

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DE SANTE  
DEPARTEMENT DES SCIENCES  
PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2023**

**THESE 2023 TOU3 2064**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

par

GUINOT YANCEL

**PRISE EN CHARGE PAR LE SPORT DES MALADIES NEURO-DEGENERATIVES  
ET PLUS PARTICULIEREMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER**

29 Juin 2023

Directeur de thèse : ECHINARD DOUIN Victorine

**JURY**

Présidente : ECHINARD DOUIN Victorine

1er assesseur : Cussac Daniel

2ème assesseur : Sainte- Marie Yannis

3ème assesseur : Taboulet Florence

4ème assesseur : Lajoie-Mazenc Isabelle

5ème assesseur : Reveillon Stephane

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques**  
**de la Faculté de santé**  
**au 08 mars 2023**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique

M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie

Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

### Enseignants non titulaires

#### Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

#### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

# REMERCIEMENTS

J'écris ces remerciements peu de temps après avoir fini ma thèse. Je profiterai de ces quelques lignes pour remercier ma famille : ma mère, mon père et toutes ces figures qui ont su m'inspirer par leurs traits de caractères, leurs façons vivre.

Je remercie mes amis proches et toutes les personnes que j'aime, que j'ai aimé et que j'aimerai.

De nombreuses personnes m'ont aidé et m'ont fait du bien, d'autres m'ont causé de la peine mais mon travail et mes envies me permettront de tout affronter, pour ça, je dis merci à toutes les personnes que j'ai croisé sur ma route.

Ces années d'études se sont révélées dures mais bien accompagné et fidèle à mes principes, il apparait qu'aucunes difficultés n'est insurmontable.

Je remercie Madame Douin qui a directement accepté de m'aider à la rédaction et à la relecture de cette thèse.

Enfin, aux personnes qui liront cette thèse, qui m'aideront à la soutenir je vous dis merci.

# RESUME

## Prise en charge par le sport des maladies neuro-dégénératives et plus particulièrement de la maladie d'Alzheimer

L'objectif principal de cette thèse est de faire le point et de diffuser les dernières connaissances liées aux effets de l'exercice physique chez des patients et patientes atteints de maladies neurodégénératives. Cette thèse est consacrée aux maladies dégénératives les plus fréquentes en France selon les statistiques de Santé Publique France. De ce fait, la maladie de Parkinson, d'Huntington ainsi que la Sclérose Latérale Amyotrophique seront abordées pour finalement s'intéresser plus en détails à la maladie d'Alzheimer.

En premier lieu, il sera question d'aborder la neurodégénérescence physiologique. Dans un deuxième lieu les pathologies neurodégénératives seront abordées. Les effets du sport sur celles-ci seront partagés dans un troisième temps avant de détailler les effets de l'exercice physique sur la pathologie d'Alzheimer.

L'activité physique joue un rôle important dans la lutte contre la neurodégénérescence physiologique et dans les pathologies cognitives. La prévention et le traitement peuvent être assurés par l'activité physique. En effet, qu'il s'agisse d'entraînement en endurance ou en résistance, les contraintes que subira l'organisme lors d'une pratique physique régulière, le conduira à modifier son fonctionnement en profondeur.

C'est à travers de nombreuses hypothèses qui seront développées dans cette thèse que le sport sera vu comme une future thérapie et que nous pourrons utiliser les découvertes liées à cette recherche comme futures solutions de traitement.

Mots-clés : Neurodégénérescence, vieillissement, inflammation, anti-oxydants, changements métaboliques, sénescence cellulaire, épigénétique, mitochondries, lipides, glucides, Parkinson, Sclérose Latérale Amyotrophique, Maladie de Huntington, Maladie de Alzheimer, efficacité neurale, système immunitaire, métabolites, lactates, agrégats moléculaires, protéases, facteurs de croissances, cellules souches, homéostasie, Myokines, Facteurs neurotrophiques

# TABLE DES MATIERES

<b>Introduction.....</b>	<b>10</b>
<b>I. Neuro-dégénérescence physiologique</b>	
<b>1. Le vieillissement chez l'être humain.....</b>	<b>13</b>
<b>2. Des changements morphologiques, métaboliques et fonctionnels</b>	
<b>A. Excitabilité neuronale et Transmission .....</b>	<b>16</b>
<b>B. Dérégulation lipidique.....</b>	<b>17</b>
<b>C. Autophagie.....</b>	<b>18</b>
<b>D. Dysfonctionnement mitochondrial et métabolique.....</b>	<b>19</b>
<b>E. Senescence cellulaire.....</b>	<b>20</b>
<b>F. Changements épigénétiques.....</b>	<b>21</b>
<b>G. Changements vasculaires et au niveau de la barrière hémato-encéphalique.....</b>	<b>22</b>
<b>H. Inflammation.....</b>	<b>23</b>
<b>I. DAMPs.....</b>	<b>24</b>
<b>3. Ce qu'il faut retenir du vieillissement.....</b>	<b>26</b>
<b>II. Maladie neuro-dégénérative et maladie d'Alzheimer</b>	
<b>1. Maladie de Parkinson</b>	
<b>A. Quelques chiffres.....</b>	<b>28</b>
<b>B. Causes probables et symptomatologie.....</b>	<b>28</b>
<b>C. Traitements actuels.....</b>	<b>31</b>
<b>2. Sclérose Latérale Amyotrophique</b>	
<b>A. Quelques chiffres.....</b>	<b>34</b>
<b>B. Causes probables et symptomatologie.....</b>	<b>34</b>
<b>3. Maladie de Huntington</b>	
<b>A. Quelques chiffres.....</b>	<b>40</b>
<b>B. Causes probables et symptomatologie.....</b>	<b>40</b>
<b>4. Maladie d'Alzheimer</b>	
<b>A. Quelques chiffres.....</b>	<b>43</b>
<b>B. Causes probables et symptomatologie.....</b>	<b>43</b>
<b>C. Mécanisme moléculaires impliqués dans la maladie d'Alzheimer.....</b>	<b>45</b>
<b>D. Génétique et maladie d'Alzheimer.....</b>	<b>49</b>
<b>E. Diagnostic.....</b>	<b>53</b>
<b>F. Traitements disponibles dans la lutte de la maladie d'Alzheimer.....</b>	<b>54</b>

<b>III.</b>	<b>Effets de l'exercice sur la neurodégénérescence liée à l'âge</b>	
<b>A.</b>	<b>Définitions.....</b>	<b>57</b>
<b>B.</b>	<b>Retentissements de l'exercice physique</b>	
1.	Effets généraux de l'exercice physique.....	61
2.	Effets de l'exercice physique sur l'inflammation.....	62
3.	Effets de l'exercice physique sur la fonction cognitive et les facteurs neurotrophiques.....	65
4.	Effets de l'exercice physique sur la vascularisation et le flux sanguin.....	67
5.	Effets de l'exercice physique sur l'efficacité neurale.....	68
6.	Effets de l'exercice physique sur le métabolisme.....	68
7.	Effets de l'exercice physique sur la fonction mitochondriale.....	68
8.	Effets de l'exercice physique sur le système immunitaire.....	69
9.	Une réalité à plusieurs facettes.....	70
<b>C.</b>	<b>Des molécules et mécanismes inaliénables aux modifications induites par l'exercice physique</b>	
1.	Facteurs neurotrophiques : BDNF.....	73
2.	MicroARNs.....	74
3.	Espèces réactives à l'Oxygène et à l'Azote.....	74
4.	Cytokines.....	74
5.	Lactate.....	76
6.	Vésicules Extracellulaires.....	76
7.	Opioides, endocannabinoïdes, Analgésie et les « Runner's High ».....	77
<b>D.</b>	<b>Conclusion sur le rôle du sport dans la lutte contre la neurodégénérescence.....</b>	<b>78</b>
<b>IV.</b>	<b>Effets de l'exercice physique</b>	
<b>A.</b>	<b>Sur la maladie de Parkinson.....</b>	<b>81</b>
<b>B.</b>	<b>Sur la sclérose latérale amyotrophique.....</b>	<b>87</b>
<b>C.</b>	<b>Sur la maladie d'Huntington.....</b>	<b>91</b>
<b>V.</b>	<b>Effets de l'exercice physique sur la maladie d'Alzheimer</b>	
<b>A.</b>	<b>Des phénomènes complexes.....</b>	<b>97</b>
1.	Enchevêtrements neurofibrillaires.....	101
2.	Flux sanguin.....	101
<b>B.</b>	<b>Molécules notables</b>	
1.	Myokines.....	101
2.	Facteurs Neurotrophiques.....	105
3.	Protéases.....	106
4.	Cytokines pro-inflammatoires.....	107
5.	Facteurs de croissances.....	108

<b>C. Cascades moléculaires</b>	
1. La voie AMPK-PKC-1 $\alpha$ -PPAR $\beta\delta$ .....	110
2. APO $\epsilon$ 4.....	110
<b>D. Modifications des processus biologiques</b>	
1. Effets sur le métabolisme du glucose.....	112
2. Modification de l'homéostasie lipidique.....	120
3. Effets de l'exercice physique sur l'épigénétique et l'horloge biologique...	121
4. Effets de l'exercice physique sur les cellules souches (rNSPC).....	127
5. Effets de l'exercice physique sur la neuro-inflammation de la maladie d'Alzheimer.....	127
6. Effets de l'exercice physique sur l'efficacité neuronale.....	128
7. Effets de l'exercice physique sur le microbiote.....	129
<b>Conclusion.....</b>	<b>130</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>133</b>

# INTRODUCTION

L'activité physique joue un rôle non négligeable contre la neurodégénérescence physiologique mais également dans la lutte et la prévention de maladies neuro-dégénératives les plus fréquentes en France. Selon Santé Publique France, ces maladies sont : la Maladie d'Alzheimer, la Maladie de Parkinson, la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) ainsi que la Chorée de Huntington.

Quelle soit encadrée ou non, d'endurance ou de résistance, l'activité physique lutte contre le déclin cognitif. Celle-ci va entraîner de nombreuses contraintes qui conduiront le corps à s'adapter afin de résister à ces exigences.

Le vieillissement est un phénomène inaliénable à un organisme vivant. Ce vieillissement affecte tout l'organisme, il aura donc un impact sur la cognition. L'activité physique permet de ralentir et de lutter contre le vieillissement physiologique. Elle agit également sur certaines anomalies spécifiques de pathologies, défauts du métabolisme calcique, anomalie du métabolisme de la kynurénine, réactivité des astrocytes trop marquées.

L'exercice physique aura une action sur l'ensemble de l'organisme à l'échelon tissulaire, cellulaire ou moléculaire. Il impactera en particulier le système nerveux car il existe une notion de « Diaphonie Muscle-Système Nerveux » qui découle d'une communication des molécules sécrétées par les muscles squelettiques de l'organisme avec ce système nerveux mais également avec le reste de l'organisme. Bien que les cascades moléculaires mises en jeu en réponse à l'exercice physique soient connues, ou en parties, celles-ci deviennent beaucoup plus complexes à comprendre et à analyser dans le cadre du vieillissement. Cette diaphonie « muscle-cerveau » peut s'exercer localement ou à distance. La volonté d'explorer ces interactions moléculaires et leurs rôles permet d'envisager l'exercice physique comme une clé dans la compréhension de ces pathologies neuro-dégénératives, des mécanismes sous-jacents mais aussi des différentes voies sur lesquelles il est et ou sera possible d'agir.

Ainsi, à une échelle macroscopique, des modifications telles que l'augmentation de la taille de l'hippocampe (permettant ainsi des améliorations des capacités cognitives du cerveau) est observée. Cette augmentation est associée à une réduction de la perte de matière grise et blanche – phénomène que l'on retrouve également - dans la partie frontale, temporale et cingulaire du cerveau. De même une amélioration du temps de réaction et de la vitesse de traitement cognitif a été observée. Ces modifications de fonctionnement sont corrélées à l'apparition de nouvelles connexions synaptiques (synaptogénèse), de modifications épigénétiques, d'inversion de l'horloge métabolique, d'augmentation de la neurogenèse, d'augmentation de la survie et de la plasticité neuronale. De plus, la mise en place d'une meilleure autophagie permet une meilleure élimination des déchets cellulaires permettant de lutter contre les effets néfastes engendrés par exemple par l'accumulation de protéines mal conformées. Ces phénomènes participent à une plasticité cérébrale efficace. La plasticité cérébrale est la capacité du cerveau à s'adapter à des conditions environnementales en constante évolution. Outre ces phénomènes la plasticité cérébrale dépend également de la capacité des neurones à modifier la force et la composition de leurs connexions en réponse à des stimuli externes et internes.

Au niveau cellulaire peuvent survenir des modifications qui concernent l'homéostasie immunitaire, la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (corrélée à une modification du flux sanguin), des modifications survenant dans la neurogenèse hippocampique, dans la synaptogenèse, dans la dynamique mitochondriale, mais également au niveau du métabolisme glucidique. Il a été également observé que la pratique d'une activité physique permet d'assurer et de maintenir des mitoses de qualité permettant de lutter à la fois contre les effets du vieillissement mais aussi contre l'apparition de maladies neurodégénératives qui peuvent prendre leurs origines ou en partie dans des anomalies survenant dans le cycle cellulaire.

Au niveau moléculaire, un exercice physique répété dans le temps, provoquera une modification du niveau d'expression de nombreux gènes par des changements épigénétiques (méthylations d'ilots CpG et acétylations d'histones) provoquant une modification du transcriptome. Ainsi, des modifications de l'expression génique et de la concentration de certaines molécules seront observées. Les cytokines et chimiokines qui régulent l'état d'inflammation de l'organisme, sont impliquées dans de nombreuses pathologies dégénératives.

Outre les modifications provoquant une baisse des médiateurs inflammatoires (IL-6, CX3CL1) et une hausse des facteurs anti-inflammatoires (IL-10), d'autres molécules seront concernées par ces variations de concentration comme les facteurs neurotrophiques (molécules indispensables à la croissance et à la survie des neurones tel que le BDNF, les myokines telles que l'irisine ou certains facteurs de croissances (FGF2, IGF1, FGF21). La modification du taux de ces molécules pro et anti-inflammatoires conduira à une diminution de l'inflammation du cerveau et plus généralement une diminution de l'inflammation globale et générale de l'organisme. En effet, notre organisme étant un organisme fonctionnant en conditions d'aérobic, les mitochondries présentes dans nos cellules génèrent de nombreux radicaux libres qui sont nocifs en grandes quantités. Cette génération de radicaux libres peut se révéler être un paramètre favorisant l'inflammation chez un individu. L'exercice physique, permet de lutter contre les excès de ces molécules (élimination accélérée par la production d'enzymes détoxifiantes) mais aussi par la mise en place d'une meilleure dynamique mitochondriale associée à un fonctionnement plus efficace de celles-ci.

L'activité physique a également un effet sur le « lipidome qui regroupe l'ensemble des différents acides gras du tissu adipeux et leurs interactions complexes. Le cerveau étant un organe qui regroupe une grande quantité de lipides différents, dans certaines pathologies, certaines variétés de lipides verront leurs proportions modifiées. Une réduction de la lipopéroxydation sera observable. Outre ces changements survenant dans les cascades moléculaires qui mettent en jeu le lipidome, d'autres cascades moléculaires sont affectées par ces changements dont celle de la protéostase par exemple. Il conviendra de garder en tête que les effets spécifiques que procurent la pratique physique reste difficile à évaluer (l'identification des biomarqueurs n'est pas toujours évidente et l'existence de nombreux facteurs externes influencent les résultats des études cliniques mises en place). De plus, la survenue de certaines pathologies peut être influencée par les facteurs environnementaux (pesticides, carences nutritionnelles, alimentation) ce qui rajoute de la difficulté dans l'évaluation de l'effet du sport sur un point spécifique.

C'est au travers des différentes études qui seront présentées dans cette thèse que l'activité physique sera vue comme moyen de thérapie future, lorsque celle-ci est possible ou comme traitement adjuvant. Cette nouvelle façon de soigner et de prendre en charge le patient s'inscrit dans une démarche de soin multidisciplinaire, tournée vers une prise en charge globale du patient.

La compréhension des différents processus mis en jeu lors de l'exercice physique permettra d'identifier des voies moléculaires qui seraient bénéfiques pour limiter ou prévenir la neurodégénérescence et qui pourront être ciblées dans de futures approches thérapeutiques.

# I. Neurodégénérescence physiologique

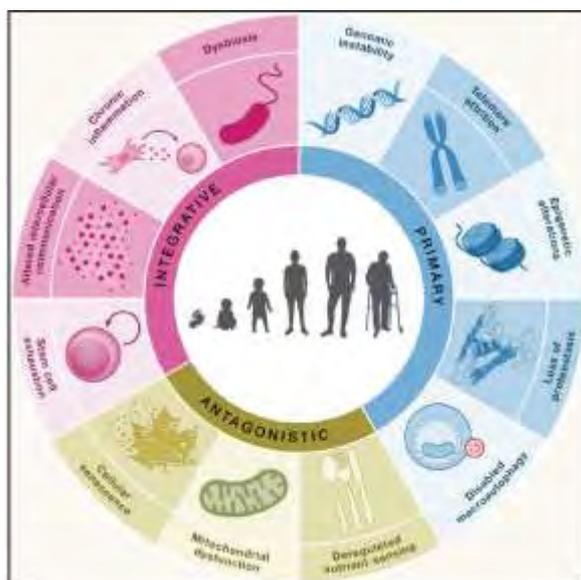
## 1. Le vieillissement chez l'être humain

Selon l'OMS, entre 2015 et 2050 la proportion des sexagénaires (et des plus âgés) dans la population mondiale va doubler passant de 12 à 22%. Le vieillissement de la population est bien plus rapide que dans le passé. C'est pourquoi tous les pays doivent préparer leurs systèmes de santé et sociaux pour anticiper ce changement démographique [0].

Le vieillissement est défini par l'OMS comme le résultat de l'accumulation de dommages cellulaires et moléculaires au fil du temps. Cette accumulation de dommages entraîne progressivement une dégradation des capacités physiques, cognitives et sensorielles [0]. Le vieillissement est également associé à des changements sociaux et professionnels dans la vie des individus. C'est pourquoi on dit que le vieillissement est un phénomène biologique ayant des retentissements dans de nombreux domaines de la vie de l'individu.

Il n'existe pas de personnes âgées « types ». En effet, certains individus âgés de 80 ans ou plus ont des capacités physiques et mentales similaires à celles d'une personne de trente ans. D'autres, au contraire connaissent une baisse importante de leur capacité au regard des individus de leur tranche d'âge. Une action de santé publique globale doit tenir compte de cette grande diversité de besoins et d'expériences des personnes âgées.

Un récent article met en évidence douze caractéristiques du vieillissement [1]. Ainsi, on retrouve comme caractéristiques communes aux organismes et cellules vieillissants : une instabilité génomique, une attrition des télomères, des altérations épigénétiques, des pertes de la protéostase et une autophagie altérée, des détections dérégulées des nutriments, des dysfonctionnements mitochondriaux, un épuisement du pool de cellules progénitrices dans l'organisme, une communication intercellulaire altérée, une inflammation chronique à bas bruit, une dysbiose et une sénescence cellulaire.[2].



Celia López-Otin, María A. Blasco, Linda Partridge, Markert Serrano, Guadalupe Koonin, Hallmarks of aging - An expanding universe. Cell, Volume 186, Issue 2, 2022, Pages 243-270

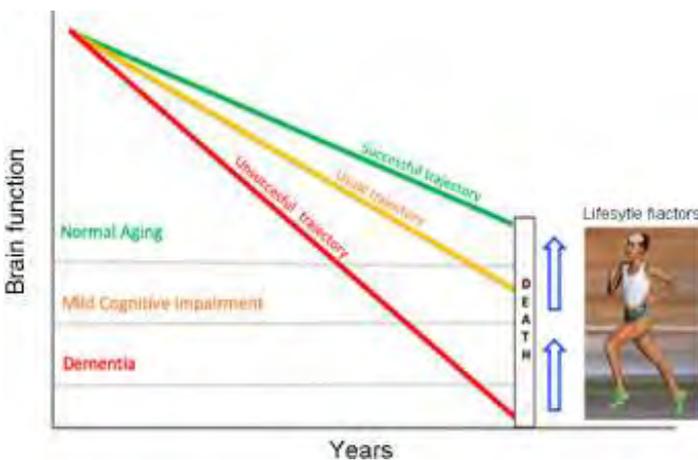
**Figure 1. The hallmarks of aging**

The scheme compiles the 12 hallmarks of aging proposed in this work: genomic instability, telomere attrition, epigenetic alterations, loss of proteostasis, disabled macroautophagy, deregulated nutrient-sensing, mitochondrial dysfunction, cellular senescence, stem cell exhaustion, altered intercellular communication, chronic inflammation, and dysbiosis. These hallmarks are grouped into three categories: primary, antagonistic, and integrative.

Le vieillissement est le paramètre qui a le plus de poids dans la survenue de maladies neuro-dégénératives. De même, l'inflammation engendrée par des pathologies chroniques constitue un facteur influent dans la survenue de pathologies neuro-dégénératives. C'est pourquoi la prévention et le traitement des maladies chroniques liées à l'âge revêtent une importance croissante pour la santé publique. En effet, la maladie d'Alzheimer et les démences apparentées induisant des troubles cognitifs et fonctionnels progressifs, comptent parmi les principales causes d'invalidité et de mortalité.

Tout au long de la vie, on assiste à des changements cognitifs dans la vitesse de traitement de l'information, la vitesse de traitement de raisonnement et de sa qualité, dans la mémoire épisodique et la visualisation spatiale. Ces changements cognitifs, vont, dans la majorité des cas - s'il n'y a pas une volonté individuelle d'intervention – entraîner une diminution de ces capacités.

Plutôt qu'une chute précipitée des capacités de l'organisme, les modèles de courbe de croissance multivariées ont démontré une diminution faible mais constante des capacités tout au long de la vie comme on peut l'observer ci-dessous dans la Figure 1.



**Figure 1: Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease : Septembre 2020 [2]**

La fonction cérébrale dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer est influencée par des facteurs liés au mode de vie. La trajectoire habituelle du vieillissement cérébral (*ligne orange*) indique que, des années avant la mort, un individu présente des signes de troubles cognitifs légers. Dans certains cas, ces dommages cognitifs surviennent plusieurs années avant la mort et conduisent même à la démence (*ligne rouge*). En modifiant les facteurs liés au mode de vie par des interventions multimodales, un individu peut retarder l'apparition de troubles cognitifs jusqu'à un âge très avancé (*ligne verte*).

Source : Adrian De la Rosa, Gloria Olaso-Gonzalez, Coralie Arc-Chagnaud, Fernando Millan, Andrea Salvador-Pascual, Consolacion García-Lucerga, Cristina Blasco-Lafarga, Esther Garcia-Dominguez, Aitor Carretero, Angela G. Correas, Jose Viña, Mari Carmen Gomez-Cabrera, Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease, Journal of Sport and Health Science, Volume 9, Issue 5, 2020, Pages 394-404, ISSN 2095-2546

Bien évidemment, la diminution des capacités cérébrales est en relation directe avec les zones du cerveau lésées et, sont propres à chaque individu. Néanmoins, on observe une diminution exacerbée des « capacités fluides » telles que la vitesse de traitement, la mémoire, le raisonnement, la rapidité de réponse et la résolution de problèmes. A l'inverse, les « compétences cristallisées » telles que le vocabulaire et les connaissances acquises (pratiquées, améliorées par l'expérience et surappries) persistent et présentent une plus grande stabilité tout au long de la vie. [2].

Ainsi, l'observation de ces caractéristiques sont en lien avec des modifications tant dans la structure cérébrale que dans son fonctionnement intime.

## 2. Des changements morphologiques, métaboliques et fonctionnels

En l'absence de maladies ou de traumatismes, la plupart des neurones persistent tout au long de la vie de l'individu, et peuvent même survivre à leur hôte s'ils sont transplantés chez un animal à vie plus longue [2]. Chez l'être humain, une diminution de la matière grise cérébrale est observée notamment dans les lobes frontaux et pariétaux. Des changements de morphologie et de métabolisme des neurones sont observables et sont concomitants du dysfonctionnement neuronal qui survient avec l'âge. Ajoutons à cela, qu'au cours de la vie, un dysfonctionnement vasculaire va apparaître. Ce trouble vasculaire est en lien direct avec une perte d'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et avec la dérégulation du lipidome.

La figure 2 suivante issue de [2] permet d'avoir une vision d'ensemble sur les phénomènes qui permettent aux maladies neurodégénératives d'apparaître.

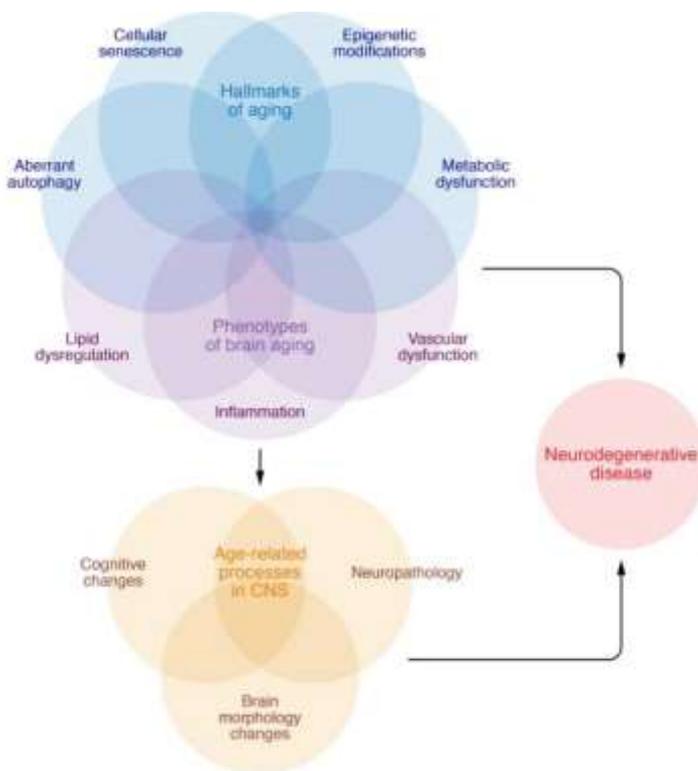


Figure 2: L'exercice physique dans la prévention et le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Source: Adrian De la Rosa, Gloria Olaso-Gonzalez, Coralie Arc-Chagnaud, Fernando Millan, Andrea Salvador-Pascual, Consolacion García-Lucerga, Cristina Blasco-Lafarga, Esther Garcia-Dominguez, Aitor Carretero, Angela G. Correas, Jose Viña, Mari Carmen Gomez-Cabrera, Exercice physique dans la prevention et le traitement de la maladie d'Alzheimer, Journal of Sport and Health Science, Volume 9, Issue 5, 2020, Pages 394-404, ISSN 2095-2546

Avant de voir en détails les phénomènes conduisant à l'apparition de ces maladies neurodégénératives, l'excitabilité neuronale et la transmission des potentiels d'actions – indispensables au bon fonctionnement cognitif – seront abordés car ce sont des phénomènes non négligeables et indispensables au bon fonctionnement cognitif. En effet, la communication interneuronale via les synapses tient un rôle majeur dans le bon fonctionnement mental d'un individu et des anomalies survenant dans cette excitabilité neuronale entraîneront forcément des répercussions dans le fonctionnement cognitif de l'individu.

## A. Excitabilité neuronale et Transmission

L'excitabilité neuronale est modifiée que ce soit dans le cadre d'un vieillissement « classique » ou dans le cadre d'une maladie neuro-dégénérative. De ce fait, on assiste à une modification de l'excitabilité neuronale avec une réduction de l'excitabilité intrinsèque ou une hyperexcitabilité neuronale. Il a été démontré que des modifications plus prononcées de l'hyperexcitabilité neuronale accélèrent le déclin cognitif. Chez des êtres humains qui présentent une longue durée de vie aux moyens cognitifs préservés, il a été mis en évidence une régulation à la hausse du facteur de transcription silencieux (RE1 REST) ainsi qu'une régulation à la baisse des gènes impliqués dans la transmission excitatrice, suggérant ainsi qu'une régulation correcte de l'excitabilité neuronale est indispensable dans le maintien des capacités cognitives mais également dans la protection de maladies neuro-dégénératives. Dans des modèles murins, il est observé qu'une production plus élevée d'espèces réactives de l'oxygène modifie la signalisation glutaminergique et induit une hyperexcitabilité neuronale. Toujours, dans des modèles murins, la suppression de l'hyperexcitabilité neuronale avec du Lévétiracétam a empêché la perte synaptique et préservé le fonctionnement cognitif [2]. Ces modifications laissent supposer que des phénomènes similaires sont à l'œuvre chez l'être humain.

Cette modification d'excitabilité neuronale survenant avec l'âge est à mettre en lien avec des changements de myélinisation neuronale qui peuvent entraîner un phénomène de vieillissement cognitif. En effet, des changements de la composition sanguine, mais aussi du liquide céphalo rachidien, en métabolites tout au long de la vie d'un organisme vivant surviennent. Ces changements peuvent conduire à une altération de la myélinisation de la substance blanche. La substance blanche cérébrale est composée de myéline riche en lipides et est essentielle à une transmission neuronale efficace. Le déclin de l'intégrité de la substance blanche lié à l'âge est plus prononcé dans les régions antérieures du cerveau et il a été démontré que ce changement est associé à une vitesse de traitement et à une fonction exécutive plus faibles. Ces caractéristiques sont souvent retrouvées chez des personnes plus âgées [2].

En outre, les cellules génératrices de myéline dans le système nerveux central, les oligodendrocytes, déclinent lors du vieillissement normal entraînant une perte de myélinisation et une réduction de leurs nombres entraînant ainsi des altérations de transmissions d'influx nerveux.

Outre, l'excitabilité neuronale et la conduction de l'influx nerveux le long d'un neurone, un changement dans la composition lipidique des axones ou dendrites peut altérer le fonctionnement cognitif contribuant également au phénomène de neurodégénérescence.

## B. Dérégulation lipidique

Ces anomalies de myéline peuvent s'accompagner d'anomalies lipidiques. Pour certaines pathologies, cette dérégulation lipidique peut être plus ou moins spécifique. Les lipides sont une catégorie de molécules indispensables au bon fonctionnement de l'organisme et du cerveau et regroupent différentes classes de molécules. Les céramides en sont une et, tiennent un rôle d'intermédiaire dans la biosynthèse de sphingolipides plus complexes mais aussi un rôle dans la signalisation moléculaire. En effet, ce sont des molécules de signalisation qui participent à de nombreux processus biologiques dont l'apoptose, les phénomènes d'inflammation, de signalisation, des phénomènes indispensables à un bon fonctionnement des mitochondries, ainsi qu'une activité de la télomérase et d'autophagie correctes. Des altérations de la composition lipidique du cerveau se produisent à la fois dans le vieillissement normal et dans les maladies neurodégénératives. Le cerveau fait partie des organes qui regroupent la plus grande diversité de lipides notamment en raison de l'abondance de myéline. La lipidomique - étude à grande échelle des voies et des réseaux de lipides cellulaires dans les systèmes biologiques - a révélé des profils lipidiques spécifiques associés à certaines pathologies dont la maladie d'Alzheimer. Ainsi, lors d'études de liaisons génétiques et de séquençage du génome à grande échelle, plusieurs gènes et loci déterminants dans le métabolisme des lipides ont pu être mis à jour, ainsi, des variants de l'apolipoprotéine E (APOEε) ont été identifiés. [4]

De plus, il a été observé une accumulation précoce de céramides dans le cerveau de patients Alzheimer associée à une diminution de la quantité de sulfatides (une classe de sulfoglycolipides hautement enrichis dans la myéline) aux premiers stades de la maladie d'Alzheimer. Des études mécanistiques sur des modèles animaux ont démontré que la carence en sulfatides dans la Maladie d'Alzheimer est suffisante pour induire une neuro-inflammation et un déclin cognitif de type Alzheimer. [1]

Enfin, observé au cours du vieillissement et présent dans certaines pathologies, il a été démontré de manière constante que les niveaux de plasmalogènes phospholipidiques diminuent non seulement dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer mais également au cours d'un vieillissement considéré comme normal. Cette diminution de plasmalogène cérébral, diminue considérablement chez l'être humain vers l'âge de 70ans.

