets délétères qui peuvent être observés.

A ce jour, seulement quatre études se sont intéressées à l'impact des contractions excentriques et concentriques sur l'expression du BDNF et la plasticité cérébrale. nous avons mis en évidence que l'EX excentrique (inclinaison de -10%) augmente significativement les taux protéiques de BDNF dans le cortex sensorimoteur de rats. Cependant, l'augmentation est significativement plus faible qu'après un EX pratiqué sur un tapis roulant en position horizontale (Banoujaafar *et al.* 2014)

c. Les myokines Le muscle est capable de libérer des molécules, en réponse aux contractions, que l'on appelle, myokines. Un intérêt croissant se porte aujourd'hui sur ces molécules et leur rôle dans les effets positifs de l'EX sur le cerveau (Kim *et al.* 2019; Pedersen 2019).

Pris ensemble, ces résultats innovants montrent pour la première fois le rôle du FNDC5/irisine d'origine périphérique et cérébral dans les effets positifs de l'EX sur la plasticité cérébrale.

Cytokines . Les réponses pro- et anti-inflammatoires induites par l'EX dépendent de plusieurs paramètres tels que le type de cytokine produite, le type cellulaire stimulé, la durée d'exposition aux cytokines, la région évaluée, les modalités de l'EX et l'âge de l'animal.

Métabolite produit par le muscle en réponse à l'EX, le **lactate** est depuis peu, proposé comme un médiateur de la voie de signalisation du BDNF induite par l'EX.

## *Partie 2 – Présentation des travaux*

En condition basale, l'expression protéique de BDNF est significativement plus

importante dans l'aorte que dans la veine. L'étude de la localisation cellulaire montre que la CE et la CMLV expriment toutes les deux du BDNF quel que soit le vaisseau étudié

### Conclusion de l'étude

Cette étude met en évidence que le BDNF est exprimé par les vaisseaux périphériques avec une proportion prédominante dans l'endothélium comparé au muscle lisse. L'EX conduit à une réponse similaire de la part des deux vaisseaux étudiés, que ce soit pour le BDNF ou l'activation des récepteurs TrkB. Ces données suggèrent que le BDNF endothélial pourrait être inclus dans la longue liste des facteurs dérivés de l'endothélium contrôlés par l'EX. D'autres études sont cependant requises pour explorer le rôle du BDNF endothélial dans les bénéfices vasculaires induits par l'EX.