## C. Autophagie

L'incapacité des cellules postmitotiques, telles que les neurones, à diluer la charge protéotoxique et les déchets cellulaires par division cellulaire augmente leur vulnérabilité vis-à-vis de ces substances [2]. L'autophagie associée au système ubiquitine-protéasome, procure un soulagement en catabolisant les protéines. Il existe des « sous-types » d'autophagies (microautophagie, autophagie médiée par des protéines chaperonnes et macroautophagie) qui entraînent une dégradation lysosomale des substrats, y compris des formes pathogènes de protéines sujettes aux agrégats (c'est-à-dire  $\alpha\beta$ ,  $\tau$  et  $\alpha$ -synucléine), des lipides, des mitochondries dysfonctionnelles et d'autres organites [2]. Cette lutte contre cette accumulation de molécules toxiques est un processus indispensable au bon fonctionnement neuronal et à la lutte contre les phénomènes toxiques issus de ces agrégats.

Les neurones sains maintiennent une autophagie constitutivement active et très efficace [2]. Les neurones des cerveaux âgés présentent des niveaux plus élevés de protéines polyubiquitinées que ceux des cerveaux jeunes. Ces anomalies d'autophagies sont d'autant plus présentes au sein des cellules de cerveaux impactés par une maladie neurodégénérative.

De plus, l'exigence de l'activation de l'autophagie dans la formation de la mémoire souligne en outre l'importance cruciale de sa régulation pour la fonction cérébrale. Dans certaines revues les questions relatives aux effets et causes d'une autophagie aberrante restent encore en suspens. Plusieurs pistes sont à l'études. Ainsi, dans le cadre de la maladie d'Alzheimer.

- Des micro-dissections dans les neurones de l'hippocampe ont révélé une activation élevée mais une diminution progressive de la clairance lysosomale. Du fait d'une clairance lysosomale inefficace, des troubles cognitifs peuvent apparaître. Ainsi, moins la clairance lysosomale est efficace et plus l'organisme sera à un stade avancé de la maladie d'Alzheimer. En somme, une diminution progressive de la clairance lysosomale est corrélée à la sévérité de la maladie.
- D'autres études indiquent que Beclin-1 (protéine initiatrice de l'autophagie) est réduite dans la maladie d'Alzheimer par rapport aux témoins. Les changements dans les niveaux de Beclin-1 sont importants car cette protéine régule négativement le facteur de transcription EB (TFEB) qui est un élément clé dans la régulation transcriptionnelle de la biogénèse et de l'autophagie des lysosomes. Chez certains rongeurs, l'augmentation des niveaux de TFEB a réduit l'accumulation de  $\tau$  pathogène et la neurodégénérescence.

A ces troubles d'autophagies, s'ajoutent ceux concernant les mitochondries, organites indispensables dans la survie neuronales. [2]

## D. Dysfonctionnement mitochondrial et métabolique

Les mitochondries sont des organites indispensables aux cellules d'un organisme aérobie, en raison de leur capacité à produire, extraire et à transférer de l'énergie à partir de substrats moléculaires dérivés du glucose, des acides gras et des acides aminés, elles ont su se rendre indispensables. En plus d'avoir ce rôle de production d'énergie, elles jouent aussi un rôle dans l'homéostasie du calcium, dans la prolifération cellulaire, dans la signalisation cellulaire et dans la protéostase.

Le cerveau est un organe qui réclame énormément d'énergie autrement dit, il a besoin d'énormément de sucres, de nutriments et d'oxygène. Il est admis que 20% de l'oxygène basal de l'organisme lui sont consacrés pour qu'il fonctionne de manière optimale. Les mitochondries permettent un rendement optimal d'énergie sous forme d'ATP (Adénosine-Tri-Phosphate) mais, cette production s'accompagne de la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS).

Les ROS d'origine mitochondriale sont majoritairement issues de la phosphorylation oxydative. L'accumulation de ces molécules va entraîner un stress oxydant qui à terme, entraîne une peroxydation lipidique (cette peroxydation lipidique pourra détériorer l'intégrité des membranes cellulaires) et des dommages à l'ADN. Afin de lutter contre ce stress oxydant, l'organisme détient des stratégies anti oxydatives (enzymes anti oxydantes et l'utilisation de vitamine E apportée par l'alimentation). Des avantages de longévité ont pu être observés grâce à une réduction de la production de radicaux libres.

Outre ces phénomènes de production de radicaux libres, d'autres mécanismes peuvent jouer un rôle dans le vieillissement cellulaire. En soit, tout au long de la vie de la cellule, les mitochondries – qui sont, dans un réseau mitochondrial - s'assemblent, fusionnent, fissionnent afin de répartir entre elles des composés toxiques engendrés tout au long de leur cycle de vie. On parle de dynamique mitochondriale. Avec le temps, cette dynamique s'essouffle et ne fonctionne plus correctement engendrant ainsi un excès de « déchets » au sein des mitochondries. Ces mitochondries endommagées au lieu d'être éliminées, ne le seront pas accentuant d'autant plus le phénomène de vieillissement cellulaire. [2]

A ces phénomènes, s'ajoutent ceux concernant l'ADN mitochondrial (ADNmt) directement. La mitochondrie possède en son sein de l'ADN, celui-ci va accumuler des mutations et des anomalies au cours du temps car, contrairement à l'ADN nucléaire, il ne dispose pas d'un système de réparation suffisamment efficace pour réduire et corriger les nombreuses anomalies apparaissant au cours du temps. Cette absence d'enzymes de réparation va se traduire par une accumulation de mutations dans l'ADNmt.

A ce mécanisme, s'ajoute celui conduisant à une diminution inéluctable de la quantité d'ADN mitochondrial au cours du temps (l'ADNmt est en moins grande quantité chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer que chez les témoins) participant d'autant plus au phénomène de neurodégénérescence provoquant la mort mitochondriale à terme.

Que ce soit du fait de l'environnement extérieur ou des mitochondries, l'organisme est soumis à un stress oxydant tout au long de sa vie. Ce stress oxydant, est pris en charge par des agents de

détoxification de l'organisme mais lorsque ceux-ci sont submergés ou lorsque leur efficacité est diminuée, la sénescence cellulaire peut survenir.

## E. Sénescence cellulaire

La sénescence cellulaire est un état cellulaire induit par le stress résultant des dommages macromoléculaires qui se traduit à terme par l'arrêt du cycle cellulaire. Les cellules qui deviennent sénescents échappent à la mort cellulaire en régulant à la hausse les voies anti-apoptotiques et en arrêtant le cycle cellulaire. Les cellules sénescents sécrètent également des molécules, notamment des cytokines pro-inflammatoires, des chimiokines, des facteurs de croissance, des protéines de remodelage extracellulaire et d'autres facteurs de signalisation qui modifient l'environnement extracellulaire, collectivement appelés « phénotype sécrétoire associé à la sénescence (SASP) » [2]. En l'absence de clairance des cellules sénescents, la SASP provoque des lésions tissulaires, la mort cellulaire ou la transition d'autres cellules vers la sénescence, propageant ainsi le phénotype. Avec l'âge, les cellules sénescents augmentent dans les tissus, y compris dans le cerveau. Il a été également remarqué que l'immunosénescence favorise l'apparition et le maintien dans le temps de ces cellules sénescents.

Actuellement, des essais cliniques visant à atténuer la charge des cellules sénescents sont en cours et cela, dans le but de limiter voire de diminuer l'inflammation et donc la propagation de ce phénomène. La compréhension du rôle de la sénescence dans la maladie d'Alzheimer pourrait conduire à une meilleure connaissance de la pathogenèse de cette maladie et donc à une lutte plus efficace vis-à-vis des mécanismes initiateurs [2].

## F. Changements épigénétiques

Les changements épigénétiques sont des phénomènes physiologiques de l'organisme : ils permettent aux cellules de moduler l'expression de leurs gènes sans altérer la séquence de leur ADN afin d'intégrer des stimuli externes. C'est pourquoi des phénomènes de méthylation de l'ADN, de remodelages de la chromatine, de modifications des histones et de régulations grâce aux ARN non codant (miARN) pourront être observés. [2]

Les changements épigénétiques neuronaux sont cruciaux pour la plasticité synaptique et la formation de nouvelles mémoires. Avec l'âge, la méthylation de l'ADN dans le cerveau tend vers une diminution globale, mais il existe des dimorphismes sexuels concernant cette caractéristique.

Étant donné que la méthylation de l'ADN peut réprimer ou lever une inhibition de la transcription des gènes, ces changements peuvent entraîner une expression génique élevée. [2]

De plus, il existe des gènes et allèles impliqués dans la maladie d'Alzheimer, y compris ceux codant pour APP, MAPT, BDNF, ABCA7, ANK1, BIB1, SORL1 et SIRT1. Ces gènes corrélés à la pathologie d'Alzheimer montrent une méthylation différentielle entre les individus atteints de cette maladie et les témoins.

L'accélération épigénétique de l'âge s'est avérée héréditaire dans la Maladie d'Alzheimer, où elle était associée à une accumulation de protéines neuropathologiques et à un déclin cognitif. Ces données suggèrent que les modifications épigénétiques peuvent augmenter la sensibilité à la Maladie d'Alzheimer [2].

Avec l'âge, l'acétylation des histones tend à diminuer ce qui va entraîner une structure de la chromatine plus condensée et des modifications transcriptionnelles conséquentes. Ces modifications de la condensation de la chromatine et les modifications épigénétiques nommées un peu plus haut sont également retrouvées dans certaines pathologies neuro-dégénératives dont la maladie d'Alzheimer néanmoins, il n'existe pas de profils typiques de pathologies.

En dehors de ces modifications épigénétiques, des changements dans le fonctionnement vasculaire peuvent apparaître.

## G. Dysfonctionnement vasculaire et diminution de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique

Il est retrouvé que plus de 50% des personnes atteintes de troubles cognitifs et de démence démontrent des changements liés à l'unité neurovasculaire (NVU) composée de cellules endothéliales non fenêtrées, de péricytes, de cellules musculaires lisses, d'astrocytes, de la microglie, de l'oligodendrogliose et de neurones. [2].

L'unité neurovasculaire facilite le fonctionnement normal du cerveau en assurant le couplage neurovasculaire, mécanisme physiologique par lequel le flux sanguin cérébral est adapté aux demandes métaboliques neuronales [42]. Avec le vieillissement, et dans une plus grande mesure dans les maladies neurodégénératives, il y a une perte de péricytes, qui a été associée à une diminution du débit sanguin cérébral dans les modèles humains et animaux [43]. Ainsi, dans des modèles murins de la maladie d'Alzheimer, il a également été démontré que la perte de péricytes réduit la clairance des enchevêtrements  $\alpha\beta$  propres à cette pathologie, propageant davantage l'accumulation de protéines neuropathologiques [44].

Enfin comme énoncé précédemment, les changements liés à l'âge concernent aussi l'efficacité mitochondriale et la régulation à la hausse des espèces radicales de l'oxygène ce qui à terme, induit un dysfonctionnement endothélial, diminue la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO) vasodilatateur et atténue davantage le couplage neurovasculaire.

L'unité neurovasculaire tient également un rôle important dans le maintien de la barrière hémato-encéphalique (BHE) : barrière indispensable qui contrôle le passage de certaines substances et molécules qui traversent l'endothélium dans le SNC par des transporteurs spécifiques des faces luminales ou abluminales. L'intégrité de la BHE diminue avec le vieillissement et cela est plus marqué lors de l'apparition de certaines démences. La perte de la fonction de cette barrière induit une fuite capillaire, une infiltration de leucocytes cérébraux, la pénétration de substances toxiques et une régulation positive de la signalisation dépendante du TGF- $\alpha$  ce qui entraîne à terme un dysfonctionnement neuronal. En définitive, une perte de l'intégrité de la BHE entraîne une neuro-inflammation accrue. Sachant que la neuro-inflammation est un processus intervenant dans le vieillissement et dans la survenue de pathologies neuro-vasculaires, une altération de cette BHE est un facteur aggravant de la neurodégénérescence et dans l'apparition de pathologies.

L'inflammation est un paramètre très influant dans l'apparition de pathologies, une description plus en profondeur de ce phénomène apparaît donc utile.

## H. Inflammation

Le vieillissement est le facteur de risque le plus influent dans le développement d'une démence sporadique. Il est évident que le déclin cognitif, l'atrophie cérébrale, la dégradation de la substance blanche et l'accumulation de protéines neuropathologiques sont des facteurs jouant un rôle non négligeable dans la survenue de troubles cognitifs. Ces anomalies se manifesteront progressivement tout au long de la vie, même chez les personnes qui resteront exemptes de démence. Parallèlement à ces phénomènes, l'inflammation va progressivement s'accroître tout au long de la vie de l'individu.

L'inflammation dans le système nerveux central (SNC) implique l'activation de cellules immunitaires spécialisées appelées « cellules gliales » [39]. Les cellules gliales incluent : la microglie, les macrophages (qui jouent un rôle important dans l'élimination des débris et la présentation des antigènes), les astrocytes (cellules de soutien neuronal et jouant un rôle dans la répartition tissulaire) mais également les oligodendrocytes qui isolent et soutiennent les neurones. En temps normal, lorsqu'il y a une infection ou une blessure, les cellules gliales s'activent et travaillent ensemble pour réparer les dommages et restaurent l'homéostasie cérébrale [39]. Lorsqu'elle est activée, la microglie mène à une libération accrue de cytokines et de médiateurs inflammatoires, une libération accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui, si cette activation perdure, à terme, va engendrer un processus néfaste pour l'organisme.

Les réponses engendrées à la suite de l'activation de cette microglie, vont conduire à des dommages aux tissus voisins (neurones environnant) perpétuant ainsi la progression de maladies diverses. Dans le cas de la pathologie d'Alzheimer – où une accumulation de protéines est visible - l'activation des cellules gliales va modifier leurs profils de sécrétion dans le but de dégrader et d'éliminer les plaques  $\alpha\beta$  et les enchevêtrements neurofibrillaires (NFT), mais sans succès [39]. Cette activation des cellules gliales va conduire à un processus cyclique qui va conduire à une mort neuronale appelé gliose réactive. De même, on assistera à une augmentation d'environ 2 fois (par rapport au niveau d'expression de cette enzyme au niveau basal de témoins) de l'expression du gène COX-2, une augmentation légère mais significative de la COX-1 ainsi qu'une augmentation de la 12-lipoxygénase (LOX) qui sont associées à une production de médiateurs inflammatoires aussi puissants que les prostaglandines, les prostacyclines, les thromboxanes et les leucotriènes. Cette régulation à la hausse, s'accompagne également d'une augmentation des concentrations de l'IL-1 $\beta$  et du TNF-  $\alpha$ .

L'inflammation aiguë initiale, si elle n'est pas résolue va se transformer en inflammation chronique qui, pourra contribuer au développement de pathologies neuro-dégénératives [39]. La neuro-inflammation chronique est caractérisée par une activation indésirable et non spécifique des cellules gliales, ce qui peut entraîner des dommages collatéraux des neurones voisins et des cellules gliales. Cette inflammation va entraîner à terme une réponse neuro-immune qui aura des retentissements sur le SNC. En effet, un système immunitaire hyperactif peut entraîner une inflammation chronique et aura des effets néfastes en raison de sa nature non spécifique. [39]. Que ce soit la schizophrénie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et même pour les personnes souffrant de trouble dépressif majeur (TDM) ces pathologies ont toutes une composante neuro-inflammatoire qui entre en jeu [39].

Il a été également montré que le cerveau âgé est beaucoup plus sensible (par rapport à un cerveau jeune) aux stimulations des cellules gliales – via une expression augmentée de récepteurs – mis en place pour répondre aux stimuli délétères ultérieurs. Ainsi, les cellules immunitaires amorcées deviennent suractivées et entraînent à terme d'autres effets délétères.

Il est clairement établi que l'inflammation systémique augmente avec l'âge, comme en témoigne des taux circulants plus élevés de cytokines pro-inflammatoires. Cet « inflammaging » (terme défini par Claudio Franceschi) contribue aux pathologies systémiques. Moultes études ont montré des corrélations entre les médiateurs pro-inflammatoires circulants et la progression des maladies neurodégénératives suggérant que l'inflammation périphérique contribue au développement de l'inflammation cérébrale chronique. Des études récentes utilisant le LCR pour interroger la neuroinflammation directement dans le SNC ont montré des résultats mitigés [2]. Toutefois, tout est relatif car, il est possible [2] qu'une légère inflammation neuronale précoce puisse fournir une protection précoce (des taux plasmatiques plus élevés d'IL-12p70 et d'IFN- $\gamma$  ont été associés à une protection contre le déclin cognitif chez les adultes sans troubles cognitifs).

## I. DAMPs et TLR

Cet inflammaging est associé aux DAMPs (Damage Associated Molecular Pattern) qui sont des motifs moléculaires qui causent et perpétuent une réponse inflammatoire suite à des dégâts cellulaires non infectieux. Ces DAMPs sont souvent associés aux PAMP (Pathogene Associated Molecular Pattern) qui sont des motifs moléculaires exprimés par les agents pathogènes et infectieux. Ainsi, les DAMP peuvent être des peptides ou molécules d'origine nucléaire, cytosolique ou tissulaire qui peuvent être libérés de la cellule ou exposés à sa surface. Ces structures moléculaires sont par la suite reconnues par des récepteurs spécifiques. Ces récepteurs tels que TLR (récepteurs de type Toll), RLR (récepteurs de type RIG-I), NLR (récepteurs de type nod) font partis de la famille des PRR (Pattern Recognition Receptor) [46].

Ces TLR sont très exprimés par les cellules immunitaires et ont pour rôle de reconnaître les molécules exogènes et d'induire des voies de signalisation capables de provoquer une puissante réponse immunitaire. Les cellules du système nerveux central telles que les astrocytes, oligodendrocytes et plus généralement la microglie jouent un rôle majeur dans la neuroinflammation et plus particulièrement dans l'immunopathogenèse de certaines pathologies du système nerveux central telles que les maladies du SNC qu'il s'agisse de la méningite ou de maladies neuro-dégénératives (MA et SLA) ou encore de maladies auto-immunes. Ainsi, les TLR devraient être étudiés en détails dans le contexte de la neuroinflammation, afin de cibler ces PRR pour diverses approches immunomodulatrices et immunothérapeuthiques.

Ainsi, l'interaction entre TLR2 et un peptide interférant (MyD88) spécifique d'un segment de ce récepteur a inhibé l'inflammation et la pathologie de la maladie d'Alzheimer [46]. L'activation et ou la sur-activation de la microglie conduit au développement d'une neuroinflammation. De plus, l'activation des cellules immunitaires résidentes mène à une migration d'autres cellules

immunitaires circulantes telles que les monocytes, les macrophages, les neutrophiles et les cellules T (LT CD4 et CD8, les Tregs) conduisant inéluctablement à la génération de molécules pro-inflammatoires dont les cytokines et à la production d'espèces réactives de l'oxygène. Lors d'infections ou d'inflammation cérébrale, la perturbation de la BHE favorise davantage l'infiltration du cerveau par diverses cellules immunitaires dont les monocytes, les neutrophiles, les cellules dendritiques, les lymphocytes T et B afin d'éliminer les agents ou molécules responsables de cette inflammation. La perturbation de la BHE lors d'un processus de neurodégénérescence conduit à l'activation immédiate de la microglie [46].

Les astrocytes – cellules gliales – tiennent un rôle important dans la réponse immunitaire et adaptative dans le SNC lésé et leur activité peut exacerber la réponse inflammatoire et les lésions tissulaires mais aussi dans la réparation du tissu en question selon le contexte moléculaire local (concentrations et types des cytokines et chimiokines) [46].

Néanmoins, l'activation non contrôlée de ces cellules immunitaires provoque une invasion profonde des cellules immunitaires périphériques dans le cerveau ce qui est néfaste pour l'organisme car cela mène à différentes maladies neuro-inflammatoires. En effet, il a été démontré que les TLR jouent un rôle crucial dans la pathogenèse de la maladie et la neuroinflammation associée (*Walter et al., 2007*). En effet, la neuroinflammation observée au site d'accumulation de plaques A $\beta$  est à mettre en relation avec la reconnaissance par la microglie et les astrocytes de motifs moléculaires de danger dont les récepteurs sont, entre autres, les TLR. Des polymorphismes de ces TLR réduiraient l'apparition tardive de la maladie d'Alzheimer dans certaines populations. [46]

### 3. Conclusion sur le vieillissement

Le vieillissement s'accompagne de processus moléculaires, cellulaires et systémiques dont la biologie sous-jacente peut moduler la susceptibilité d'un individu aux maladies neurodégénératives. L'application des connaissances actuelles de biologie du vieillissement aux maladies neurodégénératives associées à l'âge offre une opportunité d'explorer et de cibler de nouveaux processus cellulaires et moléculaires.

Bien qu'il s'agisse d'un domaine émergent, les « Gérosiences » sont attrayantes dans le traitement de maladies complexes associées à l'âge comme la maladie d'Alzheimer détaillée dans cette thèse. Les phénomènes de transition existant entre processus cellulaires physiologiques et anormaux sont complexes et ne sont pas forcément linéaires. Une meilleure régulation de l'excitabilité neuronale, de la composition lipidique, de la régulation de l'autophagie moléculaire, du fonctionnement mitochondrial, de la sénescence cellulaire, des changements épigénétiques et génétiques, des changements vasculaires dans la barrière hématoencéphalique, de la respiration cellulaire et de l'inflammation aide à atténuer les changements cognitifs et permet de lutter contre la survenue de maladies neurodégénératives.

De nombreuses études en cours cherchent à trouver les causes et processus mis en jeu dans l'apparition de ces pathologies neuro-dégénératives. Pour ce faire, les différentes études cherchent à mettre en évidence des biomarqueurs physiologiques et spécifiques de maladies neurodégénératives.

Alors que ces premiers essais sont en cours, il apparaît clairement que des progrès dans la biologie du vieillissement sont nécessaires pour mettre en évidence la spécificité cellulaire mais également les interactions que celles-ci entretiennent entre elles et avec leur environnement (par l'intermédiaire des DAMPs et des TLR par exemple).

Il est primordial de comprendre que l'étude des pathologies neurodégénératives, des moyens d'interventions et les solutions qui seront proposées, doivent être interdisciplinaires. Le but étant d'optimiser le fonctionnement physique et cognitif tout au long de la vie tant pour préserver la santé des personnes mais aussi pour améliorer la qualité de vie des patients.

## II. Maladies neuro-dégénératives et maladie d'Alzheimer

Selon Santé Publique France, les maladies neurodégénératives sont des maladies progressives et chroniques qui touchent le système nerveux central [3]. Ces maladies neuro-dégénératives, sont une cause majeure d'invalidité, de dépendance, d'institutionnalisation et d'hospitalisation. Elles entraînent des conséquences non négligeables tant sur la vie des individus que sur la vie des aidants. Les traitements actuellement disponibles sont essentiellement à visée symptomatique et d'efficacité variable.

Cette thèse s'est intéressée aux maladies neuro-dégénératives les plus répandues en France qui sont la maladie d'Alzheimer (avec environ 24 000 personnes concernées), la maladie de Parkinson (qui concerne 160 000 patients), la Sclérose Latérale Amyotrophique nommée SLA (6 000 patients) et la Chorée de Huntington qui (18 000 patients)

# 1. La maladie de Parkinson

## A. Quelques chiffres

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative. Elle est une cause majeure de dépendance, d'institutionnalisation et d'hospitalisation. En fréquence, elle se situe au 2<sup>ième</sup> rang des maladies neurodégénératives après la maladie d'Alzheimer et autres démences [6]. Selon Santé publique France, la maladie de Parkinson concerne environ 160 000 personnes en France (en 2015), soit une prévalence de 2,50 pour 1 000 habitants. Il y a environ 25 000 nouveaux cas par an en France. L'âge moyen des malades au début des traitements était de 75 ans [6]. La fréquence de la maladie de Parkinson augmente fortement avec l'âge, cette dernière augmente de manière continue avec l'âge entre 50 et 80 ans avant d'atteindre un pic entre 85 et 89 ans et de diminuer ensuite (cette diminution peut s'expliquer par une sous-identification des malades les plus âgés). Entre 2009 et 2015, une étude de suivi ou de cohorte est réalisée. Au cours du suivi, un quart des malades sont décédés : l'âge moyen de décès est de 83,3 ans. La probabilité de survie à 5 ans est d'environ 60% chez les hommes et 70% chez les femmes. Plus de 90% des décès ont lieu après 70 ans.

## B. Causes probables et symptomatologie

- Causes probables

La maladie de Parkinson est la cause la plus fréquente du syndrome parkinsonien. En effet, on la distingue des autres causes de syndromes parkinsoniens qui peuvent être liés à la prise de certains médicaments (les neuroleptiques principalement) ou qui peuvent être secondaires à une autre maladie neurodégénérative (atrophie multisystématisée, paralysie supranucléaire progressive).

Comme pour les autres maladies neurodégénératives, l'étiologie de la maladie de Parkinson est encore mal connue même si plusieurs facteurs de risques qu'ils soient génétiques et/ou environnementaux ont été identifiés ou sont suspectés. On ne peut poser un diagnostic définitif de maladie de Parkinson que sur la base de l'identification post-mortem. Ce diagnostic repose sur des changements neuropathologiques caractéristiques du cerveau observable lors d'une autopsie.

L'âge est le principal facteur de risque de la maladie (âge moyen de la maladie se situe vers 75 ans même si une proportion non négligeable soit 15 à 20% des nouveaux malades sont âgés de moins de 65 ans). La définition histopathologique de la maladie de Parkinson, repose sur l'identification de l'accumulation d' $\alpha$ -synucléine dans les corps de Lewy mais aussi l'accumulation de neurites de Lewy. Elle se définit également par des structures vésiculaires et des organites dysmorphiques (mitochondries dysmorphiques). Il existe dans cette pathologie un lien entre l' $\alpha$ -synucléine et la GCase acide lysosomale qui forment une boucle de rétroaction positive, conduisant à une maladie potentiellement auto-propagée ou à une cascade pathologique. Ce processus physio-pathologique commence par un

stress oxydant mitochondrial conduisant à une accumulation de dopamine oxydée, entraînant une activité réduite de la GCCase acide lysosomale et à son tour, à une accumulation d'alpha-synucléine [8].

En outre, trois facteurs sont déterminants quant à l'apparition de la maladie de Parkinson : la génétique (Existe-t-il des gènes et allèles de susceptibilités et ou de responsabilités ? Un grand intérêt est actuellement porté sur les mutations des gènes SNCA, LRRK2, PRKN, PINK1 et GBA), l'environnement (l'évaluation de « l'environnementome » quotidien n'est pas possible et est dur à mettre en place) et les interactions qui existent entre l'environnement et l'organisme. En effet, la physiopathologie de la maladie de Parkinson semble résulter d'interactions complexes, d'agrégations aberrantes de l'α-synucléine, de dysfonctionnements de mitochondries mais aussi de dysfonctionnements survenant dans le transport de vésicules, d'erreurs dans le transport synaptique et de neuro-inflammation. Ces mécanismes pathologiques entraînent collectivement une mort accélérée des neurones principalement dopaminergiques, mais la neuropathologie implique plusieurs autres circuits moteurs et non moteurs. La perte de cellules dopaminergiques nigro-striées provoque un gradient d'appauvrissement en dopamine produisant un déséquilibre entre les voies directes (facilitatrices) et indirectes (inhibitrices) à travers les ganglions de la base, entraînant une bradykinésie. Après exclusion de phénomènes intrinsèques à un organisme, il a récemment été mis en évidence qu'une exposition aux pesticides principalement dans un cadre professionnel et agricole est associée à un risque augmenté de maladie de Parkinson. Ainsi, certains pesticides (comme certains herbicides pyridiniques par exemple) ou certains produits chimiques (une hypothèse avance que l'introduction des pesticides après la seconde guerre mondiale dans une population mondiale en croissance rapide, pourrait expliquer en partie l'augmentation actuelle de la maladie de Parkinson) comme le Trichloroéthylène par exemple, connus pour être nocifs vis-à-vis des neurones et des circuits cérébraux liés à la maladie de Parkinson [8]. Les composés précédemment mentionnés peuvent éventuellement résulter d'une exposition à une neurotoxine telle que la MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine). Néanmoins, des résultats contradictoires existent, les associations observées peuvent être faussées d'où la difficulté d'établir un lien définitif entre une substance et une pathologie. Outre ces substances chimiques, un autre facteur de risque pouvant expliquer la survenue de la maladie de Parkinson, est le traumatisme crânien : des lésions cérébrales traumatiques peuvent représenter un facteur de risque.

Enfin, il existe une hypothèse (*hypothèse de Braak*) (dont la véracité reste un sujet de débat) selon laquelle, la maladie de Parkinson est déclenchée lorsqu'un agent étranger pénètre dans le Système nerveux central vraisemblablement via le système gastro-intestinal, et se propage via le nerf vague au cerveau.

Les patients parkinsoniens ont plus de problèmes de mitochondries altérées que les témoins appariés du même l'âge. La perte de mitochondries est associée à la perte de neurones dopaminergiques, qui est le problème majeur de la maladie de Parkinson. La perturbation de la fonction des mitochondries est principalement mesurée par l'activité des complexes de la Chaîne de Transport d'Electrons (ETC) en particulier le complexe I situé dans la membrane plasmique mitochondriale, qui est lui aussi inhibé

par des toxines connues pour induire des dysfonctionnements moteurs altérant les neurones dopaminergiques. Ce fait peut relier le dysfonctionnement mitochondrial à la maladie de Parkinson [7].

Pour terminer sur les causes ou du moins les facteurs pouvant influencer la survenue de la maladie de Parkinson, il semblerait qu'une infection liée à la COVID-19 augmenterait le risque de développer un syndrome parkinsonien, bien qu'à ce stade, il n'y ait que des preuves anecdotiques à l'appui de cette notion. Mais cela signifierait peut-être qu'un état inflammatoire serait en cause dans la survenue de cette pathologie. En effet, SRAS-CoV-2 pourrait peut-être déclencher une cascade de neurodégénérescence suite à une entrée dans le système nerveux central via la voie nasale. Une surveillance attentive révélera si l'incidence déjà croissante de la maladie de Parkinson s'accélère davantage à la suite de la pandémie mondiale de COVID-19, tout comme cela a été observé au lendemain de la pandémie de grippe de 1918.

- **Symptomatologie**

La maladie de Parkinson se caractérise par des symptômes bien connus : tremblements de repos, lenteur, difficulté de mouvement ou bradykinésie, rigidité musculaire, troubles de l'équilibre, instabilités posturales et chutes. À ces symptômes moteurs, des symptômes non-moteurs sont souvent associés, tels que constipation, fatigue, dépression et anxiété, troubles du sommeil, troubles de l'odorat, troubles cognitifs associés à un déclin cognitif, vague de douleurs asymétriques. Cela est principalement dû à une carence en dopamine provenant d'une dégénérescence de la substantia nigra pars compacta (SNpc) dans les neurones dopaminergiques.

Inversement dans la maladie de Parkinson, la perte précoce et préférentielle de dopamine dans les ganglions basaux dorsaux entraîne une diminution automatique et une augmentation du contrôle cognitif (cortex frontal) des mouvements moteurs. Ce qui aura pour conséquence que les personnes atteintes de cette pathologie devront gérer et maintenir une charge cognitive plus importante pour exécuter des tâches motrices ou cognitives.

Malgré une observance correcte du patient et un traitement bien mené, la maladie de Parkinson évolue progressivement vers une aggravation des symptômes aussi bien moteurs que non moteurs. Ainsi, cette maladie est associée à une diminution de la qualité de vie, de l'espérance de vie et à un risque accru de complications telles que les chutes, les troubles de la déglutition ou la survenue d'une démence [7].

## C. Traitements

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif de la maladie de Parkinson. Le traitement est essentiellement symptomatique. Les recommandations faites actuellement par le Vidal sont présentées sur la Figure 3 bis.

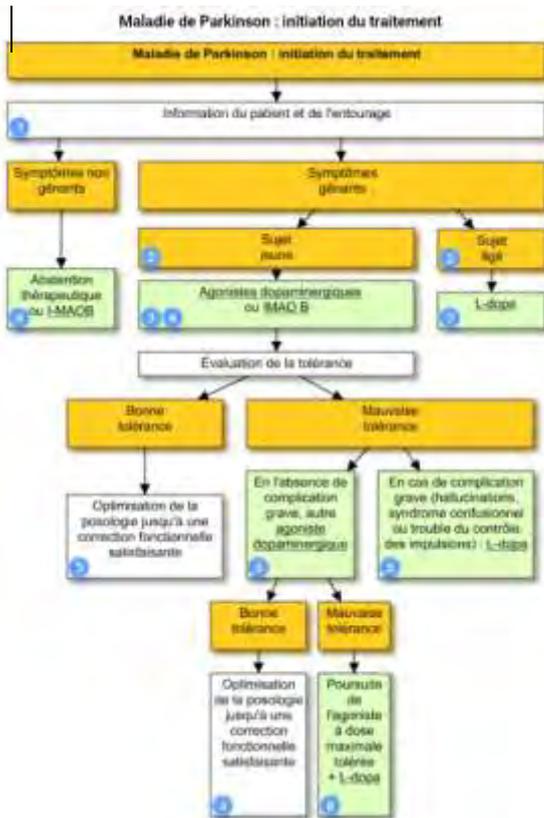


Figure 3bis : Recommandation Vidal dans la prise en charge de la Maladie de Parkinson.

Source : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/parkinson-maladie-de-1533.html#prise-en-charge>

On retrouve dans les recommandations l'utilisation d'agonistes dopaminergiques tel que Bromocriptine, de Ropinirole, de Pramipexole, de Piribédil et d'Apomorphine injectable. L'Amantadine est parfois prescrit également. De façon générale la lévodopa sera souvent retrouvée chez la personne âgée.

Outre l'utilisation des agonistes dopaminergiques, de l'amantadine et de la lévodopa, on retrouvera surtout des dopadécarboxylases avec la Sélégiline, Rasagiline ou Safinamide par exemple qui sont des inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B.

Seront également utilisés par le patient l'Entacapone ou la Tolcapone (inhibiteur de la catécholoxyméthyltransférase). De même, des anticholinergiques (Akinetont, Atane), des anticholinestérasiques (Mestinon, Mytélase, Prostigmine) sont retrouvés sur certaines ordonnances de patients Parkinsonien.

Lorsque la monothérapie ne parvient pas à atténuer les symptômes des patients atteints de cette pathologie, des associations de Lévodopa avec des inhibiteurs de la décarboxylase peuvent également être prescrits (ou IDC précurseurs direct de la dopamine) L-Dopa + Bensérazide ou L-Dopa + Carbidopa.

D'autres traitements destinés à la prise en charge des symptômes non-moteurs (antidépresseurs, anxiolytiques, laxatifs) sont souvent associés. Il est souvent nécessaire d'avoir recours à la kinésithérapie et l'orthophonie. Le traitement anti-parkinsonien nécessite d'être adapté régulièrement par un neurologue, en raison de l'aggravation des symptômes et de la survenue de complications des traitements (dyskinésies, fluctuations et autres). Dans certains cas bien précis, le recours à l'utilisation de la chirurgie peut devenir une solution (stimulation cérébrale profonde).

La figure 3 ci-dessous présente sous forme de schéma les divers neurotransmetteurs impliqués ainsi que les traitements les plus communs. [Figure ci-contre pour le schéma des traitements]

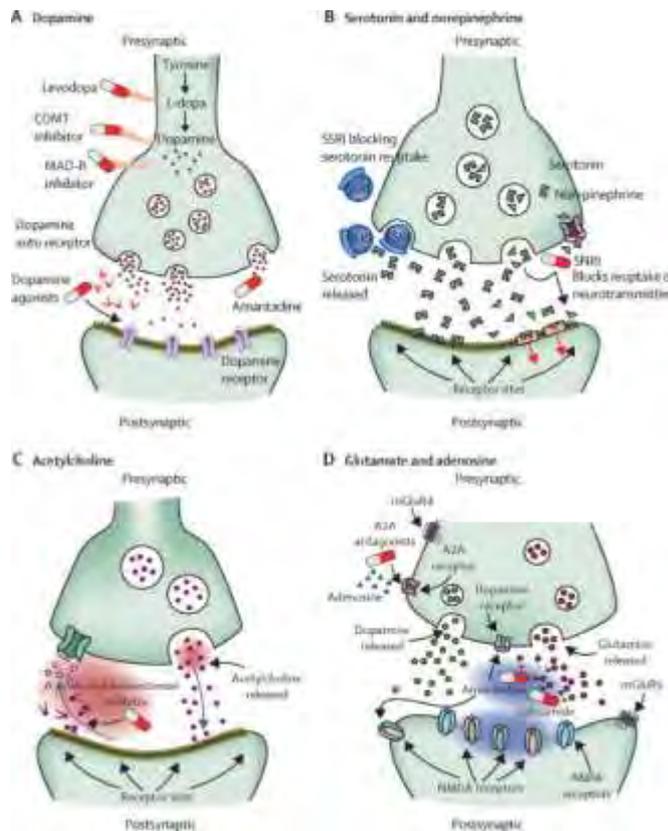


Figure 3 : Sites d'actions des médicaments utilisés dans le cadre de la maladie de Parkinson.

Divers neurotransmetteurs impliqués dans leur mécanisme de travail respectif sont décrits. AMPA = acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique. COMT = catéchol O-méthyltransférase. MAO-B = monoamine oxydase de type B. NMDA = N-méthyl-D-aspartate. SNRI = inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrépine. ISRS = inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. des différents antiparkinsoniens. [8]

Source : Bastiaan R Bloem, Michael S Okun, Christine Klein, Parkinson's disease, The Lancet, Volume 397, Issue 10291, 2021, Pages 2284-2303, ISSN 0140-6736.

Certains médicaments sembleraient être une bonne alternative aux traitements « habituels » : ces derniers pourraient cibler les porteurs de mutations GBA. Un antitussif tel que l'ambroxol, augmente l'activité enzymatique de la GCCase acide lysosomale et réduit les concentrations d' $\alpha$ -synucléine. Les premières études évaluant l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacodynamie de l'ambroxol sont en cours. L'xénatide (Agoniste du GLP- 1 ayant des effets neuroprotecteurs dans des modèles expérimentaux de Parkinsonisme), a montré des signes d'efficacité dans un essai clinique et fait l'objet de tests supplémentaires dans le cadre d'un essai soigneusement conçu.

Enfin, le Térazosine, qui augmente les concentrations d'ATP cellulaire en stimulant la glycolyse via une activité accrue de la phosphoglycérate kinase 1 est également testé.

Même si ces molécules semblent être intéressantes, de nombreuses études sont actuellement menées pour mettre à jour de nouveaux moyens de lutte contre l'avancée de cette pathologie mais aussi pour améliorer l'état de vie des patients concernés. De nombreuses voies thérapeutiques sont explorées et envisagées comme moyen de traitement ou futur moyen de traitement. Ainsi, les voies ciblant l'autophagie lysosomale, l'homéostasie des ions calciques, les dysfonctions des mitochondries, les facteurs neurotrophiques, l'inflammation, le stress oxydant, l'acide synucléide et celles portant sur le gène SNA sont envisagées comme étant susceptibles de fournir des moyens de lutter contre la pathologie de Parkinson.

Une fois encore, le besoin de biomarqueurs fiables est indispensable pour améliorer la précision du « diagnostic » dans les phases précoces de la maladie.

Enfin, il existe des interventions non pharmacologiques qui permettent de prendre en charge la pathologie de Parkinson. Ainsi, un patient atteint de cette maladie pourra également s'orienter vers l'orthophonie, l'ergothérapie, la kinésithérapie mais aussi la psychologie. Les objectifs de traitements varient d'une personne à l'autre ce qui souligne la nécessité d'une prise en charge personnalisée [8]. Une prise en charge optimale devrait commencer dès le diagnostic et nécessite une approche d'équipe multidisciplinaire, comprenant un répertoire croissant d'interventions non pharmacologiques.

En conclusion, il est évident qu'il est indispensable d'encourager les personnes à participer à leur propre plan de soin. A ce titre, les personnes atteintes de la maladie de Parkinson doivent être considérées comme des membres de l'équipe multidisciplinaire. Les personnes atteintes de la maladie de Parkinson peuvent contribuer à leur santé de plusieurs façons, notamment en entretenant le plus possible des interactions sociales et un mode de vie sain. La maladie de Parkinson est connue depuis plus de 200 ans.

D'autres pathologies neurodégénératives nécessitent une prise en charge globale et complète, comme c'est par exemple le cas dans la Sclérose Latérale Amyotrophique.

## 2. Sclérose Latérale Amyotrophique (maladie du motoneurone)

### A. Quelques chiffres

Selon, Santé Publique France, il y a environ 2 300 nouveaux cas par an de patients atteints de la maladie du motoneurone, dont la principale cause est la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Cette pathologie est 1,5 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme. La survenue de cette pathologie est très marquée entre 75 et 79 ans [9]. Selon l'Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique, il y aurait en France, entre 5 000 et 7 000 personnes atteintes de cette pathologie.

### B. Causes probables et symptomatologie

- Causes probables

Dans le monde francophone, la sclérose latérale amyotrophique (SLA) est appelée maladie de Charcot, c'est une maladie neurodégénérative rare, sévère et liée à l'atteinte des motoneurons du cortex cérébral et de ceux situés au niveau de la moelle épinière et du tronc cérébral [9, 11]. Elle se caractérise par une diminution de la force musculaire, une amyotrophie et une spasticité (trouble moteur entraînant des contractions musculaires involontaires).

La SLA partage des caractéristiques communes avec de nombreuses maladies neurodégénératives dont la présence d'agrégats protéiques qui forment des inclusions dans les motoneurons. Un constituant majeur de ces agrégats est la protéine TAR-DNA binding protein (TDP-43). Cette protéine s'accumule dans les neurones et les cellules non neuronales dans les formes sporadiques et les formes familiales (à l'exception de celles liées au gène de la superoxyde dismutase – SOD1). D'autres protéines composent ces agrégats : Cystatine C, Transferrine dans les corps de Bunina, SOD1 ou encore la protéine fusedin sarcoma/translated (FUS-TLS). Ces agrégats seraient secondaires à une altération des voies de dégradation protéique par le protéasome ou par d'autres mécanismes d'autophagie.

Un métabolisme des acides ribonucléiques déficient est retrouvé dans cette pathologie. Cette pathologie se définit également par des troubles concernant les neurotransmetteurs et des afférences motoneuronales. Par exemple, une augmentation du taux de glutamate dans le liquide cébrospinal (LCS) est observable chez des patients atteints de cette pathologie. Les perturbations des afférences motoneuronales et des neurotransmetteurs font l'objet d'une attention plus récente. De multiples afférences centrales et périphériques se projettent sur les motoneurons, directement ou par l'intermédiaire d'interneurones, ce qui conditionne leur état d'excitabilité, leur fonctionnement et leur survie. Des anomalies des voies corticales inhibitrices dépendantes de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ont été démontrées en tomographie à émission de positons (TEP) ou spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN). Les modèles animaux ont montré que la dégénérescence motoneuronale n'était pas un processus cellulaire autonome mais dépend aussi des astrocytes, de la microglie des oligodendrocytes et des cellules Schwann, mettant en évidence que la

réaction inflammatoire dépendante des cellules microgliales peut être toxique mais également neuroprotectrice. Par ailleurs, de nombreux travaux ont contribué à souligner le rôle possible de la jonction neuromusculaire et du muscle dans la physiopathologie de la dégénérescence moto-neuronale. La mort neuronale serait liée à une entrée de calcium dans la cellule associée à un défaut relatif de systèmes tampons calciques.

Selon une hypothèse récente, une neurotoxine excitotoxique pourrait être responsable de la SLA dans certains cas. Cette hypothèse avancée rejoint les autres hypothèses selon lesquelles, les toxiques présents dans l'environnement joueraient un rôle non négligeable dans l'apparition de cette pathologie (plomb, pesticide ou autre).

Les études mécanistiques de propagation des lésions neurodégénératives qui sous-tendent l'aggravation et l'extension des signes cliniques s'inscrit dans le mécanisme de propagation de type prion de la même manière que la maladie de Parkinson et que celle d'Alzheimer. Dans la SLA, ces mécanismes expliqueraient la propagation intercellulaire : réseaux neuroanatomiques, passage trans-synaptique de protéines mutées, diffusion de facteurs toxiques par le LCS ou le sang pourraient expliquer le phénomène de propagation cellulaire.

D'autres mécanismes ont été impliqués dans la dégénérescence des motoneurones comme le stress oxydant, les perturbations du transport axonal, des stress du réticulum endoplasmique ou les anomalies mitochondriales.

Le rôle de certaines caractéristiques génétiques sont non négligeables. Des mutations ont été identifiées dans la séquence du gène de la SOD1 – enzyme antioxydante - mais également dans le gène C9ORF72 qui est retrouvé muté 40% des formes familiales et environ 6% des formes sporadiques. L'effet pathogène de la protéine SOD1 mutée est dû à un gain de fonction lié à des modifications de ses capacités enzymatiques, des anomalies de cette enzymes entraînent des anomalies du stress oxydant entraînant la mort cellulaire. D'autres gènes semblent jouer un rôle non négligeable dans la survenue de cette pathologie (SPG11, TBK-1, OPTN, VCP, SQMT1, ANG, VAPB et ATXN2).

- **Symptômes**

La Sclérose Latérale Amyotrophique se caractérise par une perte progressive des neurones moteurs du cerveau. L'expression clinique de cette pathologie peut fortement varier selon les individus et l'avancée de la maladie [10]. Les symptômes les plus fréquents sont les suivants : voir figure 4 et 5 ci-dessous [Source 10,11]

	Signes périphériques	Signes centraux	Signes mixtes
Atteinte des membres	Déficit moteur Amyotrophie Fasciculations Crampes Diminution ou Abolition des ROT	Déficit moteur Spasticité Exagération des ROT Signes de Babinski	
Atteinte de la sphère bulbaire	Atrophie linguale Fasciculation linguale	Exagération du réflexe Massétérin Rire et pleurer spasmodiquement	Dysarthrie Troubles de déglutition
Signes classiquement Absents	Troubles sensitifs Paralysie oculomotrice Troubles sphinctériens		

Figure 4 :  
Signes cliniques de la Sclérose Latérale Amyotrophique

Source : Vidal

Symptômes	Signes
Dyspnée de repos ou d'effort Orthopnée Réveils nocturnes fréquents Cauchemars Somnolence diurne Asthénie Céphalées matinales Pollakiurie nocturne Dépression Anorexie Troubles de la concentration/mémoire	Tachypnée Utilisation des muscles respiratoires accessoires Respiration abdominale paradoxale Diminution de l'ampliation thoracique Faiblesse de la toux Difficulté à expectorer Tachycardie Perte de poids Confusion, hallucinations, troubles de la vigilance Sueurs

Figure 5 :  
Symptomatologie de la Sclérose Latérale Amyotrophique.

Source : Reco Vidal

La survie des patients à cette pathologie est très variable, elle est généralement de 3-4 ans après l'apparition des premiers symptômes. Le décès survient le plus souvent par insuffisance respiratoire néanmoins 10% des patients peuvent vivre plus de 10 ans. L'âge moyen d'apparition des premiers symptômes cliniques de la forme sporadique est d'environ 60 ans. Chez 2/3 des patients, il s'agira de la « forme spinale » de la maladie. Des parésies, fasciculations musculaires et une fonte musculaire localisée au niveau des membres inférieurs et supérieurs seront ainsi observables. Progressivement, les troubles s'étendent et une spasticité se développe dans les membres atrophiés et affaiblis, affectant ainsi la dextérité manuelle et la démarche. A l'exclusion des troubles musculaires, on retrouve des troubles cognitifs tels que : des diminutions de la fluence verbale, apathies et des troubles de la cognition sociale mais aussi des troubles sensitifs (des paresthésies essentiellement), des troubles sphinctériens et des troubles oculomoteurs. Enfin, il existe également une diminution des taux cérébraux de GABA chez les patients SLA.

Pour 10% des patients, la SLA est dite « familiale ». Cette pathologie est dite familiale lorsque surviennent deux cas dans une même famille suggérant ainsi une importance non négligeable dans la génétique pour cette pathologie. Plus de 25 gènes ont été impliqués dans la sclérose latérale amyotrophique. Néanmoins, parmi ces 25 gènes, 4 d'entre eux (C90RF72, SOD1, TARBP, FUS) rendent compte de plus de 50% des cas. Il est important de savoir que 90% des patients atteints de SLA n'ont cependant pas d'antécédents familiaux et sont dits « sporadiques ». Une fois encore, le gène SOD1 – impliqué dans la lutte contre les phénomènes oxydants de l'organisme – est significativement

retrouvé là encore, une absence de lutte contre les mécanismes inflammatoires est préjudiciable pour l'individu.

Dans certains cas (1 fois sur 10), la SLA peut s'associer à une autre maladie neurodégénérative appelée Démence Fronto-Temporale (DFT) qui provoque des troubles cognitifs et comportementaux [10].

Le diagnostic repose actuellement sur la neuroimagerie (IRM). En dehors de cette neuro-imagerie, la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire peut être utilisée : cette méthode permet de mesurer *in vivo* le profil neurochimique d'une région du cerveau. Le pic principal est le N-acétyl-aspartate (NAA) qui est considéré comme un marqueur d'intégrité neuronale.

Face à cette pathologie très grave et à ces symptômes très handicapants, des études visant à développer des traitements et des moyens thérapeutiques sont apparues.

## C. Traitements

Il n'y a actuellement pas de traitement curatif pour cette maladie du motoneurone. La prise en charge repose sur la compensation humaine et technique. Kinésithérapie, aménagement de l'environnement, soutien psychologique, aide à l'alimentation, à la communication ainsi qu'une ventilation respiratoire non invasives sont actuellement les seuls aides que l'on puisse fournir aux personnes atteintes de cette pathologie.

Jusqu'à présent de nombreux candidats médicaments ont échoué à montrer leur efficacité. Récemment, un laboratoire a renoncé à commercialiser un nouveau médicament en Europe, Ledavarone [21], faute d'efficacité prouvée. Il s'agissait d'une molécule à action anti-oxydante, le stress oxydant étant impliqué dans le processus de mort cellulaire associé à la SLA. Le Riluzole (inhibiteur de processus glutamatergiques, administré par voie orale) est le seul traitement ayant une efficacité prouvée. Il permet d'allonger l'espérance de vie des patients [10].

Dans la quête de nouveaux traitements, deux études encourageantes ont été publiées en 2020. L'une concerne l'ezogabine, un antiépileptique qui réduit l'excitabilité des motoneurones. En effet, la SLA pourrait en effet être caractérisée par une hyperexcitabilité (caractéristiques que l'on retrouve dans la neurodégénérescence physiologique) des motoneurones centraux et périphériques. L'efficacité sur les symptômes et la progression de la maladie n'a pas encore été évaluée. La seconde étude porte sur l'association de deux composés, le phenylbutyrate de sodium et le taurursodiol. Le premier réduit le stress du réticulum endoplasmique, un compartiment cellulaire impliqué dans des fonctions majeures de la cellule, et le second améliore le fonctionnement des mitochondries, les petites centrales énergétiques de la cellule. Une étude clinique menée chez 137 patients a montré que cette association réduit la vitesse de leur déclin fonctionnel sur une période de 24 semaines [21].

Ces deux études mettent bien en évidence que le stress cellulaire et que les mitochondries ont une place toute particulière dans les futures thérapies et dans la mise au point de nouvelles thérapeutiques.

Très peu d'informations sont disponibles pour cette pathologie. Les patients sont également encouragés à participer à des essais thérapeutiques pour pouvoir bénéficier des progrès les plus récents dans le domaine. La prise en charge doit être globale, centrée sur le patient, et coordonnée entre les différents acteurs. Une prise en charge multidisciplinaire au sein d'un centre dédié couvrant l'ensemble des problématiques de la maladie (pneumologue, kinésithérapeute, diététicien, orthophoniste, ergothérapeute, psychologue et assistante sociale) permet d'améliorer le pronostic de cette pathologie [10,11].

De nouvelles approches sont proposées, notamment l'utilisation de molécules ayant pour cible le muscle et la jonction neuromusculaire. D'autres approches thérapeutiques prônent le développement de nouvelles technologies, comme les cellules souches ou la thérapie génique. Les thérapies cellulaires font l'objet d'un engouement particulier dans cette pathologie. Les cibles potentielles de ces traitements sont le remplacement des motoneurones. Plus de 30 essais menés avec des molécules pourtant efficaces chez l'animal se sont révélées inefficaces voir délétères (modalités d'essais chez la souris, hétérogénéité clinique de la maladie humaine et animale, absence de marqueurs fiables cliniques ou biologiques, ainsi que le long délai entre initiation du processus pathologique et la survenue des premiers signes d'atteintes motrices). En effet, de nombreux mécanismes physiopathologiques ont été décrits, sans que l'on sache bien s'ils sont protecteurs et/ou délétères, comme cela a été démontré pour l'inflammation. Néanmoins, l'inflammation reste un des mécanismes qui semble être le plus important à cibler. La lutte contre l'inflammation utilise notamment des substances agissant sur les macrophages ou la microglie.

D'autres pistes thérapeutiques sont explorées comme celles visant le muscle. En effet, la jonction neuromusculaire semble jouer un rôle déterminant dans la dégénérescence motoneuronale et cela a conduit à envisager d'intervenir sur certaines protéines musculaires comme la protéine Nogo A ou tenter d'agir sur la fonction neuromusculaire.

D'autres approches non médicamenteuses sont en plein développement, comme l'utilisation de cellules souches ou de cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) ou des traitements visant à moduler l'expression de certains gènes.

En dehors de ces traitements de fond, une prise en charge symptomatique peut s'avérer efficace pour soulager les patients de leurs maux : douleurs, constipations, troubles du sommeil, dépression et anxiété, reflux gastro-oesophagien, crampes et fasciculations, spasticité, hypersalivation, labilité émotionnelle, glaires épaisses.

La SLA, est une pathologie dont la présentation et l'évolution cliniques sont très hétérogènes. Les causes restent méconnues bien qu'un réel travail ait été fait. Cette pathologie rare, et dont le diagnostic se fait par élimination, met en jeu les mêmes mécanismes que ceux intervenant dans la neurodégénérescence physiologique et communs à certaines pathologies cognitives - abordées dans cette thèse - telle que l'agrégation protéique, l'inflammation, le stress oxydant, ainsi que l'excès de glutamate. La prise en charge doit être précoce avec une évaluation multidisciplinaire régulière.

Le Riluzole molécule antiglutamate, reste le seul traitement disponible de la maladie. Il doit être débuté dès que le diagnostic est suspecté.

Les pathologies peu fréquentes représentent une réelle difficulté de prise en charge car celles-ci soulèvent de nombreuses questions auxquelles la médecine ne peut, pour l'heure, qu'apporter des réponses partielles.

### 3. La maladie de Huntington

#### A. Quelques chiffres

La maladie de Huntington ou chorée de Huntington (appelée autrefois chorée de Huntington mais ce terme réduisait cette affection à des symptômes uniquement moteurs) est une pathologie rare qui touche environ 1 personne sur 10 000 en France. Selon santé publique France, on estime que 18 000 personnes sont atteintes de cette pathologie dans l'hexagone [13] dont 6 000 personnes présentent des symptômes. [14]. Cette pathologie est une maladie neurodégénérative héréditaire. Les symptômes apparaissent entre 30 et 50 ans.

#### B. Causes probables et symptômes

- Causes probables

La maladie de Huntington est une affection neurodégénérative du système nerveux central rare et héréditaire. Elle se manifeste par des troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques qui s'aggravent progressivement jusqu'à la grabatisation et la détérioration intellectuelle sévère [14]. Le décès survient en moyenne vingt ans après le début des symptômes. Elle se transmet sur un mode autosomique dominant. Hériter d'une seule copie mutée du gène de la huntingtine est suffisant pour développer la maladie. La maladie débute habituellement entre 30 et 50 ans, bien que quelques cas extrêmes de 1 et de 80 ans ont été référencés. Moins de 10% des cas débutent avant l'âge de 20 ans. La prévalence de la maladie de Huntington est d'environ 5 cas pour 100 000 individus. Cette pathologie, est en lien avec une dégénérescence de neurones d'une partie du cerveau impliqués dans des fonctions motrices, cognitives et comportementales.

Le gène dont l'altération provoque la maladie est connu, les mécanismes qui mènent à cette neurodégénérescence ne sont pas encore élucidés. La mutation génétique responsable de la maladie de Huntington correspond à une anomalie du nombre de répétitions d'un triplet de nucléotide (CAG) à l'extrémité du gène de la huntingtine. Cette mutation provoque une dégénérescence des neurones initiée dans le striatum, partie centrale du cerveau impliquée dans des fonctions motrices, cognitives et comportementales. Les mécanismes conduisant à cette dégénérescence ne sont pas encore élucidés et le rôle de la huntingtine est toujours à l'épreuve. Pour certains chercheurs la huntingtine mutée entraînerait la formation d'agrégats toxiques pour les neurones qui déclencherait leur mort par apoptose alors que pour d'autres, c'est l'absence de huntingtine saine qui empêcherait les neurones de fonctionner correctement. [14]

Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer la mort des neurones (caractéristique de cette maladie) : Anomalies métaboliques, toxicités cellulaires et environnementales, dysfonctions mitochondriales ou encore stress oxydant. Les mécanismes de la maladie de Huntington n'étant pas complètement élucidés, ces travaux progressent à tâtons.

- **Symptômes**

Cette pathologie se manifeste par une triade de symptômes moteurs cognitifs et psychiatriques [14]. Le type de manifestations et leur intensité sont variables entre chaque patient atteint de cette pathologie. Néanmoins, cette pathologie se manifeste par des mouvements brusques et involontaires s'étendant progressivement à tous les muscles (environ 90% des patients présentent ce symptôme). De plus, il existe des syndromes moteurs fréquemment retrouvés comme : la posture anormale (dystonie), rigidité musculaire ou en encore des mouvements volontaires lents (bradykinésie). Les fonctions motrices des patients se détériorent progressivement jusqu'à l'impossibilité d'effectuer certains mouvements (se déplacer, se nourrir et communiquer). En plus de ces symptômes physiques, les fonctions cognitives des patients déclinent progressivement jusqu'au stade de démence (des stades « intermédiaires » apparaissent - tel que l'apathie - avant l'arrivée du stade de démence). Les symptômes de la maladie de Huntington peuvent être exacerbés par le stress, les émotions ou encore la concentration.

Le diagnostic de la maladie de Huntington repose sur des observations cliniques d'un patient présentant des troubles moteurs, psychiatriques et cognitifs, dans un contexte familial pouvant évoquer la maladie. Un test génétique permet de confirmer le diagnostic (parfois prescrit pour lever l'incertitude et planifier l'avenir). Un temps de réflexion est imposé avant le recueil du consentement éclairé et le prélèvement sanguin. Sachant qu'il n'y a pas de traitements curatifs et que la maladie est incurable, moins de la moitié des personnes qui entame la démarche iront jusqu'au bout. En cas de résultat positif, un suivi pluridisciplinaire est proposé.

### **C. Traitements**

Une prise en charge thérapeutique symptomatique et pluridisciplinaire s'impose pour les patients atteints de cette pathologie. Il n'existe malheureusement pas, pour le moment, de traitement curatif. Les troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques s'aggravent progressivement, conduisant en une vingtaine d'années, (en moyenne) au décès de l'individu malade. Ce décès survient généralement après une aggravation de la symptomatologie. Cette dégradation, peut être contre-carrée par une prise en charge multidisciplinaire faisant intervenir différents spécialistes : psychiatre, neurologue, médecin traitant, médecin de centre de référence, généticiens, urgentiste et autres professionnels de santé tels que des kinésithérapeutes, des psychologues, des psychomotriciens, orthophonistes, diététiciens et assistante sociale. En effet, l'adhésion du patient aux soins et son maintien dans un environnement stimulant socialement et intellectuellement sont très favorables : ils permettent de stabiliser son état pendant plusieurs années.

Bien qu'il n'existe actuellement aucune molécule permettant de lutter contre cette maladie, une molécule en cours d'évaluation clinique – la Cystamine – aiderait à la neuroprotection. Cette molécule doit encore faire ses preuves [14]. A cet essai, s'ajoute celui d'un médicament à base de Triheptanoïne, un triglycéride, sous forme d'huile à ingérer.

Un essai clinique visant à évaluer l'intérêt de la greffe de neurones vient de s'achever. La greffe ~~à~~ a eu réalisée chez 3 patients, et a entraîné une stabilisation des symptômes moteurs et cognitifs 18 mois après la greffe. A l'avenir, si cette voie thérapeutique se confirme, il faudra envisager l'utilisation de cellules souches plutôt que de cellules fœtales. En outre, l'utilisation de cellules souches permettra de choisir dans des banques des cellules adaptées à la greffe afin d'éviter un rejet de greffe. Lors des premiers essais de thérapie génique chez des patients atteints de la maladie de Huntington, un facteur neurotrophique (CNTF) introduit au sein du cerveau. Il a été établi que ce facteur protège les neurones de la dégénérescence [14].

D'autres essais de thérapie génique ont démarré au Royaume-Uni, en Allemagne et au Canada. Ces essais visent à bloquer l'expression du gène de la huntingtine mutée. Cette approche passe par l'injection de petites séquences d'acides nucléiques qui reconnaissent le gène muté, s'y fixe et empêchent son expression (ARN antisens). Cette approche réduirait drastiquement la quantité de Huntingtine mutée dans le cerveau. En pratique, des injections ont lieu tous les 15 jours dans le cerveau. Il existe en France, des réflexions quant à la possibilité d'utiliser un vecteur viral pour produire ces acides nucléiques directement dans le cerveau. Une efficacité validerait l'hypothèse de la toxicité de la huntingtine mutée.

A l'inverse de la maladie de Huntington, la maladie d'Alzheimer suit à de nombreuses études et essais cliniques commence à dévoiler aux scientifiques de nouvelles voies moléculaires qui pourraient être utilisées dans le traitement de cette pathologie. Ce qui est encourageant car cela suggère que plus les études seront nombreuses plus les connaissances disponibles seront grandes permettant ainsi la mise au point de nouveaux traitements.

## 4. La maladie d'Alzheimer

### A. Quelques chiffres

Selon les chiffres de Santé Publique France il y avait environ 1,2 millions de personnes touchées en France en 2014, par cette pathologie. Parmi ces 1,2 millions de personnes, 24 000 personnes ont présenté des symptômes avant l'âge de 65 ans. Enfin, cette pathologie concerne plus les femmes que les hommes. En effet, cette pathologie est 2 fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. [5]

### B. Causes probables et symptomatologie

- Causes probables

La maladie d'Alzheimer est le trouble cérébral neurodégénératif progressif le plus répandu en France et est la cause la plus fréquente de démence (troubles cognitifs majeurs) chez les personnes âgées.. Les troubles neurodégénératifs sont caractérisés par des cellules cérébrales endommagées avec une perte de connexions neuronales, affectant considérablement la capacité d'une personne à mener ses activités quotidiennes.

La pathologie d'Alzheimer se caractérise par l'accumulation d'agrégats anormaux de protéines. Ces agrégats peuvent prendre la forme de plaques neuritiques extracellulaires  $\beta$ -amyloïdes ( $\alpha\beta$ ) qui sont des dépôts de tailles variées. Un petit peptide appelé amyloïde- $\beta$  ( $\alpha\beta$ ), est synthétisé par clivage protéolytique séquentiel de la protéine percuteur de l'amyloïde- $\beta$  (APP) dans les synapses situées entre les neurones communicants. Cette accumulation d'agrégats dans les synapses interfère avec la transmission de l'influx nerveux et conduit à la mort des neurones. Ces agrégats moléculaires et de plaque neuritiques, s'accompagne d'un enchevêtrement neurofibrillaire constitué de protéines  $\tau$  hyper-phosphorylées. Ces protéines  $\tau$  sont des protéines physiologiquement associées aux microtubules dans les neurones. Ces protéines sont des protéines de structures internes du neurone qui ont pour but de le stabiliser. Il a été remarqué que les patients atteints de cette maladie d'Alzheimer, sont des patients qui présentés une hyperphosphorylation de ces protéines  $\tau$ . Lorsque ces protéines sont hyper-phosphorylés, la structure interne du neurone est affectée et celui-ci ne peut assurer son maintien provoquant à terme une altération de la structure neuronale, un dysfonctionnement synaptique et la mort neuronale.

Comme pour de nombreuses maladies neuro-dégénératives, l'âge, un faible niveau d'instruction, le diabète, des prédispositions génétiques, l'alimentation, des antécédents de lésions cérébrales, des troubles du sommeil, l'hypertension, la perte auditive, un dysfonctionnement mitochondrial, la stimulation des cascades pro-inflammatoires, l'augmentation de la phosphorylation de la protéine  $\tau$ , l'augmentation du stress oxydatif sont des facteurs pouvant entraîner la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer peut également trouver ses origines dans la dérégulation du métabolisme calcique. En plus de ces mécanismes, la stimulation de la mort cellulaire et de l'apoptose neuronale [3, 38] sont des paramètres qui, s'ils sont répétés anarchiquement et s'ils ne sont pas synchrones avec les

signaux de l'environnement cellulaire, peuvent mener à l'installation progressive de la pathologie d'Alzheimer. De nombreuses revues systématiques et méta-analyses ont montré que l'inactivité physique est l'un des facteurs de risque les plus courants de développement de la maladie d'Alzheimer et que les personnes âgées physiquement actives ont un risque plus faible de maladie d'Alzheimer et de démence [31].

D'autres hypothèses sont proposées pour expliquer la survenue de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, on pourra citer l'hypothèse cholinergique, l'hypothèse amyloïde, celle qui repose sur l'excitotoxicité du glutamate, celle qui semble indiquer qu'une carence en vitamine B5 pourrait conduire à l'apparition de la maladie d'Alzheimer, la théorie des cascades mitochondriales, la théorie qui met en cause la protéine TDP-43 dans la maladie d'Alzheimer, la théorie des astrocytes réactifs, celle des microARN cérébraux, mais également celle qui implique la microglie dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Enfin pour cette pathologie, des anomalies survenant dans la signalisation calcique survenant dans le temps pourraient avoir un effet dans la mise en place de la maladie d'Alzheimer [38].

- **Symptômes**

Lorsque cette mort neuronale est majeure et qu'elle concerne de nombreux neurones, elle va aboutir à des régions cérébrales fortement impactées par ces changements. A terme, cela mène à des problèmes de compréhension, de planification, d'exécution de tâches, divers troubles psychiques, des changements d'humeur et une perte de mémoire profonde jusqu'à l'apparition de démence [4]. La démence est causée par de multiples causes telles que la modification morphologique du cerveau avec un rétrécissement des petits vaisseaux sanguins et une diminution de la densité vasculaire suivie d'un dysfonctionnement endothélial. Ces phénomènes d'altérations vasculaires, peuvent aboutir à une démence vasculaire en temps normal.

La maladie d'Alzheimer se caractérise aussi par une altération des fonctions exécutives, du langage et du traitement visuel mais également des altérations circadiennes et métaboliques [30]. Ainsi, la plupart de ces symptômes est associée à une perte de synapses, de neurones et à une réduction globale de la matière grise dans les régions dites « vulnérables » du cerveau notamment l'hippocampe et le cortex.[30]

Ceci indique qu'il y a encore de nombreux essais à mener et d'études à faire afin de mettre en évidence les mécanismes pouvant mener à l'apparition de cette pathologie. Ces théories ne sont pas forcément exclusives. Elles peuvent faire parties d'une réalité à plusieurs facettes. La compréhension finale de la physiopathologie de cette maladie permettra de développer de nouveaux moyens de traitement. Cette compréhension de la maladie devra passer par une explication tant à l'échelle macroscopique qu'à l'échelle microscopique et moléculaire.

## C. Mécanismes moléculaires dans la Maladie d'Alzheimer

- Agrégation moléculaire

L'agrégation des protéines  $\tau$  forme des enchevêtrements neurofibrillaires à l'intérieur des neurones qui bloque le transport des nutriments ce qui conduit à la mort cellulaire et à terme à la neurodégénérescence. Cette pathologie liée à la protéine  $\tau$  fait d'elle une « tauopathie ». Dans cet état d'hyperphosphorylation de ces protéines, les microtubules se dissocient des protéines  $\tau$  et s'apparient avec d'autres filaments de protéines  $\tau$  formant des enchevêtrements neurofibrillaires (NFT). La Figure 6 ci-dessous illustre ce phénomène

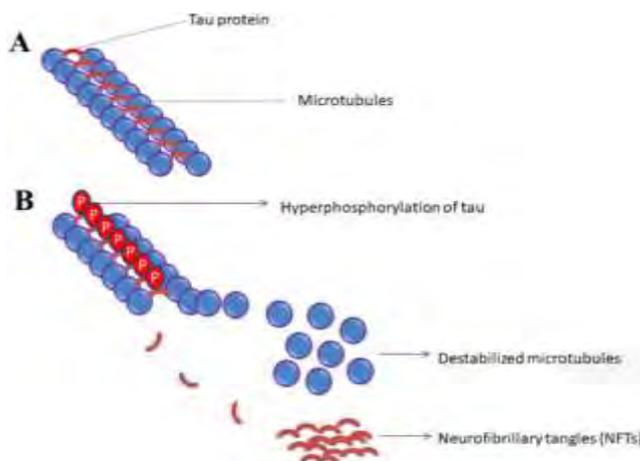


Figure 6 : Rôles des microtubules, des protéines  $\tau$  dans la stabilité des neurones et de l'hyperphosphorylation dans la désintégration neuronale

(A). Les microtubules et la protéine  $\tau$  (tau) stabilisent ensemble l'intégrité structurale dans un neurone sain.

(B). L'hyperphosphorylation de  $\tau$  (tau) conduit à la dissociation des protéines tau et à la déstabilisation des microtubules du neurone.

Les paires de filaments  $\tau$  tau dissociés, forment des enchevêtrements neurofibrillaires (NFT), l'intégrité structurale du neurone est perdue dans l'état pathologique.

Source: Siddappaji KK, Gopal S. Molecular mechanisms in Alzheimer's disease and the impact of physical exercise with advancements in therapeutic approaches. *AIMS Neurosci.* 2021 Mar 19;8(3):357-389. doi: 10.3934/Neuroscience.2021020. PMID: 34183987; PMCID: PMC8222772.

Il existe des médicaments qui sont mis à disposition du patient mais ces derniers sont utilisés seulement pour traiter les symptômes. En effet, il n'existe pour l'heure, aucun traitement curatif pour cette maladie. Les médicaments utilisés sont principalement : des inhibiteurs de la cholinestérase, la Mémantine et des neuroleptiques.

Les plaques neuronales  $\alpha\beta$  et les enchevêtrements neurofibrillaires sont les caractéristiques de la Maladie d'Alzheimer qui se développent progressivement et se propagent dans les régions de l'hippocampe et du cortex cérébral du cerveau.

Les plaques  $\alpha\beta$  formées dans les neurones activent la microglie et les astrocytes. Cette activation va les conduire à produire des chimiokines et des cytokines. Les agrégations moléculaires vont non-seulement avoir un impact sur le fonctionnement neuronal mais également sur les organites du neurone telle que la mitochondrie ce qui engendrera la production de radicaux libres avec des conséquences propres à ces molécules. Ces sécrétions favorisent indirectement la formation des espèces réactives de l'oxygène (ROS). Or, cela génère un stress oxydant et active une série de caspases apoptotiques par la production de p53, Bad et Bax. Cette cascade moléculaire conduit à une peroxydation lipidique,

qui amène à des lésions membranaires et donc à la mort neuronale à terme par perte d'intégrité cellulaire.

- **Mitochondries et radicaux libres**

La maladie d'Alzheimer a en commun avec le vieillissement cognitif des changements cellulaires affectant le fonctionnement intrinsèque de la cellule mais également celui de ses organites. Ainsi, les mitochondries seront affectées par l'accumulation de ces anomalies cellulaires et plus précisément par ces agrégats  $\alpha\beta$  protéiques. En effet, ces derniers vont pénétrer dans les mitochondries ce qui va :

- Induire un stress oxydant avec les radicaux libres
- Endommager la membrane mitochondriale
- Diminuer l'activité de la cytochrome oxydase
- Bloquer le transport des protéines mitochondriales
- Modifier la chaîne de transport des électrons et donc inhiber la production d'ATP

Outre ces phénomènes, les dysfonctionnements mitochondriaux vont également se traduire par une augmentation des niveaux de Radicaux Libres (ROS) qui vont dépasser le seuil toxique en raison d'une surproduction. En effet, en temps normal des enzymes comme la catalase, la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase combattent ces espèces réactives de l'oxygène par un mécanisme de défense antioxydant. Si les niveaux d'enzymes anti-oxydantes diminuent et si les mitochondries dysfonctionnent, des accumulations de ces molécules vont être très nocives pour la cellule qui finira par mourir.

Ces processus anormaux vont conduire à un emballement cellulaire ce qui provoquera la mise en place d'une inflammation qui sera maintenue dans le temps.

Les espèces radicalaires libres formées par  $\alpha\beta$  activent la protéine kinase C (PKC), la protéine kinase A (PKA) et les kinases régulées par le signal extracellulaire 2 (ERK2) ce qui induit une hyperphosphorylation de  $\tau$  formant des enchevêtrements neurofibrillaires accentuant le phénotype pathologique.

L'hyperphosphorylation de  $\tau$  est également médiée par l'activation de la protéine kinase B (PKB) ou Akt pour activer la glycogène synthase kinase  $3\alpha/\beta$  ou GSK $3\alpha/\beta$  [49]. L'activation médiée par P35-Calpain des kinases dépendantes de la cycline 5 (CDK5) et P25 induit également une hyperphosphorylation de  $\tau$ . (Figure 4) [5].

Le schéma récapitulatif ci-contre résume les différents mécanismes mis en jeu et leurs conséquences dans la pathologie d'Alzheimer. La Figure 7 ci-dessous illustre les différentes voies conduisant aux processus pathologiques.

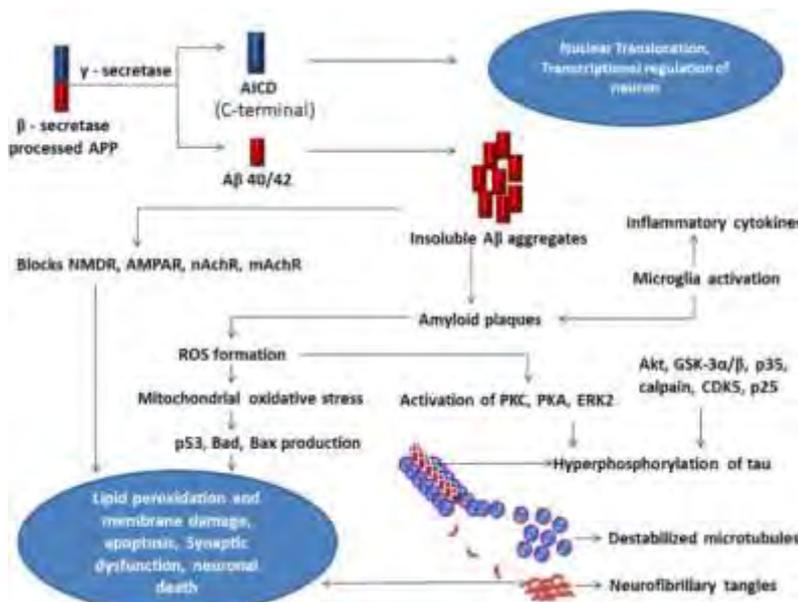


Figure 7 : Plusieurs facteurs moléculaires impliqués dans la mort neuronale

Après le traitement par la  $\beta$ -sécrétase, la protéine transmembranaire APP C-terminale restante est reconnue et clivée par la  $\gamma$ -sécrétase pour former l'AICD qui aide à la régulation neuronale par transcription et translocation. Le clivage par la  $\gamma$ -sécrétase génère également un peptide court A $\beta$  d'une longueur de 40 à 42 acides aminés

(A $\beta$ 40 / A $\beta$ 42). Les monomères du peptide A $\beta$  forment des amas A $\beta$  de plaques amyloïdes. Les plaques amyloïdes formées bloquent NMDAR, AMPAR, nAChR, mAChR sur la membrane neuronale et altèrent la transmission synaptique. Les plaques A $\beta$  induisent un stress oxydatif mitochondrial par la génération de ROS et activent des séries de caspases avec la production de p53, Bad, Bax induisant l'apoptose avec mort neuronale. Les plaques amyloïdes activent également les cellules inflammatoires comme les astrocytes et la microglie pour produire des chimiokines et des cytokines pour induire des réactions inflammatoires. Les ROS formées par A $\beta$  activent PKC, PKA, ERK2 et hyperphosphorylates  $\tau$  pour se désintégrer, conduisent à la dissociation des microtubules, forment des amas de NFT. L'activation de PKB ou d'Akt pour activer GSK3 $\alpha$  /  $\beta$ , l'activation médiée par P35-Calpain de CDK5 et P25 induit également une hyperphosphorylation de  $\tau$  pour former des NFT, tous ensemble conduisant finalement à la mort neuronale.

Source : Siddappaji KK, Gopal S. Molecular mechanisms in Alzheimer's disease and the impact of physical exercise with advancements in therapeutic approaches. AIMS Neurosci. 2021 Mar 19;8(3):357-389. doi: 10.3934/Neuroscience.2021020. PMID.

- Inflammation

Les agrégats  $\alpha\beta$  dans les terminaisons synaptiques provoquent une dégénérescence des neurones, ce qui bloque les circuits neuronaux et conduit à des dysfonctionnements cognitifs. Couplée à cette production excessive d' $\alpha\beta$ , l'hyperphosphorylation de la protéine  $\tau$  et les radicaux libres induisent une altération de l'autophagie et de la mitophagie dans le vieillissement et dans la maladie d'Alzheimer. Le fonctionnement neuronal est gravement altéré du fait d'une augmentation de la peroxydation lipidique, d'une diminution de certains facteurs de croissances analogues à l'insuline (IGF1), des oligomères  $\alpha\beta$  médiés par les astrocytes et à l'accumulation intra-neurale  $\alpha\beta$  au transport axonal altéré.

Ce phénomène inflammatoire mènera à l'activation de cellules inflammatoires : les astrocytes et la microglie ce qui conduira à sécréter des cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose

tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), l'interleukine-6 (IL-6) et des intermédiaires anti-inflammatoires. Les astrocytes activés par  $\alpha\beta$  libèrent également des chimiokines et des cytokines dont l'IL- $\beta$  et exprimant la NOS-2 (Nitrous oxide syntase-2).

Entre les neurones et les cellules gliales, les chimiokines agissent comme des messagers et attirent la microglie pour sécréter davantage de médiateurs pro-inflammatoires. À terme, l'accumulation de ces médiateurs pro-inflammatoires provoquent des dommages neuronaux.

Un facteur de transcription nucléaire appelé facteur nucléaire Kappa B (NF- $\kappa$ B) régule de nombreux mécanismes, notamment la croissance et le développement cellulaire, la survie cellulaire, les réponses inflammatoires et l'apoptose.  $\alpha\beta$  a un impact sur l'augmentation de l'activité NF- $\kappa$ B dans les cellules cérébrales dont les neurones en dégénérescence. [5]

Cette inflammation, n'est qu'un exemple d'un processus moléculaire survenant dans la maladie d'Alzheimer. Ainsi, il existe d'autres mécanismes moléculaires mis en place à la suite de la neurodégénérescence cellulaire.

- Des anomalies du système cholinergique

La régulation de la mémoire et de l'apprentissage dans le cerveau sont contrôlés par le système cholinergique. L'acétylcholine est un neurotransmetteur et sa dégradation est médiée par l'acétylcholine estérase présente dans la jonction neuromusculaire. Cette enzyme agit par activité hydrolytique. L'acétylcholine est un important neurotransmetteur nécessaire à la transmission synaptique régulière. L'acétylcholine estérase dégrade l'acétylcholine en choline et acétate mettant fin à la transmission synaptique. La dégénérescence du système cholinergique est un mécanisme observé dans la maladie d'Alzheimer, où les niveaux d'acétylcholine sont considérablement réduits.

Les processus pathologiques décrit précédemment sont communs aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer. De nombreux scientifiques ont essayé de savoir s'il n'était pas possible de prédire l'apparition ou les modifications précédemment mentionnées simplement en étudiant le génome et ou des séquences d'un individu. Le but serait de pouvoir intervenir au plus tôt dans la pathologie d'Alzheimer.

## D. Génétique et Maladie d'Alzheimer

Des mutations de certaines séquences géniques ont été mises en évidence dans la survenue d'une forme de maladie familiale autosomique d'apparition précoce et tardive (concerne 1% des cas de Maladie d'Alzheimer). De nombreux gènes sont mis en cause dans l'apparition de la maladie dont un gène jouant un rôle majeur pour lequel de nombreuses études ont été menées. Ce gène est celui qui participe à l'expression de l'APP.

L'APP est la « Protéine Précurseur de l'Amyloïde », lorsque cette protéine est clivée par une protéase cette glycoprotéine transmembranaire aura un métabolisme particulier. Cette protéine peut être clivée par une  $\alpha$ -sécrétase ou par une  $\gamma$ -sécrétase. Cette molécule joue un rôle décisif dans la pathologie d'Alzheimer. La voie amyloïde mène à la formation de « plaques amyloïdes » conduisant à terme à la mort neuronale.

Le gène codant pour l'APP est situé sur le chromosome 21q21, ce gène présente la majorité des mutations faux-sens et est impliqué dans 10 à 15 % de la maladie d'Alzheimer sous sa forme familiale. Cette « forme familiale » est connue pour être d'apparition précoce entre 40 et 50 ans. L'APP est dégradée en différentes longueurs de produits d'acides aminés APP563, APP695, APP714, APP751 et APP770 isoformes. L'APP695 est l'isoforme prédominante dans les neurones, confinée au système nerveux central et une plus grande partie des mutations familiales précoces de la MA sont responsables d'une  $\alpha\beta42$  élevée comparativement à l' $\alpha\beta40$  dans le cerveau. D'autres gènes qui semblent être majeurs dans la survenue de la maladie d'Alzheimer peuvent également être évoqués. Le gène de la préséniline-1 (PSEN 1) avec la localisation chromosomique sur 14q24.2 code pour le complexe protéine membranaire  $\gamma$ -sécrétase qui a un rôle dans le clivage de l'APP. La maladie d'Alzheimer familiale précoce autosomique dominante est le plus souvent causée par une mutation faux-sens PSEN1 supprimant l'activité de la  $\gamma$ -sécrétase avec un rapport accru de  $A\beta42$  sur  $A\beta40$  qui accélère la démence. La mutation PSEN1-L166P induit une forte augmentation de la production d' $A\beta42$  associée à un domaine de signalisation Notch intracellulaire défectueux.

Le gène de la préséniline-2 (PSEN 2) est situé sur le chromosome 1q42.13 code pour l'aspartyl-protéase  $\gamma$ -sécrétase. De rares mutations faux-sens, ponctuelles et de substitution de PSEN2 provoquent une maladie d'Alzheimer sous une forme familiale d'apparition précoce affectant des tranches d'âge très variables entre 45 et 88 ans. Des études sur des modèles humains et murins ont rapporté des mutations PSEN2 produisant moins de taux d' $A\beta42/A\beta40$  dans les neurones contrairement à PSEN1.

Outre ces exemples, l'accent sera porté sur l'expression de l'APP et sur son rôle que cette protéine occupe dans la pathologie d'Alzheimer.

## i. Mécanismes moléculaires dans le cerveau sain

Une grande protéine transmembranaire Amyloid Precursor Protein (APP) présente sur la membrane neuronale est impliquée dans la croissance, le développement, la survie et la réparation des neurones [5]. L'APP a deux extrémités terminales enjambant la membrane neuronale l'extrémité appelée N-terminale et l'autre extrémité appelée C-terminale. Une enzyme, l' $\alpha$ -sécrétase, reconnaît et clive l'extrémité C-terminale de l'APP près de la surface cellulaire pour générer la protéine précurseur amyloïde alpha soluble (sAPP $\alpha$ ), qui contribue à la plasticité neuronale et à la croissance des neurones [28]. La sAPP $\alpha$  est en outre clivée par une enzyme, la  $\gamma$ -sécrétase, pour générer un fragment sécrété appelé AICD (Amyloid Precursor Protein Intra Cellular Domain), qui aide à la régulation de la transcription neuronale et à la translocation [5]. La Figure 8 ci-dessous, représente un schéma de la voie non amyloïdogène de la protéine APP. Ce scénario est un événement dans un cerveau sain, en conditions normales [5].

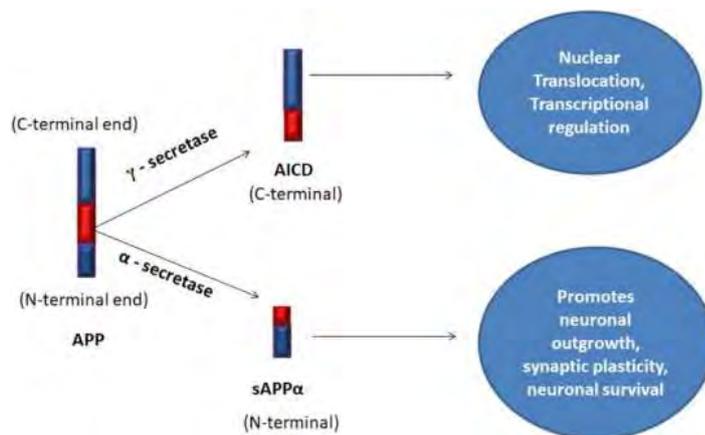


Figure 8 : Traitement de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) non amyloïdogénique par l' $\alpha$ -sécrétase et la  $\gamma$ -sécrétase dans un neurone sain.

Source : Siddappaji KK, Gopal S. Molecular mechanisms in Alzheimer's disease and the impact of physical exercise with advancements in therapeutic approaches. AIMS Neurosci. 2021 Mar 19;8(3):357-389. doi: 10.3934/Neuroscience.2021020. PMID: 34183987; PMCID: PMC8222772

L' $\alpha$ -sécrétase est la première enzyme qui initie la voie des événements, appelée voie de l' $\alpha$ -sécrétase. A l'état normal, les récepteurs sur les neurones sont libres d'accepter des ligands pour la transmission normale de l'influx nerveux. On citera quelques transporteurs indispensables aux neurones : on trouvera le transporteur du glucose sur le neurone transportent le glucose, le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDAR), le récepteur  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique (AMPA) transportent le sodium (Na<sup>+</sup>) et le Ca<sup>2+</sup> pour maintenir l'homéostasie de la transmission synaptique [31]. Ces récepteurs sont indispensables à une transmission correcte et sans erreurs de messages synaptiques. Les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (nAChR) et les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine (mAChR) se lient aux neurotransmetteurs de l'acétylcholine favorisant la neurotransmission entre les neurones communicants [32,33].

## ii. Mécanismes moléculaires dans le cerveau Alzheimer

Dans le contexte de la maladie d'Alzheimer, au lieu de l' $\alpha$ -sécrétase, une enzyme  $\beta$ -sécrétase ou  $\beta$ -Amyloid Cleaving Enzyme-1 (BACE-1) effectue le traitement amyloïdogène-APP à partir de l'extrémité C-terminale pour former la protéine précurseur amyloïde bêta soluble (sAPP  $\beta$ ). Finalement, sAPP $\beta$  pénètre dans le récepteur de mort-6 sur la membrane neurale et active les caspases (caspase-6). Les caspases activées initient des voies apoptotiques et induisent la mort neurale (figure 9) [5].

Sur la figure ci-dessous, un schéma de la voie pathologique appelée voie amyloïdogène.

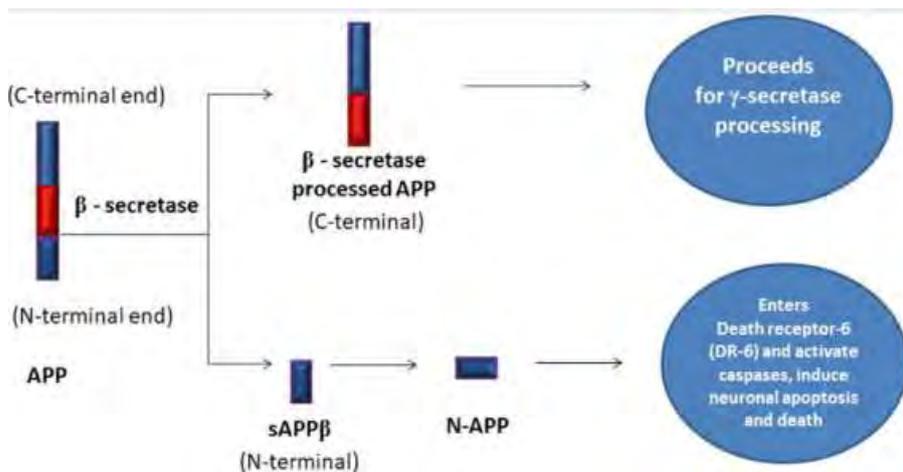


Figure 9 : Traitement de la protéine précurseur amyloïdogène-amyloïde (APP) par la  $\beta$ -sécrétase dans l'état d'une pathologie d'Alzheimer.

Source : Siddappaji KK, Gopal S. Molecular mechanisms in Alzheimer's disease and the impact of physical exercise with advancements in therapeutic approaches. AIMS Neurosci. 2021 Mar 19;8(3):357-389. doi: 10.3934/Neuroscience.2021020. PMID: 34183987; PMCID: PMC8222772 [5]

L'APP liée à la membrane restante est en outre reconnue par une enzyme, la  $\gamma$ -sécrétase qui génère des fragments de monomère  $\alpha\beta$ , 40 à 42 acides aminés (A $\beta$ 40/A $\beta$ 42) [5]. La forme A $\beta$ 40 est majoritairement formée, ne laissant qu'environ 10% d'A $\beta$ 42. De nombreux monomères d'agrégats de peptides  $\alpha\beta$  forment des oligomères denses et insolubles ou des plaques séniles [5]. L'hypothèse amyloïde comprend le clivage de l'APP de BACE-1 pour former des peptides  $\alpha\beta$ . Les peptides mal repliés formés sont de conformation différente et sont libérés des neurones donneurs vers l'espace extracellulaire soit sous forme de protéines nues, soit de vésicules sous forme d'exosomes absorbés par les neurones receveurs par endocytose médiée par les récepteurs [5]. L'A $\beta$ 40/A $\beta$ 42 formé s'accumule sur le récepteur du transporteur de glucose [5], NMDAR [5], AMPAR [40], nAChR [5], mAChRs [42] entraînant une altération de la transmission synaptique en bloquant les canaux ioniques et les neurotransmetteurs par dérégulation du calcium [5]. La formation de plaques A $\beta$  pourrait être liée à la pathologie  $\tau$  corticale précédente, mais des régulateurs indépendants de  $\alpha\beta$  comme l'apolipoprotéine-E (ApoE), le métabolisme du cholestérol, l'endocytose médiée par les récepteurs et l'activation microgliale peuvent induire une pathologie  $\tau$  [5].

### iii. Un système enzymatique qui s'emballe

Les plaques A $\beta$  formées dans les neurones activent la microglie et les astrocytes qui produisent des chimiokines et des cytokines impliquées dans la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) [5]. Cela crée un stress oxydant mitochondrial et active une série de caspases apoptotiques par la production de production de p53, Bad et Bax entraînant une peroxydation lipidique, des lésions membranaires et la mort neuronale [5] comme vu précédemment. Les ROS formés par  $\alpha\beta$  activent la protéine kinase C (PKC), la protéine kinase A (PKA) et les kinases régulées d'ordinaire par le signal extracellulaire<sup>2</sup> (ERK2). A terme, ceci induit une hyperphosphorylation de  $\tau$  et des microtubules déstabilisants formant des enchevêtrements neurofibrillaires [5]. L'hyperphosphorylation de  $\tau$  est également médiée par l'activation de la protéine kinase B (PKB) ou Akt pour activer la glycogène synthase kinase  $3\alpha/\beta$  ou GSK $3\alpha/\beta$  [5]. L'activation médiée par P35-Calpain des kinases dépendantes de la cycline 5 (CDK5) et P25 induit également une hyperphosphorylation de  $\tau$  pour former des enchevêtrements neuro-fibrillaires (NFT) ce qui conduit inéluctablement à la mort neuronale [5].

### iv. Gene de l'APOE et forme allélique APOE $\epsilon$ 4

Le gène APOE a pour emplacement chromosomique 19q.13.2. La séquence impliquée dans la pathologie d'Alzheimer comprend les groupes de gènes APOC1, APOC2, APOC4 avec trois génotypes alléliques APOE  $\epsilon$ 2, APOE  $\epsilon$ 3 et APOE  $\epsilon$ 4. Le génotype APO  $\epsilon$ 4 médie le dépôt d' $\alpha\beta$ . L'hyperphosphorylation de  $\tau$  est associée à un risque plus élevé de développer une maladie d'Alzheimer précoce, voire associée à un accident vasculaire cérébral rapporté chez l'homme et la souris transgénique. APOE est impliqué dans le métabolisme du cholestérol, APOE  $\epsilon$ 4 améliore l'agrégation amyloïde par endocytose médiée par les récepteurs, induit l'efflux de cholestérol des neurones et des astrocytes. L'isoforme APOE  $\epsilon$ 3 a une forte affinité pour la liaison à A $\beta$  par rapport à APOE  $\epsilon$ 4.

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent le plus souvent une détérioration mitochondriale basée sur l'APO  $\epsilon$ 4, des plaques amyloïdes et des pathologies neurofibrillaires par rapport aux autres formes alléliques APOE. Ainsi, la forme allélique APOE  $\epsilon$ 4 a une prévalence majeure pour la maladie tardive au-delà de 65 ans.

## E. Défis du diagnostic différentiel de la démence et de la connectivité fonctionnelle du cerveau associés à la maladie d'Alzheimer

Les patients atteints de la pathologie d'Alzheimer présentent une diminution des taux d' $\alpha$ -synucléine dans le Liquide Céphalo Rachidien (LCR) associés à un grand nombre de plaques  $\alpha\beta$  élevée d'enchevêtrements neurofibrillaires et une augmentation de la perte neurale.

Afin de suivre au mieux les patients atteints de la maladie d'Alzheimer des mises en évidence de biomarqueurs sont développées.

Un biomarqueur est un marqueur biologique, une caractéristique biologique qui est mesurée comme un indicateur des processus biologiques normaux ou anormaux mesurable avec précision et qui peut être utilisée comme indicateur d'une fonction d'un organisme sain ou malade. Ainsi, le biomarqueur choisit permet de suivre avec précision une fonction d'un individu, une maladie ou l'action d'un médicament. Il a été mis en évidence des biomarqueurs du LCR tels que le  $\tau$  total (T-tau) pour suivre au mieux la maladie d'Alzheimer, le tau phosphorylé (P-Tau), la protéine 1 de type chitinase-3, la protéine de type visinine (VLP-1), la protéine neuro-filament légère (NFL), la protéine de liaison aux acides gras cardiaques (HFABP), l'énoïase spécifique des neurones (NSE) peuvent être utilisés comme biomarqueurs sanguins T-tau plasmatique car, ces derniers sont élevés chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Actuellement, de nouveaux marqueurs sont utilisés comme biomarqueurs dans les essais cliniques pour étudier la pathologie  $\tau$  chez les patients atteints de cette pathologie : choix de TEP  $\tau$  et de la neurogranine. Les biomarqueurs fluides sont une aubaine pour le diagnostic précoce de la Maladie d'Alzheimer [4].

Néanmoins, l'utilisation d'un ou de plusieurs biomarqueurs est compliqué car de nombreux paramètres peuvent faire fluctuer leurs taux sans que ces changements ne soit forcément associés à l'évolution de la pathologie. Les prochaines études et essais cliniques devront également mettre en évidence de nouveaux marqueurs fiables afin de pouvoir observer l'évolution de la pathologie. Cette évolution sera en lien direct avec l'évolution naturelle de la pathologie mais également aux traitements utilisés dans la lutte de cette dernière.

## F. Traitements disponibles dans la lutte de la maladie d'Alzheimer

A ce jour, il n'existe aucun traitement curatif pour la maladie d'Alzheimer. Seuls quelques médicaments peuvent contrôler la dépression et les symptômes qui peuvent survenir à mesure que la maladie progresse. On peut par exemple citer les plus utilisés qui sont des inhibiteurs spécifiques et réversible de l'acétylcholinestérase : le Donépézil et la Galantamine. Des inhibiteurs de l'acétyl, de la butyrylcholinestérase mais aussi de l'acétylcholine estérase peut être aussi utilisé comme la Rivastigmine par exemple. Enfin l'utilisation de la Mémantine qui est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA est possible.

La plupart de ces traitements agissent comme des inhibiteurs de la cholinestérase ralentissant ainsi la dégradation métabolique de l'acétylcholine ce qui a pour but d'améliorer la communication entre les cellules neurales et de réduire la progression des troubles cognitifs. La Mémantine quant à elle, a montré son efficacité en agissant comme un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA protégeant les neurones contre des quantités excessives de glutamate qui est un messager chimique libéré en grande quantité sur les récepteurs NMDA de surface cellulaire qui provoquent une neurodégénérescence.

Ci-dessous, la Figure 10 présentent les potentielles cibles pharmacologiques utilisées et utilisables pour lutter contre la maladie d'Alzheimer.

S Non.	Nom de la protéine
1	Cyclooxygénase-1 (COX-1)
2	TDP-43
3	N-méthyl- D - aspartate (NMDA)
4	Glycogène-synthase-kinase-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )
5	Oxyde nitrique synthétase (NOS)
6	Phosphodiesterase-5 (PD-5)
7	Acétylcholinestérase (AChE)
8	Enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)
9	c-Jun kinase N-terminale (JNK)
10	Cyclooxygénase-2 (COX-2)
11	Butyrylcholinestérase (BuChE)
12	Enzyme $\gamma$ de clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde du site $\beta$ (BACE1)

Figure 10 : Maladie d'Alzheimer et ses différentes cibles pharmacologiques.

Source : Différentes approches thérapeutique de la maladie d'Alzheimer [38].

Les médicaments antipsychotiques sont modérément utiles pour réduire l'agressivité et la psychose avec démence des patients. Ces médicaments, sont également associés à des effets secondaires métaboliques indésirables [4] tels qu'une prise de poids, diabète, des troubles glucidiques, lipidiques pouvant conduire à des risques cardio-vasculaires. Enfin, certains peuvent être associés à des effets extra-pyramidaux et cholinergiques. Ainsi, leur utilisation en routine semble difficile [4]. Néanmoins, l'utilisation d'anticorps anti-TNFSF10 chez des souris triplement transgéniques pour la maladie d'Alzheimer a montré une diminution de la neuroinflammation et de la neurodégénérescence dans l'hippocampe [4].

Une autre difficulté dans le traitement de cette pathologie réside dans le fait que de nombreux médicaments ont du mal à passer la barrière hémato encéphalique. Pour palier à ce problème, différents modes d'administration et différents médicaments sont utilisés et sont étudiés. Ainsi certains médicaments seront basés sur l'utilisation de nanoparticules d'argent ou d'or. D'autres emploieront l'acide polylactique, le cyanocrylate de polybutyle, le polysorbate-80, le cholestérol, le dppc, la méthylcellulose, le diméthyl-Beta-CD ou encore les liposomes médiés par le taurocholate de sodium. De nouvelles approches thérapeutiques [38] s'orientent vers des nanoparticules, en carbone voir même en chitosane. Ces nanoparticules pourraient même être composés de magnétite, de métal, de silice mésoporeuse et d'albumine [38].

Outre les traitements pharmacologiques, l'approche thérapeutique démontrée dans des modèles de souris transgéniques Alzheimer, par des cellules souches neuronales en vue d'améliorer l'activité synaptique et pour réduire la pathologie  $\alpha\beta$  pourrait devenir l'un des futurs aspects prometteurs de la lutte contre la maladie d'Alzheimer [4]. En soit, l'approche pharmacologique pour traiter cette pathologie n'est bénéfique que dans des conditions légères à modérées. En effet, il existe des lacunes dans les approches cognitives et thérapeutiques modificatrices de la maladie car la maladie reste incurable à mesure qu'elle progresse. En définitive, les plaques  $\alpha\beta$  et les enchevêtrements neurofibrillaires sont les caractéristiques pathologiques de la maladie d'Alzheimer. L'apparition de ces plaques est liée à des événements moléculaires multifactoriels. Initialement la maladie est asymptomatique mais lorsqu'elle se développe et qu'elle progresse les symptômes deviennent de plus en plus visibles. La plupart des traitements actuellement utilisés ne peuvent que réduire les symptômes, mais pas la progression de la maladie.

L'utilisation réussie de cellules souches neuronales sur des modèles murins de la maladie a montré des résultats prometteurs à la fois en réduisant l'agrégation  $A\beta$  en sécrétant un enzyme dégradant  $A\beta$ , NEP et en améliorant la sécrétion du facteur neurotrophique BDNF. [4]

En conclusion, les approches conjointes sur l'utilisation des cellules souches (Embryonnaires, mésenchymateuses, Neuronales, ou pluripotentes induites) constituent une stratégie de restauration adaptée et efficace pour le traitement de la maladie d'Alzheimer et de plusieurs maladies neurodégénératives. Cette stratégie repose sur les capacités de neurogenèse des cellules souches. L'utilisation de cellules souches, permet une régénération voir parfois une transplantation de neurones ce qui permettrait à terme de réduire la détérioration des capacités mentales et cognitives chez les

patients présentant la maladie d'Alzheimer. En attendant de pouvoir utiliser les cellules souches comme traitement (si cela doit avoir lieu), les nouvelles stratégies thérapeutiques visent à utiliser des systèmes d'administration basés sur la nanotechnologie, ainsi que des traitements basés sur la Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétée (SMTR). Ces interventions thérapeutiques semblent être efficaces dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. [4,38] Outre ces approches thérapeutiques, une approche non pharmacologique par l'activité physique et plus particulièrement le sport est possible également.

### III. Effets de l'exercice sur la neurodégénérescence

#### A. Définitions

Dans de nombreux essais cliniques et études, il est souvent question d'exercice ou d'activité physique régulière. L'exercice physique se définit comme étant la réalisation d'activités structurées, répétitives, ciblées et planifiées qui visent à améliorer les composantes de la condition physique ou les maintenir. L'activité physique régulière se définit comme étant la réalisation d'activités de la vie quotidienne impliquant tout mouvement corporel qui demande une dépense d'énergie.

Dans différentes études et essais cliniques, différents types d'entraînements sont mentionnés. Des entraînements aérobies (entraînement d'endurance), des entraînements anaérobies également nommés entraînements de résistance (entraînement en force) seront ainsi mentionnés. L'exemple type est celui des séances de musculation.

L'entraînement en résistance se définit comme étant un entraînement au cours duquel, l'activité prédominante consiste à lutter contre une force (soulevé de poids, programme d'entraînement avec surcharges).

Par opposition à l'entraînement en résistance, l'entraînement en endurance (maintien d'un effort d'une intensité relative pendant une durée imposée ou choisie) induisant une augmentation de facteurs de croissance circulants (tels que le facteur de croissance analogue à l'insuline 1, IGF-1) et des neurotrophines (telles que le facteur neurotrophique dérivé du cerveau, BDNF).

L'exercice d'endurance communément appelé exercice aérobique, est l'un des 4 types d'exercices (aux côtés des exercices de force, d'équilibre et de flexibilité) qui permet d'entraîner physiquement le corps humain. Cet exercice aérobique est effectué à une intensité sous-maximale, il entraîne des changements dans le rythme cardiaque et dans le rythme respiratoire. Parmi les différents types d'exercices, l'entraînement d'endurance est particulièrement bien adapté pour préserver la santé des individus et améliorer leurs capacités physiques. En effet, l'exercice régulier améliore les performances physiques, psychiques et aide à lutter contre l'apparition de pathologies et de leurs avancées. Avec l'avancée en âge la prévalence de pathologie augmente et l'activité physique semble être un excellent moyen de lutter contre leurs apparitions. Ces pathologies peuvent être cardiovasculaires, respiratoires, musculaires, osseuses, métaboliques, neurodégénératives, spécifiques d'organes ou systémiques. Il est bon de noter dès maintenant que le cerveau est un système organique fortement impacté par l'activité physique et l'exercice. D'une façon générale, l'exercice d'endurance permet des avantages puissants et bien établis avec un impact sur de multiples tissus et systèmes.

Ainsi, la condition physique d'une personne se révèle être prédictif de la mortalité toutes causes confondues et est un très bon indicateur de la qualité de vie. Généralement liée au sport, l'alimentation est un facteur non négligeable dans la prévention et la survenue de maladies également. Rappelons que « sur-alimentation » ou « mauvaise alimentation » associées à un mode de vie sédentaire sont des facteurs de risque. [22].

Il y a des résultats prometteurs de l'activité physique régulière et de l'exercice physique sur le fonctionnement de l'organisme tant sur le vieillissement neurocognitif que sur les autres fonctions de l'organisme. Les personnes âgées qui font de l'exercice sont plus susceptibles de maintenir une bonne cognition et sont « protégés » de l'apparition de démence [15]. La démence est l'un des plus grands défis mondiaux pour la santé au 21<sup>ème</sup> siècle. La maladie d'Alzheimer est le type de démence le plus courant. Néanmoins, la maladie d'Alzheimer n'est en aucun cas une conséquence inévitable du vieillissement. [15]. Chez un individu, l'apparition d'une forme de démence ou de la maladie d'Alzheimer, reste difficile à prédire car, de très nombreux facteurs - liés au mode de vie - peuvent augmenter ou réduire les risques d'apparitions. Toutefois, bien que la plupart de ces facteurs et de leurs importances sont difficilement corrélables il est clairement admis que certaines habitudes de vies jouent un rôle bénéfique ou désavantageux dans la survenue de pathologies. C'est le cas de la pratique physique et sportive : celle-ci a de nombreux avantages tant sur la santé physique d'un que sur la santé psychique que sur la santé psychique d'une personne. La relation entre santé physique et mentale a été établie il y a plusieurs années. Dans cette thèse, l'entraînement physique aérobie et en résistance sera abordé comme stratégie préventive mais aussi comme stratégie thérapeutique. De ce fait, l'inactivité physique et la sédentarité seront associées à une neurodégénérescence physiologique et à un risque accru de développer certaines pathologies neuro-dégénératives.

## B. Retentissements de l'exercice physique

D'après des études précliniques et cliniques qui s'attachaient à comprendre comment et par quels mécanismes l'exercice physique joue un rôle décisif sur la santé des pratiquants. Les effets positifs de l'exercice sont liés à une augmentation des niveaux de neurotrophines tant dans leur synthèse que dans leur excrétion. De plus, une expression plus élevée de cytokines anti-inflammatoires et des niveaux réduits de cytokines pro-inflammatoires sont constatés à la suite d'entraînements répétés dans le temps. A cela, s'ajoute des effets sur la microglie [19]. Des essais cliniques montrent que l'exercice physique réduit l'atrophie cérébrale liée à l'âge et réduit le risque de démence indépendamment de l'alimentation.

Les personnes âgées qui font de l'exercice sont plus susceptibles de maintenir leur cognition. Dans le contexte du vieillissement, il a été également démontré que l'exercice physique tient un rôle de lutte dans l'inflammation. De plus, l'activité physique joue un rôle dans l'amélioration du flux sanguin cérébral qui a tendance à se réduire avec l'avancée en âge des individus. Il faut mentionner que l'exercice physique permet de moduler le renouvellement de l'amyloïde  $\beta$ . De surcroît, promouvoir des changements de mode de vie aux stades présymptomatiques et pré-démenciels peut avoir le potentiel de retarder la survenue de démence. Ainsi, l'intervention multimodale incluant l'adoption d'un mode de vie actif associée potentiellement à une alimentation équilibrée devraient être recommandées pour les populations âgées [15].

La relation existant entre une vie physiquement active et le risque de souffrir d'un déclin cognitif est largement documentée. L'exercice aérobie a été l'option la plus largement utilisée afin de mettre en évidence l'effet de l'activité physique sur l'atténuation de l'impact négatif du vieillissement sur les troubles cognitifs.

L'une des premières revues s'intéressant à ce sujet a été publiée dans les années 1970. Celle-ci mettait déjà en valeur que les sportifs d'âge moyen répondaient mieux aux tâches cognitives impliquant une composante psychomotrice que les sujets sédentaires du même âge. En plus de cela, il a été montré que l'entraînement physique sur le long terme permet de retarder l'apparition de la perte de mémoire physiologique suggérant l'efficacité de l'exercice en tant que stratégie préventive contre la perte de mémoire et la neurodégénérescence liée à l'âge. Cependant il convient de mentionner que les interventions d'exercices tardifs ont montré eux aussi des résultats positifs dans le retard du vieillissement cérébral.

Dans un article révolutionnaire publié en 2011, les auteurs ont découvert qu'un an d'exercice d'intensité modérée (d'une durée de 40 minutes 3 jours par semaine) augmentait la taille de l'hippocampe, et améliorerait également la mémoire spatiale des personnes âgées en bonne santé. Les changements anatomiques induits par l'exercice aérobie ont également été confirmés par d'autres groupes de recherche. Par exemple, il a été constaté que 6 mois d'exercices (durée de 60 minutes, 3 jours/semaine) sont suffisants pour augmenter à la fois la matière grise et la matière blanche dans le cortex cingulaire antérieur, tel que mesuré par imagerie en résonance magnétique, chez des personnes âgées en bonne santé cognitive. Des protocoles d'entraînements aérobiques plus longs (durée de 3 ans) chez des femmes âgées sédentaires ont montré des améliorations du temps de réaction, de la fonction motrice

et de la vitesse de traitement cognitif, indiquant que l'exercice est efficace pour inverser ou au moins ralentir le déclin lié à l'âge des performances motrices et de la vitesse de traitement cognitif. Cependant, certaines preuves montrent que les interventions d'exercices aérobiques n'induisent pas toujours des améliorations de la fonction cognitive chez les sujets âgés (60 à 80 ans). Ces résultats contradictoires peuvent s'expliquer par la durée de formation, la fréquence, l'intensité des interventions et les moyens d'évaluation engagés. [15]

Dans une méta-analyse récente, plus de 24 études portant sur les effets de l'haltérophilie sur différents résultats cognitifs chez les personnes âgées ont été examinées. Selon les résultats, l'entraînement en résistance a des effets positifs sur les mesures liées à la détection des troubles cognitifs et des fonctions exécutives. Cependant, l'entraînement en résistance n'a aucun effet sur les mesures de la mémoire de travail. Bien qu'une grande hétérogénéité ait été observée dans toutes les analyses, les auteurs ont conclu que l'entraînement en résistance semblent avoir des effets positifs sur la cognition. Cependant, les recherches futures devront déterminer pourquoi les effets sont si variables. Les programmes d'exercices avec des composantes à la fois aérobie et d'entraînement en résistance, d'intensité modérée, et d'une durée d'au moins 45 min par séance sur une longue période, sont bénéfiques pour la fonction cognitive chez les personnes âgées en bonne santé. [15]

Les effets bénéfiques de l'activité physique se ressentent localement (au niveau du muscle squelettique) mais également au niveau général. Ainsi, des adaptations dans d'autres organes dont le cerveau sont observables. Ces changements vont se faire au niveau cellulaire et au niveau moléculaire.

De nombreux faits mettent en relation activité physique et fonction cognitive. Par exemple, chez des enfants, il est observé qu'une bonne condition physique et des habilités motrices élevées sont associées à une meilleure attention et à une meilleure mémoire de travail que chez des témoins. De plus, chez des adultes âgés de 18 à 30 ans, les performances d'apprentissage sont supérieures chez des patients pratiquant de l'exercice physique à très faible intensité comparativement aux sujets témoins qui eux, ne pratiquait pas d'exercice physique régulier. A ces deux expériences, s'ajoutent celle relative à la santé mentale chez des enfants signifiant que l'association entre bonne santé mentale et pratique d'une activité physique peut être réalisée (les effets sont faibles à modérés probablement en raison de la faiblesse des plans de recherches). A ces effets sur la santé mentale, s'ajoute les effets bénéfiques de l'activité physique aérobie tant dans le domaine scolaire que dans le fonctionnement psychosocial. [18].

On peut résumer les effets protecteurs de l'exercice physique sur le cerveau à l'aide de la Figure 11 ci-dessous. La suite de cette thèse s'attache à détailler les effets de l'exercice physique sur un organisme.

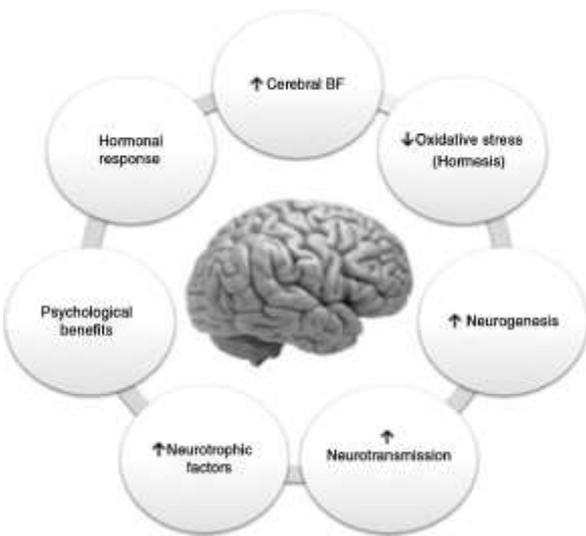


Figure 11 : Mécanismes protecteurs potentiels de l'exercice sur le vieillissement cérébral

Source: Adrian De la Rosa, Gloria Olaso-Gonzalez, Coralie Arc-Chagnaud, Fernando Millan, Andrea Salvador-Pascual, Consolacion García-Lucerga, Cristina Blasco-Lafarga, Esther Garcia-Dominguez, Aitor Carretero, Angela G. Correas, Jose Viña, Mari Carmen Gomez-Cabrera, L'exercice physique dans la prevention et le traitement de la maladie d'Alzheimer, Journal of Sport and Health Science, Volume 9, Issue 5, 2020. Pages 394-404, ISSN 2095-2546

Note : BF ⇔ Flux Sanguin Cérébral

## 1. Effets généraux de l'exercice physique

L'exercice physique a des effets antidépresseurs et antalgiques. Il a également été suggéré que les effets anti-inflammatoires attribués à l'exercice physique diffèrent selon les différents programmes d'entraînements. [18]

De nos jours, des progrès majeurs ont été réalisés dans la découverte et la compréhension de mécanismes traduisant le lien existant entre exercice régulier et bonne santé générale tant physique que psychologique. De nombreuses études sur des modèles animaux et humains démontrent que l'exercice régulier améliore la santé globale de l'individu, la mémoire, la cognition et l'humeur. Néanmoins, il reste encore beaucoup à découvrir tant sur les avantages que ce type d'exercice procure que sur les mécanismes sous-jacents à l'origine de ses effets neuroprotecteurs. [22]

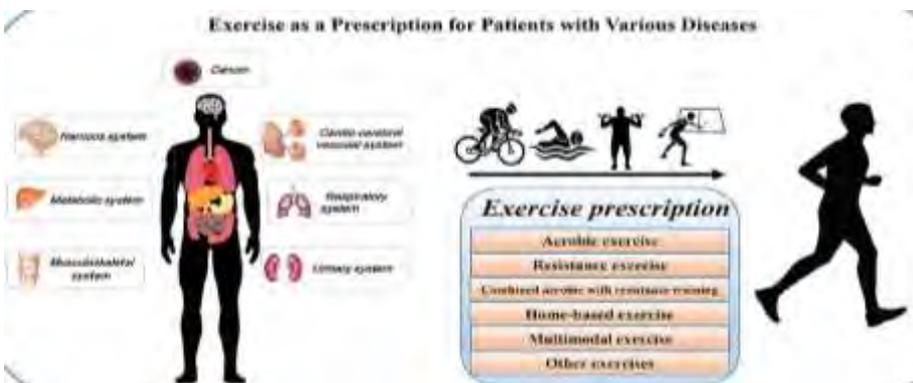
La neurodégénérescence est un phénomène physiologique dont le vieillissement est le principal facteur de risque. Comme définit précédemment, le vieillissement définit des changements organiques et cellulaires qui se produisent au cours de la vie d'un organisme. Celui-ci entraîne sénescence et détérioration progressive des processus physiologiques et anatomiques. [22] Le vieillissement d'un individu peut être qualifié de réussi quand ses fonctions initiales ne sont que peu impactées par l'effet du temps qui passe ou sont améliorées. A l'inverse, un vieillissement est pathologique lorsque l'individu se trouve dans un état de fragilité, qui, bien que réversible, ne semble pas s'améliorer dans le temps. Ainsi, un vieillissement pathologique pourra être défini comme étant une atteinte plus ou moins graves d'organes irréversibles. Dans certains cas, le vieillissement est associé à des maladies neurodégénératives.

La plupart des maladies neurodégénératives sont associées à des protéines mal repliées et à des oligomères pathogènes qui forment des agrégats toxiques et coïncident avec une perte progressive de cellules neuronales, collectivement appelés protéinopathies. Ces troubles évolutifs peuvent être des maladies idiopathiques ou héréditaires associées ou non à des mutations génétiques [22]. Les maladies

héréditaires, présentent souvent une amplification génétique caractérisée par l'allongement des expansions répétées anormales de nucléotides dans les générations suivantes. L'amplification génétique entraîne une apparition plus précoce de la maladie et une gravité accrue de la maladie. Il n'existe aucun remède pour la majorité des troubles neurodégénératifs liés à l'âge et les maladies ont tendance à progresser de manière irréversible.

Il a été démontré par une étude de 2018 (*Frederiksen et al., 2018*) que l'exercice d'endurance agit comme un puissant traitement anti-âge avec des effets négatifs minimes. Effectivement, les exercices d'endurances par leurs rôles anti-inflammatoires permettent une survie neuronale plus longue. Une libération accrue de facteurs de croissance et une amélioration de la neurogenèse et de l'angiogenèse. De plus l'exercice, favorise la plasticité synaptique et permet de ralentir la progression de la maladie dans plusieurs modèles neuro-dégénérants [22]. Enfin, l'exercice joue un rôle dans la régulation de l'humeur en permettant de lutter contre le stress, l'anxiété mais également la dépression. Ces changements sont initiateurs d'une amélioration de la santé psychologique et neuropsychologique globale (Mahalakhmi et al., 2020).

On peut rapidement résumer les effets de l'activité physique sur l'organisme avec la Figure 12 ci-contre [17]



PMID: 31534817; PMCID: PMC6742679.

Figure 12 : L'exercice, comme prescription pour des patients souffrant de pathologies diverses.

Source : Luan X, Tian X, Zhang H, Huang R, Li N, Chen P, Wang R. L'exercice physique sur ordonnance pour les patients atteints de diverses maladies. *J Sport Health Sci.* 2019 Sep;8(5):422-441. doi: 10.1016/j.jshs.2019.04.002. Epub 2019 Apr 18.

Bien que l'exercice physique dévoile une panoplie d'effets généraux, cette thèse développera spécifiquement les effets cognitifs d'une pratique sportive aérobie. [22]

## 2. Effets de l'exercice sur l'inflammation

L'exercice réduit la neuroinflammation en augmentant l'expression de cytokines anti-inflammatoires et en abaissant les niveaux de cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha et IL-1 $\beta$ ) [39]. De plus, l'exercice permet de diminuer la microglie activée. L'activité physique, permet également de réduire la quantité de Protéine C-Réactive (CRP) qui est un biomarqueur majeur de l'inflammation et prédicteur d'une multitude de maladies inflammatoires. [39]

Des études sur des rongeurs et chez l'Homme ont révélé que l'introduction d'un régime d'exercice modifie les caractéristiques des macrophages résidents du tissu adipeux pro-inflammatoire (M1) à anti-inflammatoire (M2) *étude de Bruun et al., 2006, Kawanishi et al., 2010*

Il semblerait que la libération d'IL-6 par la contraction du muscle squelettique après chaque séance d'exercice aiguë soit responsable des effets bénéfiques. En effet, l'IL6 déclenche les effets anti-inflammatoires périphériques observés. [39]

Une autre théorie, soutient que l'effet anti-inflammatoire de l'exercice dans la périphérie peut être dû à une réduction de l'expression du récepteur de type (TLR) 4 par les monocytes, mais également par les muscles, le tissu adipeux et le foie. TLR4 est régulé à la baisse après l'exercice. Cette réduction globale du TLR4 due à la tolérance croisée peut expliquer une partie de la réduction observée de l'activation des cellules immunitaires après l'exercice.

L'activation réduite des cellules immunitaires jouent un rôle dans les réactions inflammatoires. Cette activation réduite peut s'expliquer par une diminution de la libération de DAMP (motifs moléculaires associés aux signaux de danger) habituellement libérés par les cellules musculaires, les neutrophiles, les lymphocytes et les cellules endothéliales. Sachant qu'habituellement les DAMP provoquent une réponse inflammatoire, la réduction de leur concentration pourrait entraîner une réduction de l'activation des cellules immunitaires et de la sécrétion de cytokines.[39].

Néanmoins, pour les athlètes de hauts niveaux les nombreux entraînements à haute intensité, les rendent plus facilement sensibles aux infections des voies respiratoires. [39] En effet, l'IL-10 surproduit peut conduire à une immunosuppression [39] soulignant le fait que l'exercice peut parfois être source de stress important. Il en va de même pour les sportifs qui réalisent un exercice d'endurance intense soit, un effort qui s'étend entre 3 et 11 heures (chez qui, il est retrouvé des concentrations sériques importantes d'IL-6, d'IL-8, IL-10 et de TNF) néanmoins, l'exercice extrême n'est pas considéré comme la norme et il a même été classé comme un stress physiologique. Dès lors, il est clair que les bénéfices de l'exercice physique sur la santé dépendent de son intensité et de sa durée. Une courbe en cloche (courbe de Gauss) représenterait les avantages sur la santé que provoque l'exercice physique : une pratique physique inexistante et une pratique physique trop intense n'aurait que très peu d'avantages [39].

Néanmoins, toutes les études ne vont pas dans le même sens quant au rôle de l'exercice physique, certaines indiquent que l'exercice physique entraînent une augmentation du taux de TNF- $\alpha$  ainsi qu'une augmentation du phénomène d'apoptose suggérant ainsi que, les effets du sport sont variables en fonction de leur intensité. Dans cette thèse, nous prendrons l'hypothèse selon laquelle le sport agit en diminuant l'inflammation du SNC [39].

Pendant et après l'exercice l'IL-6 est sécrétée par les cellules musculaires - à la suite d'une contraction musculaire - provoquant une panoplie d'effets anti-inflammatoires en périphérie [39]. L'IL-6 peut traverser la Barrière Hémato Céphalique permettant de dire qu'il existe une diapophonie entre le muscle et le Système Nerveux Central (communication qui génère une activité neurotoxique ou de neuroprotection dans le SNC).

Il existe des preuves suggèrent que l'IL-6 agit de manière anti-inflammatoire dans le SNC après l'exercice [39]. Ainsi, on peut par exemple dire que l'IL-6 permet l'expression de la métallothionéine, une protéine aux fortes propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et anti-apoptotique. Ainsi, il semblerait qu'une production d'IL-6 après l'exercice puisse entraîner une atténuation de la mort neuronale, de la neuroinflammation et de la production de radicaux libres dans le cerveau. Pour information, l'IL-10 est produite par les macrophages et par les cellules régulatrices T en réponse à la sécrétion d'IL-6 par le muscle, et inhibe la production d'IL-1 $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$  et de TNF- $\alpha$ . [39].

La Figure 13 ci-dessous met en perspective les différents effets qu'entraînent l'exercice sur le cerveau.

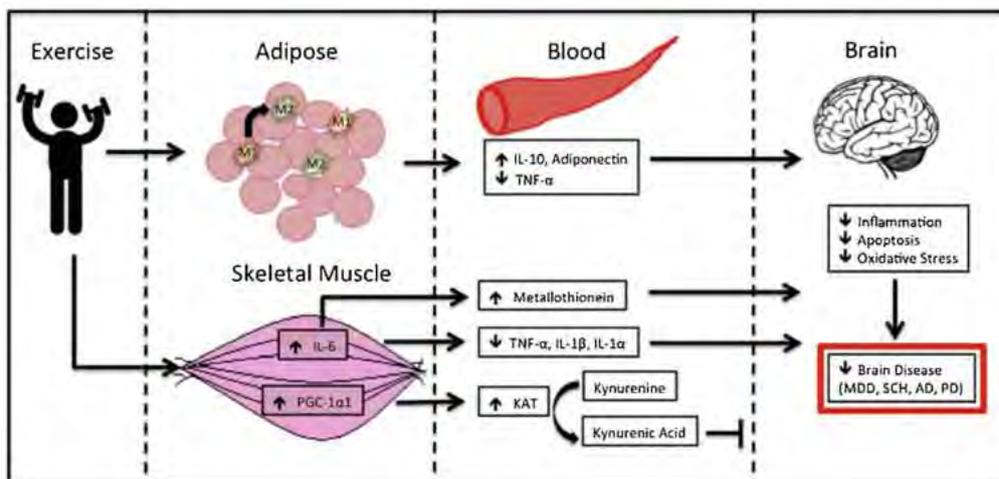


Figure 13

Source: Lindsay Joy Spielman, Jonathan Peter Little, Andis Klegeris, L'activité et l'exercice physique atténuent la neuroinflammation chez des patients atteints de pathologies neurodégénératives Brain Research Bulletin, Volume 125, 2016, Pages 19-29, ISSN 0361-9230 [39]

A cela s'ajoute aussi le fait que l'exercice réduit également le nombre de macrophages infiltrant le tissu adipeux inhibant ainsi un mécanisme critique de l'inflammation systémique chronique [39].

De même, après un changement de phénotype des macrophages du tissu adipeux (M1 à M2) une modification du profil des molécules excrétés par les macrophages (cytokines pro inflammatoire tel que le TNF $\alpha$ - à anti-inflammatoire : IL-10 et adiponectine) s'observe ce qui, provoque des modifications des réponses immunitaires dans le Système Nerveux Central. Une augmentation du niveau d'inflammation a été observée chez de nombreux patients atteints de maladies neurodégénératives [19]

Il existe une hypothèse largement acceptée selon laquelle le vieillissement s'accompagne d'une régulation chronique positive de faible intensité de certaines réponses pro-inflammatoires (augmentations régulières de certaines réponses pro-inflammatoires). L'inflammation est considérée comme un « prodrome » de la maladie d'Alzheimer et du dysfonctionnement microglial, une caractéristique courante au cours du vieillissement. La littérature affirme également que l'entraînement physique peut être une stratégie efficace pour contrer l'inflammation systémique, améliorer les fonctions motrices et cognitives dans les maladies neuro-inflammatoires auto-immunes. En effet, l'exercice a des effets modulateurs importants sur la fonction immunitaire mais plus globalement, il a été démontré que l'exercice physique a un effet positif sur les marqueurs de l'inflammation, et récemment ces effets ont été étendus au SNC. [18]

Dans le modèle animal Tg2576 (souris atteintes de la maladie d'Alzheimer), il a été montré que 3 semaines d'exercice volontaire étaient suffisantes pour diminuer la concentration d' $\alpha\beta$  et des cytokines pro-inflammatoires telle que l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) et le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). De même, la microglie des rats exercés a une réponse inflammatoire plus faible que les rats témoins, telle que mesurée par l'expression de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  et IL-6. Autrement dit, l'exercice physique module les réponses inflammatoires prévenant ainsi l'apparition de maladie neuro-dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer. Chez les personnes âgées, il a été démontré qu'une activité physique régulière a un effet positif sur la réduction des marqueurs inflammatoires tels que la protéine C, l'IL6, et le TNF- $\alpha$ . Dans de nombreux cas, cela a été associé à de meilleures performances dans les tests cognitifs.

De plus, il a été démontré que l'exercice aérobique durant plus de 2 semaines améliore le système immunitaire chez les personnes âgées en bonne santé en augmentant l'activité des cellules Natural Killer (cellules NK), la prolifération des lymphocytes T, la prolifération des cellules souches hématopoïétiques et celle des cellules progénitrices endothéliales. [18]

Un paramètre influant sur l'état inflammatoire de l'organisme est la masse grasse viscérale. Les effets anti-inflammatoires de l'exercice physique peuvent également être un effet de réduction de la graisse viscérale en réponse à l'exercice, car un excès de graisse viscérale est considéré comme une source d'inflammation systémique de bas grade [19].

Ces résultats sont en opposition à ceux obtenus à la suite de la réalisation d'exercices en résistances. En effet, lors de la réalisation d'exercices en résistance, les résultats sont plus hétérogènes. Néanmoins, quelques soient les études, les facteurs neurotrophiques semblent être déterminant pour un bon fonctionnement cognitif.

### 3. Effets de l'exercice physique sur fonction cognitive et les facteurs neurotrophiques

Les neurotrophines sont des facteurs de croissance, qui régulent la croissance axonale, la plasticité synaptique, la neurotransmission, la neurogenèse hippocampique, l'expression des protéines et la potentialisation neuronale à long terme.

Il a été suggéré que la neurodégénérescence pourrait être due à un manque de ces facteurs trophiques (notamment le facteur de croissance neurotrophique dérivé du cerveau BDNF et le facteur neurotrophique dérivé de la glie GDNF) qui ont pour rôle essentiel de soutenir la survie neuronale. La recherche de moyens d'augmenter les niveaux de ces facteurs pourrait constituer un bon traitement contre la neurodégénérescence [19]. Une étude chez des souris traitées avec du LPS de manière systémique a révélé que les effets bénéfiques de l'exercice sont dus à l'activation de la voie de signalisation de la kinase liée à la tyrosine BDNF (BDNF-TrKB) dans les neurones.

Parmi les neurotrophines, le BDNF a été largement étudié. Pendant un exercice prolongé, sa synthèse est augmentée d'un facteur 2 à 3. L'exercice induit la neurogenèse hippocampique adulte à la suite de l'élévation des niveaux de BDNF. L'induction de la neurogenèse hippocampique adulte en combinaison avec l'élévation des niveaux de BDNF imitent avec succès les effets bénéfiques de l'exercice chez les souris transgéniques atteintes de la maladie d'Alzheimer. Cependant l'induction de la neurogenèse hippocampique seule n'a pas profité à la cognition ou aux marqueurs de la maladie d'Alzheimer. L'induction de la neurogenèse hippocampique adulte en combinaison avec l'élévation des niveaux de BDNF imitent avec succès les effets bénéfiques de l'exercice chez les souris qui ont développé la maladie d'Alzheimer. [16]. Cette association libération de BDNF associée à la neurogenèse semble générer un environnement cérébral adéquat pour le maintien et la survie des nouveaux neurones dans les régions du cerveau affectées par la maladie d'alzheimer.

L'exercice a également montré son efficacité sur les fonctions cognitives et les niveaux de BDNF chez des souris transgéniques modèles habituellement utilisés pour leur vieillissement accéléré. Ainsi, en quatre semaines d'exercice modéré chez ces souris, une amélioration de la mémoire de reconnaissance mais également une expression du BDNF dans l'hippocampe chez les souris sont observées. De faibles niveaux de BDNF ont été détectés dans le cerveau de personnes atteintes de Maladie d'Alzheimer, ce qui soutient l'hypothèse selon laquelle l'amélioration de sa production peut retarder l'apparition de la maladie et limiter son développement. De récentes études chez l'Homme semble indiquer que l'exercice aigue et chronique contribue à une augmentation des niveaux périphériques de BDNF et dans certains cas, cela est lié à des gains dans la fonction cognitive.

Ajoutons à cela que de nombreux chercheurs ont suggéré que tous ces effets sont également médiés par le rôle des capillaires cérébraux qui atteignent la niche neurogène, fournissant des facteurs de croissance angiogéniques, tels que le facteur de croissance et de différenciation 11 (GDF11), le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et le BDNF, qui activent une voie de survie cellulaire impliquant la sérine-thréonine kinase AKT et CREB induisant ainsi la transcription de gènes responsables de la neuroplasticité.

Il existe également des études montrant que l'exercice physique a des effets neuroprotecteurs sans aucune augmentation du BDNF ou de tout autres facteurs neurotrophiques. Signifiant que d'autres mécanismes sont à l'œuvre. Une amélioration de la capacité cognitive et une limitation de la détérioration des fonctions cognitives sont observables à la suite d'une modification de la vascularisation du système nerveux.

#### 4. Effet de l'exercice sur la vascularisation et le flux sanguin

Le vieillissement est associé à une diminution du flux sanguin cérébral qui parvient au Système Nerveux Central. Effectivement, il a été montré que le débit sanguin cérébral est diminué chez les sujets d'âge moyen et âgés. Cela entraîne un déclin accéléré de la fonction cognitive et un risque accru de développer une démence [15]. La Figure 14 illustre cette diminution de perfusion du cerveau.

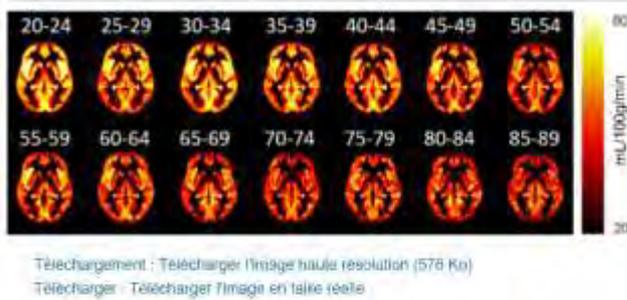


Fig. 3. CBF par groupes d'âge (à 5 ans d'intervalle), mesuré par IRM (De Vis et al., 2007 utilisé avec la permission de John Wiley and Sons). DSC = débit sanguin cérébral ; IRM = imagerie par résonance magnétique.

Figure

14 :

Source : Adrian De la Rosa, Gloria Olaso-Gonzalez, Coralie Arc-Chagnaud, Fernando Millan, Andrea Salvador-Pascual, Consolacion García-Lucerga, Cristina Blasco-Lafarga, Esther Garcia-Dominguez, Aitor Carretero, Angela G. Correas, Jose Viña, Mari Carmen Gomez-Cabrera. Exercice physique dans la prévention et le traitement de la maladie d'Alzheimer. Journal of Sport and Health Science, Volume 9, Issue 5, 2020, Pages 394-404, ISSN 2095-2546 [15]

Bien que la cause de la diminution du flux sanguin au cours du vieillissement ne soit pas parfaitement connue il a été postulé que des changements de densité et d'élasticité des vaisseaux sanguins cérébraux, une dégénérescence des péricytes ainsi qu'à une réduction de l'activité et du nombre de neurones, pourraient être à l'origine de ce phénomène. La pratique régulière d'exercice physique a un effet positif à la fois sur la fonction endothéliale périphérique et sur l'augmentation du flux sanguin dans certaines zones telle que l'hippocampe. Cependant, même chez les personnes physiquement actives, de courtes périodes d'inactivités peuvent conduire à une diminution de ce flux sanguin cérébral. Ainsi, ce flux sanguin cérébral est sensible aux petits changements dans le mode de vie, ce qui rend nécessaire le fait de maintenir une pratique régulière d'exercice tout au long de sa vie pour préserver la santé du cerveau.

En outre, la promotion de changements de mode de vie aux stades présymptomatiques et pré-démenciels serait en mesure de retarder la survenue de démence. Ainsi, l'exercice pourrait moduler le renouvellement de l' $\alpha\beta$ , le niveau d'inflammation, la synthèse, la libération des neurotrophines, le CBF et une modification du flux sanguin cérébral. Les interventions multimodales incluant l'adoption d'un mode de vie actif devraient être recommandées pour les populations âgées.

L'activité physique tient un rôle non négligeable sur la vascularisation cognitive mais tient aussi un rôle sur l'efficacité neurale.

## 5. Effets de l'exercice sur l'efficacité neurale

L'activité physique n'aurait pas seulement que des effets périphériques et moteurs mais impliquerait aussi une réduction de l'amplitude des changements liés à l'âge. En soit, les personnes âgées en bonne forme physique traitent l'information au niveau cognitif de façon plus rapide et plus efficace que les personnes ne pratiquant pas d'activité physique.

L'activité physique permettrait l'élaboration de nouvelles connexions synaptiques et permettrait de conserver voire même d'améliorer la plasticité cérébrale [16]. De plus, l'exercice physique permettrait de diminuer la perte de densité et la perte de substance blanche et grise (hypothèse trophique). De nombreuses études ont montré que l'activité physique peut inverser au moins certains effets indésirables causés par un mode de vie sédentaire et peut également contribuer à retarder le vieillissement cérébral, les pathologies dégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, le diabète et la sclérose en plaques. En plus de cela, l'activité physique améliore les processus cognitifs et la mémoire.

## 6. Effet de l'exercice sur le métabolisme

Largement acceptée cette hypothèse appelée hypothèse métabolique ou hypothèse de l'aptitude physico cardio-vasculaire, expose une corrélation entre les performances cognitives et capacités aérobies des individus. L'activité physique régulière, améliore l'aptitude aérobie, augmente le flux sanguin cérébral et permet ainsi une meilleure oxygénation du système nerveux central (« *Dustman et al. 1994* ») [16]. En effet, l'activité physique permet une meilleure utilisation de l'oxygène, permet un meilleur débit sanguin et améliore le métabolisme glucidique et celui des neurotransmetteurs (sérotonine, norépinéphrine, dopamine) qui sont essentiels au bon fonctionnement cognitif. Perfusion sanguine et débit sanguin cérébral sont diminués chez la personne âgée, l'amélioration de la cognition induite par l'exercice chez le sujet âgé augmenterait proportionnellement au gain en capacité aérobie [16].

## 7. Effet de l'exercice sur la fonction mitochondriale

Il a été démontré que des altérations mitochondriales sont souvent observées dans diverses pathologies cérébrales. Récemment il a été rapporté que, chez les souris âgées, l'exercice peut améliorer la fonction mitochondriale du cortex cérébral en augmentant sélectivement l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire et les niveaux des protéines impliquées dans la dynamique mitochondriale (Protéine 1, DRP1). Fait intéressant, la mitophagie (autophagie des mitochondries) diminue avec l'âge, entraînant ainsi une accumulation progressive de mitochondries endommagées au sein des cellules conduisant à terme à l'apparition de dommages cellulaires et dysfonctions cellulaires. Ainsi, l'augmentation de l'autophagie induite par l'exercice contribue non seulement à l'élimination des agrégats de protéines toxiques qui s'accumulent dans le cerveau mais produit également une stimulation spécifique de la mitophagie [18]. Cette augmentation de la mitophagie s'accompagne d'une meilleure répartition des

mitochondries au sein des neurones, le transport des mitochondries étant intimement lié aux mécanismes de fusion et fission.

Outre des modifications morphologiques d'organites ou cellulaires, des modifications immunitaires peuvent également conduire à un meilleur fonctionnement cognitif induite par la pratique d'une activité physique.

## 8. Effet de l'exercice physique sur le système immunitaire

Une étude récente menée chez des hommes en bonne santé a démontré que l'exercice physique oriente les monocytes vers un mode anti-inflammatoire (par exemple, régulation à la baisse du TNF et du TLR4) qui tend à favoriser la plasticité neuronale. (Jessen 2004)

Les macrophages résidents du SNC, constituant la microglie, ont des fonctions de clairance et de migration diminuées avec l'âge, et une capacité réduite à passer d'un état pro-inflammatoire à un état anti-inflammatoire. De même, la microglie d'un cerveau âgé a des difficultés quant à la régulation de la plasticité cérébrale et des mécanismes de réparation. L'effet positif de l'exercice physique chez les personnes âgées est donc susceptible de réduire ces processus liés à l'âge dans le cerveau et de retarder l'apparition de maladies neurodégénératives. On s'attend à ce que cet effet de l'exercice physique soit lié non seulement à la neuroprotection mais aussi à la plasticité neuronale [19].

Ces dernières années, il est devenu clair que le système immunitaire est impliqué dans la neuroplasticité. Un premier rapport dans ce domaine de la plasticité cérébrale a montré comment les lymphocytes T périphériques reconnaissent les antigènes dans le cerveau (cellules T auto-spécifiques), et favorisent la récupération après un traumatisme du SNC (les maladies auto-immunes fonctionnent sur ce même principe mais ont un effet inverse). Le pré-conditionnement par l'exercice physique est connu pour limiter les lésions cérébrales ischémiques aiguës chez les rongeurs. Cette amélioration visible des lésions cérébrales est couplée à des processus permettant de mettre en jeu des processus immunologiques, tels que la signalisation TLR4. Il est donc raisonnable de supposer que l'exercice physique peut également retarder l'apparition ou la progression des maladies neurodégénératives via des mécanismes immunomodulateurs [19]. Les déclencheurs pro-inflammatoires classiques du système immunitaire ont des effets néfastes sur la plasticité cérébrale et la neurogenèse, l'inhibition de cette réponse pro-inflammatoire peut restaurer la neurogenèse hippocampique. Par conséquent, il est important de mentionner que ce n'est pas le nombre de cellules immunitaires mais leur phénotype spécifique et leur contribution au mécanisme inflammatoire qui est important pour leurs effets spécifiques sur la plasticité cérébrale et la neurogenèse. L'exercice physique qui permet une augmentation de la neurogenèse et une amélioration de la plasticité basale, est susceptible d'avoir un effet bénéfique supplémentaire sur le cerveau malade en modifiant également l'état de l'inflammation. On pense que le vieillissement du cerveau et donc la sénescence de la microglie sont liés à une activation néfaste et accrue de la microglie. [19]

Ainsi, l'exercice physique et l'activité physique agit sur la fonction cognitive, qu'elle soit centrale ou périphérique par de nombreux mécanismes qui ne sont pas exclusifs, ainsi, même si de nombreux phénomènes ont été mis en lumière, découverts, connus ou non, il convient de dire que la plupart des mécanismes engagés par l'exercice physique, se complètent. Ainsi, les différentes hypothèses ne sont pas mutuellement exclusives, chacune d'entre elles apportent une hypothèse plausible mais parcellaire d'une réalité beaucoup plus vaste.

## 9. Une réalité à plusieurs facettes

Il est clairement établi que sans entraînements ou exercices particuliers, les performances cognitives baissent avec l'âge. Il apparaît que le maintien d'un style de vie physiquement actif tout au long de sa vie ou la (re)prise d'une activité physique régulière entraînent un maintien ou une amélioration du fonctionnement cognitif des séniors.

Il n'est pas exclu que la richesse des interactions sociales dont peuvent bénéficier les personnes âgées participant à des séances collectives et structurées d'activité physique puisse également exercer une influence bénéfique sur leur santé cognitive.

La recommandation d'une pratique sportive pour son rôle sur la cognition doit être faite car, des effets bénéfiques sont associés à la pratique sportive, néanmoins d'autres études sont encore nécessaires pour tirer des conclusions définitives. Il est établi que différents facteurs en plus de l'âge vont pouvoir influencer l'activité cognitive (catégorie socio-professionnelle, sexe, pathologies intercurrentes), nécessitant une attention particulière à homogénéiser les groupes lors de la réalisation d'études. Compte tenu de son impact à différents niveaux, la pratique régulière d'activités physiques doit être encouragée, notamment chez les personnes vieillissantes qui ont plus tendance à adopter un mode de vie sédentaire. D'autant plus que plusieurs études ont révélé que la pratique régulière d'activités physiques réduisait significativement les risques de mortalité précoce et pouvait même augmenter substantiellement la longévité (*Blair et al., 1995 ; Kujala, Kapro, Sarna, et Koskenvuo, 1998*). Le défi à relever par les chercheurs est maintenant de déterminer précisément les mécanismes qui sous-tendent la relation entre l'activité physique et le vieillissement cognitif et d'arriver à expliquer la variance interindividuelle des effets entraînés par l'activité physique. Cette recherche est d'autant plus ardue du fait de la complexité des groupes de patients inclus dans ces études.

Le développement d'études utilisant des questionnaires très complets sur le mode de vie des personnes faisant mention des activités physiques (en compétition et de loisirs) pratiquées tout au long de la vie, des antécédents médicaux, des habitudes alimentaires, des activités sociales, couplés à des mesures plus directes de l'aptitude physique ( $O_2Max$  mais aussi seuil ventilatoire), dans le cadre de méthodologies longitudinales ou interventionnelles, est un bon moyen pour déterminer plus précisément et isolément ces mécanismes.

Il est urgent et important d'inciter les sujets âgés à faire de l'exercice correctement pour améliorer leur condition physique [17] et limiter la survenue de troubles au sein du système nerveux. Ces troubles du

système nerveux comprennent principalement les maladies du système nerveux central ainsi que les maladies du système nerveux périphérique, qui sont souvent associées au contrôle moteur et au dysfonctionnement cognitif.

L'exercice physique crée des stimuli physiologiques qui ont la capacité de réguler et de remodeler la fonction des tissus (les capacités de contrôles moteurs du patient peuvent être améliorées par l'exercice).

Ce n'est que récemment qu'il a été découvert qu'une pratique sportive régulière pouvait induire des modifications épigénétiques (modification de la structure de la chromatine et de l'expression de certains gènes). Outre ces modifications épigénétiques, l'exercice physique implique de nombreuses voies moléculaires qui sont mentionnées sur la Figure 15 ci-dessous. [18].

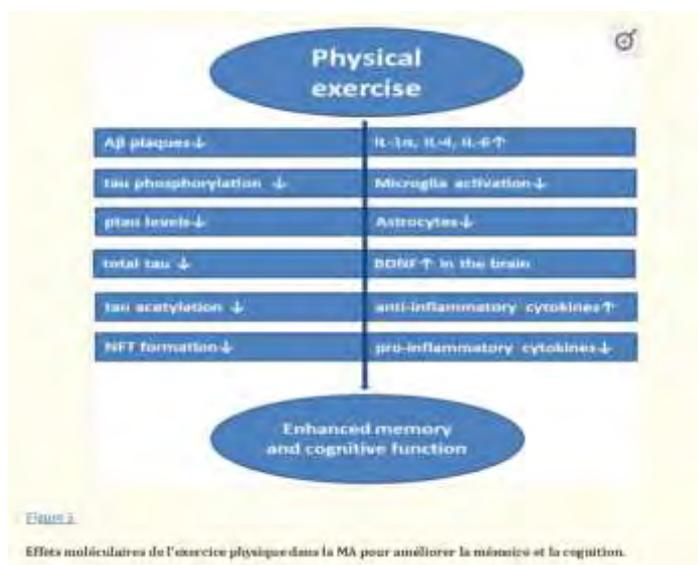


Figure 15 : Effets moléculaires de l'exercice physique dans la Maladie d'Alzheimer pour améliorer la mémoire et la cognition.

Source : Siddappaji KK, Gopal S. Molecular mechanisms in Alzheimer's disease and the impact of physical exercise with advancements in therapeutic approaches. AIMS Neurosci. 2021 Mar 19;8(3):357-389. doi: 10.3934/Neuroscience.2021020. PMID: 34183987; PMCID: PMC8222772.

Enfants et adultes sont concernés par l'amélioration que procure l'exercice physique sur la fonction cognitive. Un schéma général de ce mécanisme est observable via la figure 16 ci-contre [18].

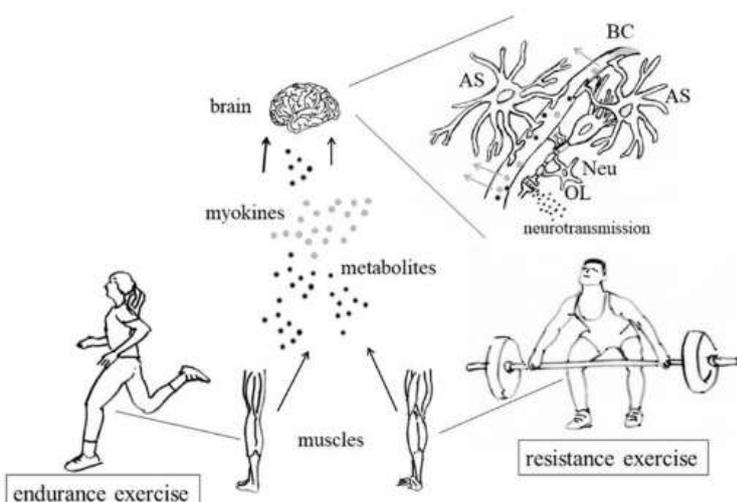


Figure 16 :

Source : Di Liegro CM, Schiera G, Proia P, Di Liegro I. Physical Activity and Brain Health. Genes (Basel). 2019 Sep 17;10(9):720. doi: 10.3390/genes10090720. PMID: 31533339; PMCID: PMC6770965.

Voie hypothétique des effets médiés par l'exercice sur les fonctions cérébrales : les exercices d'endurances et de résistances, même s'ils ont des cinétiques et des propriétés différentes, permettent la synthèse musculaire de molécules et libèrent des myokines, ainsi que des métabolites (comme le lactate) dans la circulation. La plupart de ces molécules peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) au niveau des capillaires cérébraux (flèches grises) et peuvent affecter les fonctions des neurones et des cellules gliales, modifiant ainsi la neurotransmission dans différentes régions du cerveau. Comme expliqué dans le texte, la neurotransmission peut alors activer des voies conduisant à des modifications de l'expression des gènes. AS : astrocytes ; BC : capillaires cérébraux ; Neu : neurones ; OL : oligodendrocytes.

En outre, l'activité physique permet une libération de facteurs, sécrétés par exemple par le muscle squelettique (myokines), qui pourront avoir des effets positifs sur la dynamique mitochondriale, une amélioration du flux sanguin, une amélioration du métabolisme et une réduction de l'inflammation métabolique et des modifications épigénétiques des cellules. Ces hypothèses permettent de rendre compte du rôle bénéfique de l'activité physique sur la santé globale de l'individu mais également sur son cerveau.

Quelle que soit la réponse de l'organisme par suite de la pratique d'un sport, les conséquences engendrées par cette activité physique sont intimement liées à la sécrétion de molécules particulières. Illustration Figure 17 ci-dessous.



Figure 1. Effets de l'exercice sur plusieurs processus physiologiques et physiopathologiques affectant le cerveau. L'exercice a un effet profond sur plusieurs processus différents (flèches épaisses) affectant le cerveau. Beaucoup de ces processus interagissent également les uns avec les autres (flèches fines).

Figure 17 :

L'exercice de diverses intensités peut affecter différemment l'équilibre des cellules T.

Source 19 : Svensson M, Lexell J, Deierborg T. Effects of Physical Exercise on Neuroinflammation, Neuroplasticity, Neurodegeneration, and Behavior: What We Can Learn From Animal Models in Clinical Settings. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2015;29(6):577-589. doi:[10.1177/1545968314562108](https://doi.org/10.1177/1545968314562108)

## C. Des molécules et mécanismes inaliénables aux modifications induites par l'exercice physique

L'exercice physique permet de nombreuses modifications suites à l'interaction de nombreuses molécules. Quelles soient adrénérgiques (permet une meilleure gestion et un meilleur contrôle du système nerveux autonome), qu'ils s'agissent de cytokines, de facteurs neurotrophiques, ou de molécules faisant intervenir la microglie et les cellules immunitaires, la libération de ces médiateurs permet aux muscles et groupes musculaires stimulés par la pratique sportive d'exercer une action locale et à distance.

Les principales molécules mises en jeu sont partiellement connues mais la mise en avant de leurs effets et de la place qu'elles occupent et occuperont dans les futures stratégies thérapeutiques sont progressivement mises en évidence.

### 1. Facteur neurotrophique : BDNF

Le BDNF est une neurotrophine impliquée dans les aspects les plus importants de la neuroplasticité : de la neurogenèse à la survie neuronale, de la synaptogenèse à la cognition, ainsi que dans la régulation de l'homéostasie énergétique. Ce facteur neurotrophique est un facteur indispensable à la fonction cérébrale [18].

Une augmentation du BDNF dépendante de l'exercice a été rapportée. Cependant, une variabilité importante de la production de BDNF en réponse à l'exercice a été mise à jour lors de la comparaison de différents sujets. Le BDNF augmente après les interventions telles que les exercices aérobies qu'ils soient aigus ou chroniques. L'augmentation du BDNF semble être corrélée au volume d'exercice. L'augmentation du BDNF semble aussi être corrélée à une augmentation des besoins cataboliques et à une production plus élevée d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), par suite d'une augmentation de l'activité mitochondriale.

Ensuite, dans le cerveau, le BDNF stimule la biogenèse mitochondriale et agit comme une métabotrophine.

Connu pour son rôle antidépresseur, l'exercice induit, dans l'hippocampe du rat, une déméthylation de l'ADN du promoteur du BDNF et une stimulation de sa transcription, en partie par inhibition du répresseur transcriptionnel MeCP2 du fait de sa phosphorylation. En outre, plusieurs études démontrent clairement le rôle de l'activité physique dans la régulation des niveaux de BDNF circulant [18].

## 2. microARNs

L'expression de certains ARN suivant une pratique physique est remarquable. Certains de ces ARN et plus précisément microARNs étaient déjà connus pour les fonctions cérébrales en particulier la famille des miR-200. Cette famille est connue pour réguler la neurogénèse post-natale du cerveau antérieur, la différenciation, la prolifération des neurones et la plasticité au cours du développement neural et la neurogénèse olfactive. Dans certaines études menées chez la souris, l'exercice semble atténuer les effets de lésions cérébrales traumatiques sur la cognition mais semblent aussi atténuer les effets du vieillissement sur le système nerveux central en modulant l'expression dans l'hippocampe de miR-21 et miR-34a [18].

De nombreux miARN exprimés de manière différentielle ont été mis en évidence - lors de la comparaison du cerveau de rongeurs en exercice et non en exercice - dans une variété de zones cérébrales, y compris le cortex cérébral et l'hippocampe. Néanmoins, chaque miARN peut cibler une multiplicité d'ARNm, chaque ARNm peut être ciblé par de nombreux miARN différents, il n'est donc pas encore immédiatement évident de savoir comment les modifications induites par l'exercice dans la population de miARN s'intègrent dans la régulation générale des fonctions cérébrales par l'activité physique [18].

## 3. Espèces réactives de l'oxygène et azote

La contraction musculaire et plus globalement la respiration entraîne une augmentation transitoire des espèces réactives à l'oxygène et de l'azote (ROS et NOS, respectivement) qui, en interagissant avec les voies de détection d'états redox (telles que, entre autres, P-38/MAPK, NFκB et AMPK), induisent des réponses cyto-protectrices et antioxydantes. L'activation de ces voies, en plus de stimuler les réponses cellulaires protectrices, empêche probablement une nouvelle oxydation irréversible des cystéines sur des enzymes critiques et par des protéines régulatrices par glutathionylation [18].

## 4. Cytokines

Les myokines sont des facteurs sécrétés par le muscle et qui ont une activité cytokinique : molécules de signalisation immunomodulatrices qui sont plus particulièrement produites par les cellules immunitaires. Les cytokines se lient aux récepteurs de surfaces de différents types cellulaires et sont les messagers clés pour orchestrer la réponse immunitaire cellulaire. [19]

Les cytokines sont cruciales pour activer les cellules immunitaires en réponse aux stimuli inflammatoires et moduler leur migration via la production de chimiokines. Ces réponses peuvent être neurotoxiques ou neuroprotectrices, selon les signaux reçus et le contexte environnemental. Les effets que vont exercer les cytokines sont très complexes et dépendent à la fois du contexte mais aussi de leurs concentrations.

Dans de très nombreuses études, il a été rapporté que l'activité physique agit comme un antidépresseur,

a une activité anxiolytique, peut améliorer l'humeur, ainsi que l'estime de soi et la cognition. Ces bénéfices induits par l'activité physique sur le cerveau sont médiés entre autres par des cytokines. En effet, des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires ont été associés à des symptômes psychiatriques chez les animaux [19]. Un comportement de type dépressif peut être induit avec des niveaux précorticaux accrus de cytokines pro-inflammatoires TNF- $\alpha$  et IFN- $\gamma$  chez les rats en les soumettant à un stress chronique léger. Cela démontre qu'une régulation des niveaux de cytokines peut jouer un rôle non négligeable sur la santé mentale des individus. De nombreuses études ont démontré des effets significatifs de l'exercice sur les niveaux de cytokines à l'intérieur et à l'extérieur du Système Nerveux Central (SNC).

Certaines cytokines telles que l'IL-6, IL-8 et IL-15 peuvent être libérées par les muscles et sont capables d'agir sur le cerveau. Il est admis que certaines cytokines telles que l'IL-6, le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) l'interleukine -1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ), mais aussi l'IL-8 semble avoir à la fois des effets neurogènes et neurotoxiques.

L'IL-6 possède des propriétés neurodégénératives et neuroprotectrices. Il semble que ces différents effets dépendent des récepteurs engagés – de leurs localisations également - et de la voie de signalisation déclenchée (par exemple la voie anti-inflammatoire implique le récepteur membranaire de l'IL-6 (IL6R) exprimé sur la microglie et la voie pro-inflammatoire (que l'on appelle aussi voie de signalisation trans) qui médie la neurodégénérescence chez la souris, dépend d'une forme soluble d'IL-6R qui peut stimuler une réponse sur les cellules distales. Il est établi que l'exercice induit l'IL-6 dans le tissu musculaire et que sa concentration dans le sang peut augmenter jusqu'à 100 fois pendant l'exercice. L'IL-6 peut supprimer la fonction des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$  en augmentant l'antagoniste soluble du récepteur de l'interleukine-1 (IL-1RA) et le récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale (TNFR1). Il est plutôt suggéré que l'IL-6 musculaire ait des fonctions anti-inflammatoires au lieu de fonctions pro-inflammatoires [19]. En effet, les travaux de *Funk et al* ont montré que la neuroprotection dépend de l'induction d'IL-6 en réponse à l'exercice [19].

Une autre cytokine connue pour son rôle neuroprotecteur est l'IL-15. Ce rôle est suggéré par l'augmentation de la mort des motoneuronnes chez les souris KO dépourvues du récepteur IL-15 $\alpha$ . [18]. De plus, les cytokines telles que l'interleukine-4 (IL-4) et l'interleukine-10 (IL-10) sont considérées comme anti-inflammatoires [19].

L'exercice entraîne effectivement une augmentation des niveaux de TNF- $\alpha$  mais cette augmentation est graduelle et plus lente que l'augmentation de TNF- $\alpha$  en réponse à une atteinte ischémique. Cette lente augmentation du TNF- $\alpha$  pourrait empêcher une activation immunitaire ultérieure.

Il semblerait que l'état inflammatoire en périphérie corresponde quelque peu au niveau d'inflammation cérébral. Il pourrait y avoir des aspects de l'inflammation systémique qui pourraient être bénéfiques pour ralentir la progression de la neurodégénérescence [19]. En effet, un traitement anti-inflammatoire pourrait inhiber le recrutement des lymphocytes T CD4+ et des monocytes sanguins les empêchant de migrer fortement vers le cerveau réduisant ainsi la neuroinflammation destructrice qu'ils induisent.

Les cytokines ne sont pas les seules molécules impliquées dans les phénomènes mis en jeu par le sport. Ainsi, des métabolites peuvent être déterminants pour dans la neuroprotection chez l'adulte. Ainsi, le lactate métabolite du pyruvate (impliqué dans la chaîne respiratoire) est une molécule non négligeable.

## 5. Le lactate

Le lactate est produit en grande quantité lors d'exercices anaérobies ou lors d'un exercice physique prolongé. Ce lactate circule à l'intérieur des cellules et entre les cellules par l'intermédiaire de transporteurs monocarboxylates spécifiques (MCT). Le lactate, peut activer des réponses (via une signalisation par HCAR1) qui impliquent à la fois les sous-unités  $\alpha$  et  $\beta\gamma$  de HCAR1 et est synergique avec l'activité d'autres récepteurs tels que l'adénosine A1, GABAB et les récepteurs  $\alpha$ 2-adrénergiques. En conséquence, non seulement les neurones peuvent utiliser le lactate comme substrat mais en plus, l'activité neuronale pourrait être finement régulée par cette molécule. Ces résultats mettent en évidence le rôle important que le lactate peut jouer dans le dialogue muscle-cerveau dépendante de l'activité physique.

Fait intéressant, un article récent a rapporté que la stimulation électrique neuromusculaire (NMES) peut augmenter la concentration sérique de BDNF et de lactate encore plus que l'exercice volontaire, et pourrait donc représenter une solution pour les personnes qui ne peuvent pas s'engager dans un exercice de haute intensité ou qui sont même incapables d'effectuer un exercice physique.

## 6. Vésicules extracellulaires

Au cours des deux dernières décennies, un nouveau mode de communication entre cellules à distance a été mis à jour. Cette communication peut s'effectuer par la libération de véhicules électriques (principalement des exosomes, ou par de petites vésicules mais également par l'utilisation d'endosomes) qui contiennent de nombreuses protéines, d'acides nucléiques, de lipides et de métabolites. Comme elles sont liées à la membrane, ces vésicules extracellulaires peuvent également fusionner avec les membranes plasmiques d'autres cellules. Cette fusion avec la membrane plasmique permet de délivrer leur contenu et à terme permet d'induire des modifications à court, moyen ou à long termes en fonction des seconds messagers impliqués chez les cellules réceptrices. Les principaux protagonistes du trafic médié par les vésicules extracellulaires sont essentiellement des ARN, et plus spécifiquement des miARNs. [18]

De nombreux laboratoires ont rapporté que l'activité physique induit une modification significative de nombreux miARN. Parmi ces dernières espèces, certaines (par exemple, miR-21 et miR-132) détiennent un rôle dans des fonctions cérébrales dont la régulation de la plasticité synaptique, la formation de la mémoire et la survie neuronale.

Il est donc possible que l'une des voies par lesquelles l'activité physique et l'activité musculaire influencent le fonctionnement cérébral en délivrant dans le sang différentes espèces de molécules

régulatrices qui seront allées jusqu'à leurs destination finale (et vers le cerveau, en particulier) protégées [18].

A l'exclusion des phénomènes que le sportif peut ressentir, il existe lors de la pratique régulière d'une activité physique des bienfaits qui sont parfois directement tangibles. Ces bienfaits peuvent diminuer les effets de la douleur chez un patient mais ils peuvent également accroître un sentiment de bien-être chez les pratiquants.

## 7. Les opioïdes, les endocannabinoïdes, l'analgésie et les « Runner's High »

Le système opioïde endogène comprend différents peptides (endorphines, enképhalines et des dynorphines) qui dérivent de précurseurs. Ces peptides se lient aux récepteurs couplés aux protéines G. Trois récepteurs principaux ( $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$ ) médient les effets analgésiques de ces molécules. Plusieurs études ont démontré une augmentation des concentrations des opioïdes circulants dépendante de l'activité physique. Cette observation s'observe surtout pour, la  $\beta$ -endorphine (augmentation en relation avec l'intensité de l'exercice). Cette augmentation de la  $\beta$ -endorphine est corrélée aux effets analgésiques qui existe tant chez l'être humain que chez les rongeurs. De nombreuses études suggèrent cependant que les opioïdes ne sont pas les seules molécules impliquées dans l'analgésie induite par l'exercice. Par exemple, l'activation par l'exercice du système mésolimbique chez les rongeurs a également été liée à des effets analgésiques [18].

Le système endocannabinoïde (SEC) comprend deux récepteurs cannabinoïdes couplés aux protéines G (CB1 et CB2), largement exprimés dans tout le corps, et leurs ligands endogènes, dont les plus étudiés sont deux dérivés de l'acide arachidonique : la N-arachidonoyléthanolamine (AEA, également connu sous le nom d'anandamide) et 2-arachidonoylglycérol (2-AG). Le Système Endocannabinoïde comprend également les enzymes nécessaires à la synthèse et à la dégradation des ligands. En plus des récepteurs CB1 et CB2, le 2-AG et l'AEA peuvent se lier au récepteur vanilloïde (TRPV1) [18]. Une conséquence attendue de ces fonctions du Système Endocannabinoïde (SEC) est une production accrue d'endocannabinoïdes en réponse à l'exercice qui induit une utilisation plus élevée de l'énergie. Diverses études ont en effet montré une augmentation dépendante de l'activité physique des endocannabinoïdes circulants, même si les résultats diffèrent significativement d'une étude à l'autre. D'autre part, le 2-AG a été trouvé significativement élevé en réponse à des poussées d'activité courtes et intenses. Il est donc possible que différents endocannabinoïdes (ou différents mélanges de ceux-ci) soient sécrétés en réponse à différents types, intensités et durées d'exercice. De plus, les exercices "préférés" activent de manière significative le SEC, et cette réponse peut également contribuer aux effets sur l'humeur [18].

Dans l'ensemble, les niveaux d'endocannabinoïdes circulants sont inversement liés à l'anxiété et à la dépression et positivement liés à la concentration de BDNF et par conséquent aux effets bénéfiques sur l'humeur et à un sentiment de vigueur et de bien [18]. Depuis les années 1960, on savait que la course prolongée pouvait provoquer ce qu'on appelait le « high du coureur », une soudaine sensation d'euphorie et de bien-être, accompagnée d'analgésie :

pendant longtemps, la production d'endorphines dépendante de l'exercice a été considérée comme responsable au moins de la composante analgésique de l'euphorie du coureur. Plus récemment, comme mentionné, l'implication des opioïdes et des endocannabinoïdes dans cet aspect de la réponse à l'activité physique a été systématiquement rapportée [18], et, en outre, il a été constaté que les agonistes des cannabinoïdes peuvent améliorer la libération d'opioïdes endogènes dans le cerveau. On peut donc en déduire que les deux systèmes agissent en synergie dans les effets anti-nociceptifs de l'exercice. Il a également été rapporté qu'au niveau moléculaire, un médiateur de l'action des endocannabinoïdes en réponse à l'exercice est l'AMPK. Il a également été suggéré que l'amélioration de l'humeur pourrait être liée à l'augmentation dépendante de l'activité physique des niveaux de neurostéroïdes, et en particulier de la déhydroépiandrostérone (DHEA), une molécule ayant une variété d'effets sur différents récepteurs de neurotransmetteurs, tels que le récepteur GABA<sub>A</sub>, et les récepteurs NMDA ainsi que les récepteurs AMPA pour le glutamate. [18]

## D. Conclusion sur l'importance du sport dans la lutte contre la neurodégénérescence

Dès lors, il est établi que l'exercice physique habituel a une variété d'effets positifs sur le corps humain, de la régulation de la forme cardiorespiratoire et cardiovasculaire à l'amélioration de la glycémie, de la réponse insulinaire mais a aussi des effets tant sur la fonction cognitive que sur l'humeur du pratiquant. Autrement dit, le sport apparaît clairement comme une stratégie non pharmacologique qui peut retarder les effets du vieillissement physiologique et de la neurodégénérescence pathologique sur la santé du cerveau.

Cependant, bien que des prescriptions d'exercices (y compris la fréquence, l'intensité, le type et la durée) soient disponibles pour des personnes souffrant d'hypertension par exemple, on ne peut pas encore se référer à des prescriptions d'exercices spécifiques pour maximiser les effets positifs de l'exercice physique et de la pratique sportive sur la cognition. D'autres études sont donc nécessaires pour évaluer plus précisément comment l'intensité, le type d'exercice ou la durée de celui-ci influencent le fonctionnement du cerveau chez les personnes âgées. De plus, l'activité physique induit une variété d'effets cellulaires et moléculaires, tant en périphérie que dans le cerveau. Comme nous l'avons vu, chaque molécule ou groupe de molécules affectent différents aspects de la fonction cérébrale, mais leurs effets synergiques contribuent à la santé du cerveau dans son ensemble. Les effets engendrés dépendent également de la condition physique pré-exercice de chaque personne.

Nous sommes maintenant conscients que les thérapies pharmacologiques devraient être idéalement adaptées à chaque patient en raison des différences génétiques et épigénétiques affectant les réponses aux médicaments. Lorsqu'on parle d'activité physique, il est encore plus difficile d'adapter les prescriptions aux individus puisque la capacité à effectuer des exercices ainsi que les résultats de l'exercice dépendent probablement d'un ensemble plus large de gènes (et de leur cadre épigénétique). Ces considérations deviennent beaucoup plus strictes lorsque nous nous concentrons sur le système

nerveux - chaque cerveau est unique en raison de particularités génétiques et épigénétiques qui s'accumulent tout au long de notre vie, sous l'effet des apprentissages et des expériences qui sculptent notre esprit. À l'avenir, les modèles animaux seront certainement utiles pour étudier les corrélations entre des gènes spécifiques et les résultats de l'exercice. D'autre part, d'autres études sur l'Homme seront utiles, à condition que des interventions plus homogènes et des méthodes de mesure standardisées soient utilisées pour évaluer les modifications dépendantes de l'exercice sur des paramètres clés. Enfin, alors que l'espérance de vie augmente dans le monde, il est de la plus haute importance pour nous tous de conserver le plus longtemps possible une indépendance dans les activités de la vie quotidienne et un sentiment de bien-être. Étant donné que l'activité physique peut clairement contribuer à améliorer la forme physique ainsi que l'état mental, le promouvoir et encourager sa mise en place ne peut être que bénéfique.

Qu'elle soit intense, modéré, de courte durée ou ponctuelle, une pratique sportive inscrite dans une mode de vie sain est bénéfique à de nombreux points de vue. Même atteint de maladies neuro-dégénératives, les individus peuvent tirer de nombreux bénéfices à la pratique d'une activité physique.

## IV. Effets de l'activité physique sur les maladies neurodégénératives

Les pathologies neurodégénératives les plus répandues en France sont respectivement la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la Sclérose Latérale Amyotrophique et la maladie d'Huntington qui est une pathologie bien plus rare que celles citées précédemment. Parce que ces pathologies sont fréquentes, qu'elles concernent l'indépendance des patients et qu'elles impactent fortement la vie des patients les effets de l'activité physique sur le phénotype de ces pathologies seront présentés. Une présentation en détails des effets de l'activité physique sur la maladie d'Alzheimer sera faite.

La pratique d'une activité physique spécifique ou non, à des effets généraux sur les différentes pathologies qui sont illustrés par la Figure 18 ci-dessous.

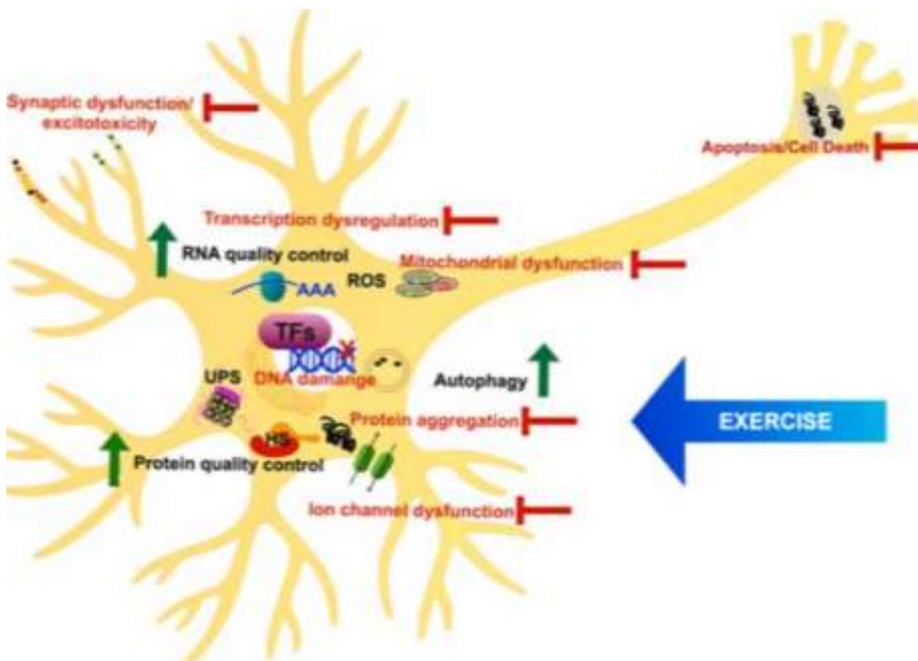


Figure 18: L'effet protecteur du sport sur la neurodégénérescence.

Source [22] : Alyson Sujkowski, Luke Hong, R.J. Wessells, Sokol V. Todi. Ageing Research Reviews, Volume 74, 2022, 101543, ISSN 1568-1637

## A. La maladie de Parkinson

- Des résultats encourageants

L'exercice stimule la synthèse de dopamine dans les cellules dopaminergiques restantes ce qui réduit à terme les symptômes liés à cette pathologie. De plus, il a été suggéré que l'exercice physique permet l'amélioration de la prise en charge des patients par cinq principes majeurs.

Ces 5 principes (communs aux individus sains) sont les suivants [7] :

- Amélioration de la plasticité synaptique
- Amélioration de l'adaptation structurelle
- Augmentation des niveaux de dopamine ce qui favorise l'apprentissage mais aussi le réapprentissage
- Ralentissement de la progression de la maladie
- Diminution du stress oxydant

Dans l'attente d'une guérison, les personnes atteintes de la maladie de Parkinson placent leurs espoirs dans l'arrivée de traitements modificateurs de la maladie. De nombreux efforts sont faits et portent sur la possibilité de ralentir la progression de la maladie de Parkinson et pour retarder l'apparition de la maladie chez les personnes en phase prodromique [8]. Des niveaux moyens à élevés d'activité physique régulière globale au fil du temps sont significativement associés à une détérioration plus lente de la stabilité posturale, une bradykinésie qui se développe moins facilement et une détérioration de la marche plus lente, les niveaux d'activité liés au travail étaient principalement associés à une détérioration plus lente de la vitesse de traitement. [8] À long terme, le maintien de hauts niveaux d'activité physique régulière et d'habitudes d'exercice était fortement associé à une meilleure évolution clinique de la maladie de Parkinson, chaque type d'activité physique ayant des effets différents. La maladie de Parkinson (MP), dans laquelle des agrégats anormaux d' $\alpha$ -synucléine prennent une place clé dans l'évolution de cette pathologie, est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer (abordée plus en détails plus loin dans cette thèse). L'exercice a longtemps été postulé comme une intervention prometteuse pour modifier l'évolution clinique à long terme des patients atteints de la maladie de Parkinson. Il est également constaté pour cette pathologie que l'exercice stimule la synthèse de dopamine dans les cellules dopaminergiques résistantes ce qui permet une réduction des symptômes [7]. Récemment, 2 essais cliniques rigoureusement randomisés ont confirmé que l'exercice aérobie peut améliorer la fonction motrice globale au moins pendant la période d'intervention, en particulier lorsque des exercices de haute intensité sont impliqués. Des études observationnelles récentes ont également suggéré que les habitudes d'exercices au départ de la pathologie étaient associées à une progression plus lente de la maladie sur plusieurs années. En effet, des individus bénéficiant d'une condition physique de base plus développée, bénéficiaient d'un

déclin moteur et cognitif plus lent vis-à-vis de personnes ne pratiquant pas une activité physique régulière ou ayant une faible condition physique initiale [20].

Bien qu'aucune conclusion définitive ne puisse être tirée, il semblerait que des niveaux moyens d'activité physique régulière globale soient associés à une progression plus lente du sous-score PIGD (Instabilité Posturale et Troubles de la Marche) et du score MSE-ADL. [20]. Des niveaux plus élevés d'activité physique régulière, uniquement lorsqu'ils sont maintenus, sont fortement associés à une détérioration plus lente de plusieurs paramètres cliniques chez les patients atteints de la maladie de Parkinson à condition qu'ils soient maintenus. De plus, des habitudes de vie comprenant des séances d'exercices répétés et intenses sont associées à une meilleure évolution clinique de la maladie de Parkinson sur quelques années [20].

Cependant, ces études observationnelles n'ont peut-être pas été bien ajustées pour prendre en compte tous les facteurs de confusion possible. Cela peut être en partie à cause du manque d'évaluations complètes des symptômes cliniques que présente le patient. Par conséquent, les résultats de certaines études peuvent simplement refléter des différences d'expression de la maladie [20].

Les chercheurs ajustent souvent les protocoles d'exercice en fonction du stade de la maladie des participants afin d'augmenter l'observance du patient et la probabilité de résultats positifs. Néanmoins, l'incapacité progressive limite souvent la capacité du patient à terminer un programme d'exercices. L'intensité de l'exercice est également un paramètre qui intervient et à prendre en compte dans la maladie de Parkinson. Ainsi, par la confrontation de différentes études [22], il a été mis en évidence des améliorations dose-dépendantes de la mobilité. Le groupe à haute intensité s'est amélioré dans tous les paramètres de performance motrice (vitesse de marche, longueur de la foulée et du pas, excursion articulaire, vitesse de marche, amplitude des mouvements et la position assise-debout). Le groupe à haute intensité était le seul groupe à montrer une excitabilité corticomotrice réduite. L'excitabilité corticomotrice est généralement plus élevée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et l'inhibition corticomotrice est associée à une amélioration des mouvements (*Fisher et al., 2008, Mak, 2013*). Dans la cohorte d'exercices de faible intensité, des améliorations modestes de la mobilité ont été rapportées suggérant que faire un exercice limité pourra être bénéfique aux patients.

Selon les sports pratiqués par les patients, les bénéfices seront différents ainsi, lors d'exercice aérobie (tel que la course ou la marche sur tapis) une réduction du nombre de chute et une amélioration du sens de l'équilibre ainsi qu'une amélioration de la condition cardiorespiratoire ont été observées. Lorsque des patients atteints de la maladie de Parkinson, ont été dirigés vers la marche nordique (formation de 6 semaines), il a été également observé une amélioration de la vitesse de marche, et une amélioration de la qualité de vie tant pour eux-mêmes que pour leur famille [7]. Un entraînement en résistance ou en force est également intéressant à mettre en place chez des patients atteints de la maladie de Parkinson car ils sont exposés à des déficits de force musculaire importants. Il s'avère que la rééducation, y compris l'entraînement en résistance améliore de manière significative la force musculaire, la mobilité, la qualité de vie et augmente la masse corporelle maigre chez ces patients.

Enfin des activités telles que la Choréothérapie (art-thérapie qui sont des mouvements expressifs comme la danse) ou encore le Tai-Chi adaptées à la personne (compréhension et exécution du mouvements) permettent de développer et d'améliorer l'équilibre et la mobilité. Ces améliorations ne sont pas que physiques, elles sont également cognitives (amélioration de la planification motrice, de la mémoire, de lutte contre le stress et contribution au bien être). Il a été constaté que l'amélioration des paramètres physiques par le Tai Chi a le potentiel de ralentir la progression de la maladie de Parkinson et de retarder l'administration de lévodopa (L-Dopa) [7].

- Le rôle de certaines molécules

L'étude du rôle du système immunitaire dans le développement des maladies neuro-dégénératives test en pleine expansion, conduisant à l'exploration de la voie neuro-immunitaire. Parmi les médiateurs étudiés, il apparaît que la voie de la kynurénine et sa dérégulation pourraient constituer un dénominateur commun à la maladie de Parkinson et à la maladie d'Alzheimer. De plus, l'exercice physique semble moduler la voie de la kynurénine, un agoniste neurotoxique de Glu. Suite de l'exercice physique le muscle squelettique transforme la neurotoxine kynurénine capable de traverser la BHE (Barrière Hémato Encéphalique) en acide kynurénique qui, lui, traverse avec beaucoup plus de difficultés la BHE ce qui pourrait conduire à un effet bénéfique dans certaines pathologies. Effectivement, il est constaté qu'un déficit en kynurénine dans le SNC (Système Nerveux Central) pourrait réduire la mort neuronale et l'inflammation dans la maladie de parkinson et d'Alzheimer. Plusieurs études ont démontré que l'exercice réduit l'activation microgliale (constat réalisé chez la souris) et minimise l'activation des astrocytes et de la microglie dans les modèles murins de MA (Maladie d'Alzheimer). [39] Il est vraisemblable que l'exercice régulier et modéré maintienne l'activation de la glie dans une fourchette saine ce qui peut contribuer à réduire l'incidence des maladies cérébrales chez les personnes qui font de l'exercice souvent [39].

Outre la Kynurénine, d'autres molécules apparaissent importantes. En effet, dans certains modèles animaux de maladie de Parkinson, l'exercice induit des effets neuroprotecteurs par l'expression de certains facteurs neurotrophiques cérébraux, notamment le BDNF (il a été démontré qu'une pratique physique régulière réduit la méthylation CpG du promoteur IV du gène BDNF favorisant ainsi l'expression du BDNF) et le facteur neurotrophique dérivé de la glie (GDNF) [17]. Ces observations suggèrent que les effets positifs de l'activité physique dépendent en partie de la régulation épigénétique des gènes codant pour les neurotrophines [17]. Une étude distincte a révélé que l'entraînement par intervalles d'intensité modérée augmentait le BDNF, réduisait la molécule d'adhérence des cellules vasculaires sériques (VCAM), et réduisait les taux de TNF- $\alpha$  présent dans le sérum chez des patients atteints de la maladie de Parkinson ( Zoladz et al., 2014). Fait étonnant, d'autres effets de l'exercice physique comprennent une prolifération cellulaire accrue et une migration des progéniteurs neuronaux et un renversement de la détérioration liée à l'âge de la vascularisation de la substantia nigra qui semble médiée par l'expression du VEGF.

A ces sécrétions, est corrélée une normalisation du niveau des biomarqueurs circulants de la maladie de Parkinson [39]. Ce constat s'accompagne d'une stimulation de la synthèse de dopamine et de facteurs trophiques qui favorisent la neuroplasticité inhibant ainsi l'apoptose et l'inflammation, retardant ainsi la progression des symptômes de la maladie de Parkinson. [39] De plus, la course en roue libre, pourrait améliorer la phospho/ acétylation de l'histone H3 et induirait l'activité de c-Fos (Facteur de transcription qui initie le passage d'une phase G0 à G1) dans les neurones granulaires [17, 18]. Dans des modèles de souris Parkinson, il a été mis en évidence qu'après un exercice d'entraînement sur tapis, une voie de signalisation dépendante d'un élément de réponse antioxydant (Nrf2-ARE) était activée, ce qui protégerait contre le développement de la maladie [18]. Ces effets cellulaires s'accompagnaient d'une diminution de l'expression de la protéine pro-apoptotique Bax et d'une expression accrue de la protéine anti-apoptotique Bcl-2. [17]

Selon les différentes études évoquées, nous pouvons conclure que l'Activité Physique peut apporter des avantages cliniques spécifiques à la Maladie de Parkinson, si elle est répétée de manière habituelle dans le temps.

Une piste prometteuse et commune à celle de la neurodégénérescences physiologique est celle prenant en compte le stress oxydant. L'exercice a, une action neuroprotectrice en atténuant le stress oxydant, un paramètre qui occupe une place importante dans la genèse de cette maladie de Parkinson. Cette atténuation du stress oxydant se fait notamment par une activation d'enzymes anti-oxydantes (Superoxyde Dismutase, Glutathion Peroxydase et la Catalase) dans le Système Nerveux Central. Il a été démontré que des souris entraînées, subissent moins de dommages oxydatifs striataux et de dysfonctionnements mitochondriaux que des souris non entraînées. Un contrôle approprié de ces enzymes anti-oxydantes est crucial pour prévenir les lésions neurales induites par les espèces réactives de l'oxygène dans la substantia nigra pars compacta, où les neurones dopaminergiques sont très sensibles aux dysfonctionnements et aux dommages causés par ces radicaux libres [22]. Deux autres études (*Al-Jarrah et al., 2007, Pothakos et al., 2009*) qui mis en évidence que l'exercice supprimait les défauts de la marche, les troubles de l'équilibre et permettaient des adaptations cardiorespiratoires.

Les souris atteintes de la maladie de Parkinson, ont eu une augmentation légère (non significative) de la tyrosine hydroxylase, l'enzyme limitant la vitesse de synthèse de la dopamine (*Al-Jarrah et al, 2007, Nagatsu, 1995*). Bien que les différences de fond génétique, taille des échantillons contribuent probablement à la variabilité des résultats, il est très intéressant de constater que l'exercice d'endurance pourrait restaurer la fonction même en l'absence d'une restauration nigrostriée significative, suggérant l'implication d'autres mécanismes [22].

La course sur tapis roulant a amélioré la coordination et l'équilibre moteur en limitant la perte de cellules de Purkinje dans le cervelet du rat. De plus, la diminution des astrocytes réactifs GFAP-positifs induits par la maladie de Parkinson et de la microglie positive Iba-1 a été mise en avant montrant que l'activité physique peut aider à supprimer l'activation de l'astroglie et de la microglie.

Les manifestations physiques de la maladie de Parkinson résultent de l'agrégation de la protéine  $\alpha$ -synucléique qui forme des corps de Lewy insolubles et de la perte sélective des neurones dopaminergiques. Ces changements ont essentiellement lieu dans la région substantia nigra pars compacta du cerveau qui est responsable de la coordination des mouvements fins. Ces agrégats d' $\alpha$ -synucléine et les neurones nécrotiques activent la microglie qui sécrète alors des cytokines, des chimiokines et des ERO dans le but de dégrader ces fragments pathologiques. [39] Or, ces formations ne peuvent pas être détruit par la microglie ce qui signifie que le cerveau des patients atteints de la maladie de Parkinson est dans un état chronique de gliose réactive ce qui provoque des dommages neuronaux plus important [39]. Le cerveau des patients atteint de cette pathologie ont montré une activation significative de la microglie et des astrocytes. On retrouve des niveaux accrus d'IL-1 $\beta$ , d'IL-2, d'IL-4, d'IL-6, de TNF- $\alpha$  et de récepteur TNF1 ainsi qu'une activation accrue de NF $\kappa$ B. TNF- $\alpha$  tient un rôle critique dans la pathologie de la maladie de Parkinson car le TNF- $\alpha$  déclenche l'initiation de l'apoptose neuronale extrinsèque l'un des facteurs qui joue un rôle très important dans la pathologie de Parkinson. Les mutations génétiques entraînent une neuroprotection déficitaire ou un gain de fonction toxique. Ces mutations sont des facteurs supplémentaires contribuant à l'apparition et à la progression de la maladie de Parkinson. Dans une étude de (*Zhou et al., 2017*), il a été montré que l'exercice peut modifier les niveaux de l' $\alpha$ -synucléine cérébrale, améliorant ainsi les phénotypes de la maladie. Dans ces études l'avantage est donné aux exercices d'endurance, mais il convient de mentionner que les patients atteints de cette pathologie qui font de l'exercice améliorent les résultats physiologiques, fonctionnels, cliniques et moléculaires par rapport aux patients inactifs.

Bien évidemment ces observations sont soumises à des variabilités individuelles, d'interventions, de pénétrance de la maladie, d'environnement et des conditions d'études. Différentes méta-analyses d'exercices sur tapis roulant chez des patients parkinsoniens présentant une incapacité légère à modérée décrivent généralement le maintien ou l'amélioration de l'échelle d'évaluation de la maladie de Parkinson (amélioration des résultats de mobilité comme la vitesse de marche, la foulée et la longueur des pas) (*Flach et al., Robinson et al., 2019*).

Il n'existe actuellement aucun remède contre la maladie de Parkinson, la principale voie de traitement reste celle des traitements dopaminergiques. Ainsi, l'activité physique et l'exercice sont des interventions prometteuses et complémentaires avec des avantages à court et à long terme pour les patients atteints de maladie de Parkinson. Les modèles animaux ont fourni des indications sur les mécanismes sous-jacents aux améliorations fonctionnelles et moléculaires. Ainsi, la pratique du sport peut atténuer les phénotypes moteurs et non moteurs chez les patients atteints de la maladie de parkinson en améliorant, entre autres, la plasticité corticomotrice et en restaurant l'activité dopaminergique, mais d'autres études sont nécessaires pour approfondir les voies moléculaires et cascades impliquées. Outre les mécanismes précédemment mentionnés (changements dans les facteurs neuroprotecteurs tels que le BDNF, engagement de facteurs chargés de lutter contre le stress oxydant) une des voies découverte pourrait impliquer les protéines chaperonnes moléculaires qui peuvent aider à maintenir le repliement des protéines. [22]

Un résumé des effets associés à d'une pratique sportive sur la maladie de Parkinson est présenté dans la Figure 19 ci-dessous.

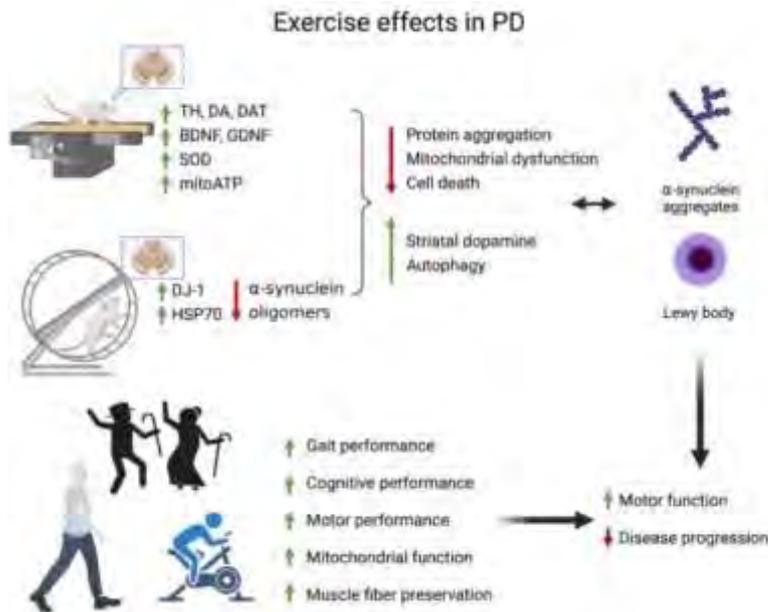


Figure 19 : Résumé des effets de l'exercice sur la Maladie de Parkinson.

Abréviations : enzyme 1 de clivage de la protéine précurseur amyloïde du site BACE- $\beta$  , facteur neurotrophique dérivé du cerveau BDNF, IL-10-interleukine 10, facteur 2 lié au facteur nucléaire érythroïde 2 Nrf2, facteur alpha de nécrose tumorale TNF $\alpha$ .

Source: Alyson Sujkowski, Luke Hong, R.J. Wessells, Sokol V. Todi, role protecteur de l'exercice contre la neurodégénérescence, Ageing Research Reviews, Volume 74, 2022, 101543, ISSN 1568-1637

Il a été mis en évidence que les effets de l'exercice sur la maladie de Parkinson agissent sur de nombreux points, avec, au niveau moléculaire, une réduction de l'agrégation de l' $\alpha$ -synucléique, un meilleur fonctionnement mitochondrial et une augmentation des concentrations du BDNF, du GDNF et par les SOD. Ceci permet de réduire les dysfonctions cellulaires (autophagie dysfonctionnelle), amélioration de la synaptogenèse et du système dopaminergique. En soit, la pratique d'une activité physique chez ces patients permet un gain de fonction pour les fonctions motrices et cognitives. Ces bénéfices permettent de lutter contre la progression de la maladie, faisant de l'exercice une cible thérapeutique attrayante pour la maladie de Parkinson [22].

L'exercice physique exerce de nombreux effets bénéfiques sur la santé de patients atteints de la pathologie de Parkinson cela encourage à promouvoir l'activité physique chez ces individus. Bien que la maladie de Parkinson concerne de nombreuses personnes (deuxième pathologie neurodégénérative en France), il est important de déterminer si l'exercice a également un impact bénéfique sur d'autres pathologies neurodégénératives. Ainsi, les effets de l'activité physique chez des patients atteints de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) peuvent être évalués car cette pathologie est la troisième maladie neurodégénérative la plus répandue en France.

## B. La Sclérose Latérale amyotrophique

- Des résultats mitigés mais encourageants

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) connue aussi sous le nom de maladie de Charcot est une maladie neurodégénérative grave qui se traduit par une paralysie progressive des muscles impliqués dans la motricité volontaire [21].

Cette paralysie progressive est due à une dégénérescence des motoneurones et des neurones situés au niveau spinal ou bulbaire du système nerveux entraînant à terme une paralysie et la mort dans les 2 à 4 ans suivant l'apparition de la maladie [22]. Malheureusement, il n'existe actuellement aucun traitement efficace pour lutter contre cette pathologie. Les mécanismes impliqués dans la mort des neurones moteurs au cours de la progression de la SLA comprennent des défauts de transport axonal, des agrégations de neurofilaments et des processus d'excitotoxicité.

D'autres facteurs contribuent à la pathogenèse de la SLA (Sclérose Latérale Amyotrophique) ainsi, comme pour les pathologies vues précédemment, on retrouve le mauvais repliement de protéines, l'agrégation de certaines protéines, le stress oxydant, le dysfonctionnement mitochondrial, l'inflammation et l'expression de certains micro-ARN. Cette pathologie incrimine différents facteurs initiaux ce qui la rend difficile à soigner. [Figure 19Bis]

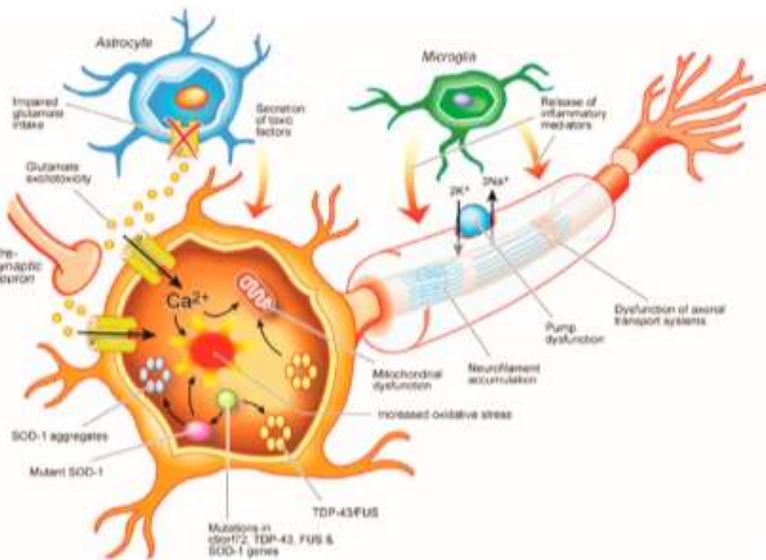


Figure 19 Bis :

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) semble être médiée par une interaction complexe entre les voies moléculaires et génétiques. L'absorption réduite de glutamate à partir de la fente synaptique, entraînant une excitotoxicité du glutamate, est médiée par un dysfonctionnement du transporteur d'acides aminés excitateurs astrocytaires 2 (EAAT2). L'excitotoxicité induite par le glutamate qui en résulte induit une neurodégénérescence par l'activation de Ca<sup>2+</sup>-voies enzymatiques dépendantes. Des mutations dans les gènes c9orf72, TDP-43 et fusionnés dans le sarcome (FUS) entraînent un métabolisme dérégulé de l'ARN conduisant à des anomalies de traduction et à la formation d'agrégats neuronaux intracellulaires. Les mutations du gène superoxyde dismutase-1 (SOD-1) augmentent le stress oxydatif, induisent un dysfonctionnement mitochondrial, conduisent à des agrégats intracellulaires et à un transport axonal défectueux. Séparément, l'activation de la microglie entraîne la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et une neurotoxicité.

Source : Van den Bos MAJ, Geevasinga N, Higashihara M, Menon P, Vucic S. Pathophysiology and Diagnosis of ALS: Insights from Advances in Neurophysiological Techniques. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 10;20(11):2818. doi: 10.3390/ijms20112818. PMID: 31185581; PMCID: PMC6600525

Toutefois, l'exercice sportif et plus particulièrement celui d'endurance met à mal de nombreux mécanismes qui contribuent à la progression de cette maladie ce qui en fait une option thérapeutique intéressante [22]. Néanmoins la mise en œuvre d'exercices d'endurance chez les patients SLA est complexe en raison de la nature rapide de la progression de la maladie. Par conséquent, les études chez l'Homme et sur des modèles animaux ont donné des résultats mitigés.

Cette pathologie est une maladie très invalidante pour le patient. Le patient aura du mal à effectuer des activités selon l'avancée de la maladie. Dans des stades avancés de la maladie, le « principe d'économie » des capacités motrices restantes conduit à déconseiller aux patients les efforts importants, source de fatigue, mais en conservant une activité physique régulière dans les limites du handicap moteur et du respect du seuil de fatigabilité. [12] Pour répondre à cet objectif, la kinésithérapie a pour but d'entretenir les fonctions motrices, de lutter contre la spasticité et de prévenir les rétractions tendineuses et les douleurs. La pratique sportive doit être douce et doit consister à une mobilisation passive ou active aidée à raison de deux à trois séances par semaine.

Dans de nombreuses études, aussi étonnant que cela puisse paraître, il apparaît que l'exercice de haute intensité réduise la survie et les performances motrices. Néanmoins, dans les groupes d'individus pratiquant une activité physique la survie est améliorée comparée à celle des groupes sédentaires ou hyperactifs [22 – 23– 24].

Dans les modèles murins, le groupe d'intensité modérée avait (au terme de l'étude) un nombre plus élevé de neurones moteurs dans la corne ventrale de la moelle épinière lombaire en regard des autres groupes d'études. Bien que l'exercice de haute intensité ait augmenté la densité des motoneurones, les performances motrices n'ont été améliorées à aucun âge. Ceci indique que l'intensité de l'exercice affecte différemment les performances motrices et les motoneurones. [23]

Les mécanismes de neuroprotection entre l'exercice forcé et l'exercice volontaire se chevauchent et les deux peuvent bénéficier aux individus atteints de maladies neurodégénératives comme la SLA. Une méta-analyse de 2020 de 94 patients atteints de SLA (avec un large éventail de gravité) ont effectué des types d'exercices variables. À la suite de cette méta-analyse, la conclusion obtenue est qu'il existe des avantages modérés induits par l'exercice aérobie sur la fonction cardio-respiratoire mais également sur l'appareil locomoteur. Ces résultats ne sont marqués que si le traitement a été initié au début de la maladie [21]. Ainsi, les enquêtes susmentionnées et d'autres suggèrent que l'exercice léger à modéré peut être bénéfique pour les patients SLA, en particulier s'il est initié tôt dans la progression de la maladie. En effet, les résultats suggèrent que les programmes d'exercice modéré précisément adaptés aux individus sont particulièrement utiles pour améliorer les résultats fonctionnels et protéger contre les phénotypes neurodégénératifs apparaissant progressivement chez les patients atteints de SLA.

Ces effets positifs, et l'absence d'effets négatifs, soutiennent l'utilisation de l'exercice comme option thérapeutique bénéfique pour les personnes souffrant de SLA.

Malgré ces affirmations, il existe des études présentant des résultats contradictoires. Les conclusions de ces études suggèrent soit que l'activité intense est déconseillée pour préserver les capacités de

l'individu ou qu'un exercice intense est corrélé à une incidence plus élevée de sclérose latérale amyotrophique (p Pupillo et al., 2014 ; Valenti et al., 2005 ; Veldink et al., 2005). Cette dernière hypothèse est confortée par des travaux de 2021 qui montrent que les patients inactifs et ceux ayant des niveaux d'activités les plus élevés (25 MET-h/ semaine) ont les durées de survie les plus courtes, de 15.4 à 19.3 mois respectivement [25]. Ces résultats suggèrent qu'une activité à forte intensité est nocive tout comme une vie sédentaire alors qu'un exercice d'intensité modéré semble être le plus approprié dans la prévention et dans la lutte de l'apparition des symptômes pour cette pathologie. En effet, la meilleure survie médiane avec 29.8 mois a été observée à 10.5 MET-h/semaine après ajustement pour d'autres facteurs pronostiques. De plus, une forte association (non linéaire) entre le niveau d'activité physique (actuel et pré diagnostique) et la survie a été identifiée pour une activité physique modérée.

A l'inverse, de nombreuses études rapportent que l'exercice permettrait une restructuration dendritique, une synthèse protéique neuronale accrue, une amélioration du transport axonal, une communication synaptique neuromusculaire plus efficace et une diminution des altérations de l'expression « physiologique » des gènes neuronaux [26]. Ainsi, il semble que l'exercice puisse retarder la perte des jonctions neuromusculaires (dans la limite d'une activité modérée comme écrit ci-dessus) à risque et semble fournir une protection précoce aux motoneurons sélectivement vulnérables avant l'apparition de la SLA.

Dans la SLA, l'angiogenèse est perturbée. Le renforcement de la neuro-vascularisation est stimulée par l'exercice et est mis en évidence par une augmentation de l'angiogenèse couplée aux astrocytes. Cela pourrait peut-être aider à retarder l'astrogliose inflammatoire réactive, caractéristique de cette pathologie. [26].

Les quelques études disponibles ne vont pas toutes dans le même sens et soutiennent unanimement que d'autres études sont nécessaires en vue d'obtenir des connaissances plus approfondies sur le sujet [27]. Toutefois, il semble convenir qu'un exercice physique d'intensité modérée et adapté contribue à conserver voire améliorer la qualité de vie des patients.

- Molécules candidates

La pratique sportive modérée s'accompagnerait d'une réduction de la perte de motoneurons en raison de la modulation de différents facteurs trophiques, tels que le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1) et le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF). IGF-1 et BDNF sont des acteurs clés qui agissent dans de nombreuses fonctions neuronales différentes dans le système nerveux central (notamment la densité synaptique, la neurogenèse, la différenciation et la survie des neurones). Des études réalisées sur des souris transgéniques (G93A-SOD1) ont démontré qu'un entraînement modéré basé sur la course augmente leur taux de survie en retardant l'apparition de la maladie. Au contraire, les exercices d'endurance élevés semblent avoir des effets néfastes, voire aucun, chez ces animaux. De cette façon, il est probable que les sportifs professionnels aient un risque plus élevé de développer cette maladie (s'ils sont génétiquement porteurs). Ceci peut s'expliquer de la manière suivante : un terrain génétique favorable à l'apparition d'une pathologie peut être influencé de manière

négative ou bénéfique par l'environnement ainsi, l'exercice intense et prolongé peut induire une inflammation, un stress oxydant et une excitotoxicité du glutamate qui sont délétères pour les motoneurons et contribuent à l'expression du phénotype pathologique chez ces individus. Là encore, des mécanismes modifiant l'épigénétique cellulaire peuvent être mis en cause [27].

Des études supplémentaires sont nécessaires pour tirer des conclusions. Néanmoins, on observe des paramètres et facteurs communs à cette pathologie et à d'autres pathologies neuro-dégénératives.

Les principaux effets d'une pratique physique sur l'évolution de cette pathologie sont présentés résumé dans la Figure 20 ci-dessous.



Figure 22 : Résumé des effets de l'exercice sur la Sclérose Latérale Amyotrophique

Source : Alyson Sujkowski, Luke Hong, R.J. Wessells, Sokol V. Todi, L'effet protecteur de l'exercice contre la neurodégénérescence, Ageing Research Reviews, Volume 74, 2022, 101543, ISSN 1568-1637

Etant donné le faible nombre d'études sur ce sujet, un nombre moins important de facteurs a été impliqué, comparé aux autres pathologies. Néanmoins, dans ce contexte pathologique également, l'activité physique permet d'agir sur le métabolisme lipidique, sur l'autophagie, et le nombre de motoneurons. A terme, les modifications engendrées permettent d'améliorer la capacité cardio-respiratoire des patients et d'autres effets sur la capacité motrice de ces individus.

Bien que peu d'études soient disponibles sur ce sujet, il convient de maintenir des efforts de recherches suffisant sur les causes, conséquences et mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de cette maladie car, encourager la recherche permettra de dévoiler de nouveaux mécanismes moléculaires qui pourraient également être à l'œuvre dans d'autres pathologies.

Une autre maladie peu répandue en France est la maladie de Huntington, qui est une pathologie à l'issue fatale pour laquelle, aucun traitement curatif n'est disponible mais pour laquelle des efforts de recherche doivent être menés pour améliorer la prise en charge des patients.

## C. Maladie de Huntington

- Des résultats encourageants

La réalisation d'entraînements physiques semble avoir des effets positifs sur la maladie de Huntington [27]. La qualité de vie à l'issue de ces interventions s'est maintenue au cours du temps. Une étude de 2019 rapportait qu'il n'y avait pas eu d'évènements indésirables liés à l'exercice physique [27] de sorte que l'entraînement physique « semble être sûr et faisable » chez les patients atteints de la maladie de Huntington. Néanmoins, les connaissances actuelles reposent sur des études à courte et à petite échelle et ne peuvent pas être considérées comme « applicables » à tous les patients atteints de cette pathologie.

Plusieurs études ont examiné les effets de l'entraînement physique structuré chez des patients atteints de cette pathologie durant plus de 5 années.

Lors de la comparaison des patients présents au sein de ces études le score moteur UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale) a été utilisé. Les études, peu nombreuses, ne vont pas toutes dans la même direction ainsi, deux études ont rapporté des scores moteurs inférieurs après intervention et mise en place d'exercices physiques comparé à un groupe témoin atteint de la maladie de Huntington. Cependant, deux autres études ont rapporté des valeurs statistiquement non modifiées. Il a été observé qu'au fil des entraînements, la vitesse de marche auto-sélectionnée était améliorée mais pas les performances des tests de marche [27]. De même, il est observé après la mise en place d'un protocole d'entraînement physique (exercices deux fois par semaine de 10 à 30 minutes ciblant les principaux groupes musculaires) que les patients bénéficient d'un équilibre amélioré (nombres de chutes diminuées dans le groupe d'intervention en regard du groupe témoin) [27].

Cependant, dans la plupart des études incluses [27], l'entraînement physique avait un effet positif sur la fonction motrice. Une quantification positive sur le score moteur UHDRS est difficile en raison de la variabilité de la progression de ce score dans les groupes témoins.

Les données de certaines études fournissent des résultats incohérents concernant la progression naturelle du score moteur UHDRS lors de l'évolution de la maladie. D'une façon générale et avec les résultats actuels de l'entraînement physique sur la fonction motrice, la progression naturelle de la maladie pourrait être atténuée chez des patients atteints de la maladie de Huntington [27]. Il reste encore à déterminer si les interventions d'entraînement mettent en évidence une stabilisation des valeurs ou un ralentissement de la progression naturelle de la maladie. Il est bon d'ajouter à cela, que des améliorations significatives de certaines variables cognitives ont déjà été signalées par la mise en place d'une réadaptation multidisciplinaire chez les patients atteints de la maladie de Huntington. Dans une récente étude, des améliorations significatives étaient positivement corrélées au changement de volume de matière grise dans le cortex préfrontal dorsolatéral. Ce dernier résultat pourrait même indiquer une neuroplasticité préservée chez les patients atteints de la maladie de Huntington.

Ces études ont mis en évidence que les diminutions de la masse musculaire observables chez les patients atteints de la pathologie de Huntington, dépendaient d'une multitude de facteurs dont l'activité physique et la nutrition. En théorie, l'augmentation du renouvellement des muscles squelettiques en réponse à l'activité physique pourrait représenter un risque pour ces patients sujets à l'atrophie musculaire. L'augmentation de la masse musculaire squelettique en réponse à l'entraînement en résistance représenterait cependant une option prometteuse pour atténuer l'avancée de la pathologie. D'après certains résultats, l'entraînement physique ne semble pas accélérer l'atrophie des muscles squelettiques chez les patients atteints de la maladie de Huntington. Il semblerait même que l'entraînement en résistance puisse avoir le potentiel d'augmenter la masse corporelle chez les patients atteints de cette pathologie au stade précoce et intermédiaire de la maladie. [27]. Il convient pour chaque intervention d'entraînement, d'accompagner les patients pratiquant une activité physique de conseils nutritionnels afin qu'ils évitent une perte de masse musculaire et squelettique due à un apport énergétique et protéique insuffisant.

L'entraînement physique semble être une approche de traitement sûre et faisable chez les patients atteints de la maladie de Huntington. Ces études sur les interventions d'entraînement physique chez les patients atteints de la maladie de Huntington indiquent un effet bénéfique de l'entraînement sur la fonction cardiovasculaire et mitochondriale. Les effets de l'entraînement sur la cognition, la fonction motrice et la composition corporelle sont moins congruents mais les preuves globales semblent étayer l'argument que des effets positifs sont possibles à la suite de la mise en place d'une activité physique. Cependant, ces conclusions sont basées sur des études à petite échelle et ne peuvent pas être transférées à tous les patients atteints de la maladie de Huntington.

Des interventions de physiothérapie et d'exercice ont été intégrées au traitement il y a maintenant quelques années. Afin de maintenir l'indépendance du patient dans les activités de la vie quotidienne tout en atténuant les dommages de la fonction motrice. Il est établi qu'un mode de vie passif, peut entraîner une apparition précoce de la maladie de Huntington [18]. Comme dans de nombreuses pathologies, l'exercice physique semble avoir un effet positif sur l'organisme. Des études récentes se sont concentrées sur des modalités d'entraînement des exercices de résistance et d'endurance, qui sont les deux principales d'entraînement, et proposent que ces deux types d'activité puissent être utiles chez les patients atteints de cette pathologie. Selon de récentes études [17], la maladie de Huntington associée à une dose de sport 3 fois par semaine pendant 25 à 30 minutes par séance a entraîné une amélioration de la fonction cardiovasculaire, de la fonction mitochondriale du muscle squelettique et a maintenu une stabilisation de la fonction motrice.

En conclusion, il semblerait que l'exercice à long terme soit souvent conseillé comme nouveau traitement dans la maladie de Huntington. Tous ces résultats sont également accompagnés d'une augmentation significative du volume de matière grise et des améliorations significatives de l'apprentissage verbal et de la mémoire, après un entraînement long [17 - 18]. Malgré tout, les effets de l'exercice sur la progression de la maladie de Huntington, s'ils sont présents, ont tendance à être neutres ou modestes. En effet, les patients atteints de la maladie de Huntington, ayant fait de l'exercice n'ont

pas réussi à induire l'activation et la prolifération des cellules satellites après l'exercice, ce qui suggère qu'un remodelage tissulaire et un renouvellement des myofibrilles altérées peuvent contribuer aux phénotypes de fonte musculaire parfois observés chez les patients souffrant de la maladie de Huntington [22]. Bien que l'exercice physique ne joue pas un rôle majeur dans la progression de la maladie, celui-ci permet d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de la maladie de Huntington et semble être une option sûre et sans effets négatifs sur la progression de la maladie. Bien que de nombreuses études appuient l'utilisation de l'exercice comme intervention complémentaire pour maintenir la qualité de vie des patients atteints de cette pathologie, d'autres études sur des animaux génétiquement contrôlés et des études à long terme sur des patients sont nécessaires pour renforcer les conclusions fondées sur des données probantes concernant les avantages potentiels de l'exercice et pour découvrir les molécules et voies de signalisation spécifiquement impliquées, ce qui pourrait permettre une intervention pharmaceutique pour les personnes incapables de mener des régimes d'exercices physiques.

- Molécules candidates

La pratique d'une activité physique par ces patients est associée à des activités augmentées pour les complexes I, III, IV, V, Succinate cytochrome c réductase de la chaîne respiratoire présente au sein des mitochondries. Les mesures de la respiration mitochondriale dans un sous-groupe de patients ont révélé une amélioration significative de la capacité d'oxydation d'acides gras spécifiques, une amélioration de la capacité de phosphorylation oxydative et de la capacité du système de transport d'électrons [27]. À la suite d'un travail en endurance, le contenu mitochondrial a augmenté contrairement à la « qualité des mitochondries » qui elle, mettant en évidence que la biogenèse mitochondriale est physiologiquement possible chez les patients atteints de la maladie de Huntington à un stade précoce et intermédiaire.

Semblable à d'autres protéinopathies, le dysfonctionnement mitochondrial est un mécanisme qui peut contribuer à la maladie de Huntington. Dans les modèles de souris, la huntingtine (HTT) mutante interagit directement avec les mitochondries, modifiant leur bioénergétique. L'exercice d'endurance a des effets bien établis sur la dynamique mitochondriale dans plusieurs tissus (améliorant la respiration mitochondriale, la biogenèse, la fission-fusion et la mitophagie). L'exercice a également freiné la perte du nombre et de la fonction des mitochondries musculaires. Chez des souris modèles, qui développent des symptômes similaires à ceux retrouvés dans la maladie de Huntington juvénile, il a été observé une réduction du phénotype de la maladie sans empêcher l'agrégation de la protéine. De plus, dans ce modèle, les souris HTT mutantes ayant pratiqué un entraînement physique de 17 semaines, ont une quantité d'ADNmt plus élevée dans le cortex et striatum. Ces résultats suggèrent que l'exercice d'endurance normalise à la fois le contenu et la fonction des mitochondries chez les souris modèles dans divers tissus.

L'exercice d'endurance a également augmenté l'activité de l'aconitase (enzyme indispensable dans le cycle de Krebs et dans la production d'énergie) chez des souris CAG 140 HD (*Caldwell et al., 2020*,

*Kim et al., 2005, Martinez-Reyes et Chandel, 2020*). La restauration des niveaux de NO et de l'activité du complexe mitochondrial s'est accompagnée d'une amélioration des performances du rotarod (*Caldwell et al., 2020*). Ce test du Rotarod évalue certains paramètres tels que le temps de maintien, l'endurance, l'équilibre, la force de préhension et la coordination motrice des sujets participant à ce test. Une composante motivationnelle peut éventuellement être mesurée par ce test. Dans l'ensemble, ces études indiquent fortement que l'exercice peut améliorer ou au moins en partie les phénotypes de la pathologie de Huntington par la restauration du contenu mitochondrial et de l'activité du complexe de phosphorylation oxydative [27].

En plus de l'augmentation du contenu mitochondrial, il a également été observé une augmentation du rapport capillaire/ fibre pendant l'entraînement d'endurance. Les valeurs de base et l'augmentation du réseau capillaire étaient similaires à celles mesurées chez les participants témoins sains, ce qui indique que l'augmentation du nombre de capillaires sanguins et l'angiogenèse sont bien maintenues chez les patients atteints de la maladie de Huntington au stade précoce et intermédiaire [27].

Outre le rôle des mitochondries, de nombreuses études portent sur l'oxyde nitrique (NO) une molécule qui contribue à la pathologie en modifiant l'activité enzymatique mitochondriale (*Caldwell et al., 2020*). Une régulation précise du NO à la fois en tant que neurotransmetteur rétrograde et en tant que modificateur post-traductionnel dans le SNC est essentielle au bon fonctionnement du cerveau, à sa perfusion sanguine et à la réponse immunitaire, jouant un rôle à la fois dans la survie des neurones et la mort cellulaire prématurée (*Dzolic et al., 2015*). La production neuronale de NO, régulée à la baisse dans cette pathologie, peut exacerber les phénotypes négatifs, la perte de cellules par excitotoxicité, la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'activation des voies de mort cellulaire (*Deckel, 2001, Padovan-Neto et al., 2019*). Des études chez l'Homme et des modèles animaux ont montré que l'exercice d'endurance élève le NO dans les muscles et dans le SNC chez les sujets sains et ceux présentant une neurodégénérescence (*Caldwell et al., 2020, Qi et al., 2020, Virarkar et al., 2013*). Par conséquent, l'augmentation du NO pourrait restaurer les déficits de l'activité du complexe mitochondrial neuronal en inversant l'élévation aberrante de la bioénergétique mitochondriale au cours de la progression de la Maladie de Huntington (*Bernassola et al., 1999, Chen 2006, Kingwell, 2000*). [22]. Dans ce modèle murin CAG 140 KI de maladie de Huntington, 12 semaines d'exercice sur tapis roulant ont augmenté le NO et normalisé les niveaux de transglutaminase, une enzyme multifonctionnelle qui peut réticuler les protéines mitochondriales et qui est élevée dans les maladies neurodégénératives. Une activité transglutaminase anormalement élevée peut contribuer à une agrégation inappropriée des protéines, à une sensibilité aux espèces réactives de l'oxygène et à la mort cellulaire (*Kumar et al., 2012*).

Bien que la progression de la maladie soit déterminée essentiellement par la génétique, des travaux récents ont également établi que des facteurs environnementaux, comme le niveau d'activité et l'exercice, ont des effets modificateurs prononcés sur la maladie [22]. En effet, comme pour la maladie d'Alzheimer, il existe des preuves substantielles que l'exercice protège contre la neurodégénérescence induite par la maladie d'Huntington chez les patients précliniques. Différentes hypothèses sont avancées. Ainsi, l'exercice physique pourrait améliorer la neuroplasticité et la résistance au stress

oxydant, lutter contre les nombreux signaux mis en jeu par les voies anti-inflammatoires et permettrait de modifier les statuts épigénétiques de certaines cellules si l'entraînement est maintenu et prolongé sur une longue période. L'exercice induirait également des altérations dans le microbiome de l'individu ce qui pourrait mener à des changements chez les patients malades.

Des modèles animaux et humains fournissent des preuves que l'exercice d'endurance peut atténuer les symptômes de la Maladie de Huntington, mais comme pour d'autres troubles neurodégénératifs, les mécanismes ne sont pas bien compris et les résultats sont mitigés [22]. Il a été démontré que l'exercice peut retarder l'apparition de déficits moteurs chez des souris modèles. Des phénotypes retardés se sont produits malgré l'exercice chez ces mêmes souris modèles qui n'avaient aucun changement significatif dans les agrégats de protéines ou le rétrécissement du striatum ou du cortex cingulaire antérieur qui sont des caractéristiques pathologiques de la maladie de Huntington. Néanmoins cette étude n'a pas permis de déterminer si l'exercice était le seul responsable des avantages observés ou si l'enrichissement de l'environnement par la présence de la roue y contribuait également.

Il est possible que l'exercice physique et plus particulièrement, l'exercice en endurance améliore les phénotypes de la maladie d'Huntington chez la souris d'une manière non mutuellement exclusive en réduisant directement la mort cellulaire hyperactive : une mise en place de l'apoptose peut contribuer à la progression de la maladie de Huntington. C'est d'ailleurs dans ce processus que l'exercice physique se révèle être intéressant : 14 jours d'exercice sur tapis roulant ont augmenté l'expression de la protéine BCL2 anti-apoptotique dans l'hippocampe et diminue l'expression des indicateurs apoptotiques caspase-3 et BAX par rapport aux témoins atteints de la maladie de Huntington et non soumis à l'exercice. Ces changements moléculaires se sont accompagnés d'un meilleur apprentissage spatial sur le labyrinthe radial à 8 bras et d'une amélioration des performances du rotarod. Cette étude suggère que l'exercice, même sur une période relativement brève d'entraînement en endurance, réduit les déficits liés à la maladie de Huntington déclenchés par l'apoptose hippocampique, dont le dysfonctionnement contribue aux troubles de l'apprentissage et de la mémoire [22].

Le sport va avoir une action dans de nombreux domaines : morphologique, anatomique, métabolique, cellulaire et moléculaire. Les effets engendrés par le sport permettent de lutter à la fois contre la neurodégénérescence physiologique mais également contre les pathologies neurodégénératives.

On peut résumer les effets de l'activité sportive sur la maladie de Huntington par la Figure 23 ci-dessous. Une amélioration des performances motrices et cognitives est observée et est associée à une amélioration de la fonction mitochondriale, de la régulation de certaines enzymes et processus moléculaires tel que l'autophagie par exemple.

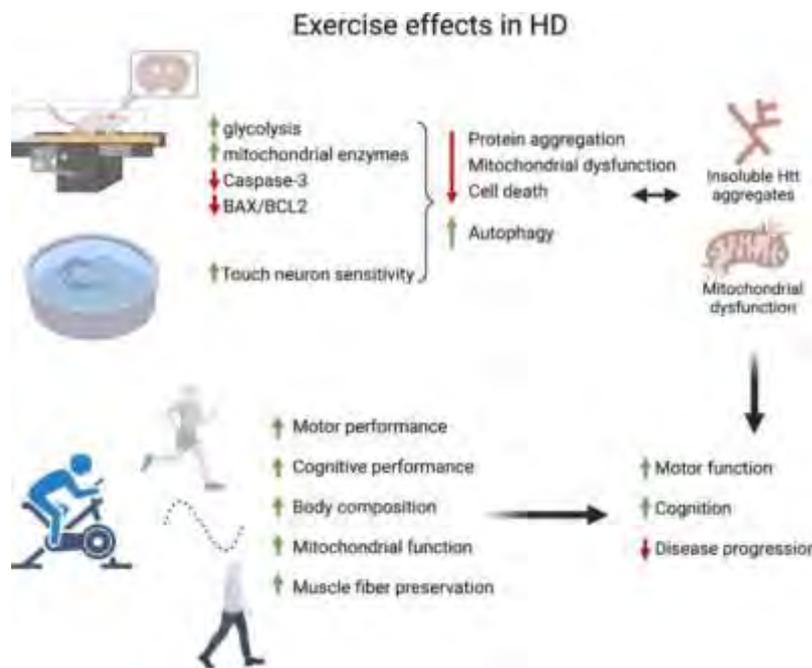


Figure 23 :

### Résumé des effets de l'exercice sur la Maladie de Huntington

Source : Alyson Sujkowski, Luke Hong, R.J. Wessells, Sokol V. Todi, L'effet protecteur de l'exercice physique contre la neurodégénérescence, Ageing Research Reviews, Volume 74, 2022, 101543, ISSN 1568-1637

De nombreuses études sur des modèles animaux ont été réalisées mais moins de travaux ont été rapportés chez l'Homme. Comme pour les autres maladies neurodégénératives précédentes, l'exercice est recommandé dans la maladie de Huntington, mais d'autres études sont encore nécessaires. Les avantages apportés par l'activité physique sont à priori en lien avec la santé cardiovasculaire, métabolique et psychologique (Mueller et al, 2019b).

Une pathologie qui a bénéficié de nombreuses études sur les bienfaits de l'activité physique est la maladie d'Alzheimer. Cette pathologie est la maladie neurodégénérative la plus répandue en France.

## V. Effets de l'exercice physique sur la maladie d'Alzheimer

### A. Des phénomènes complexes

La maladie d'Alzheimer n'échappe pas aux mécanismes pathologiques que l'on retrouve dans d'autres maladies neurodégénératives. Ainsi, le Système Nerveux Central subit un déclin fonctionnel (neuro-inflammation, dysfonctionnement de la protéostase, dysfonctionnement des systèmes mitochondriaux) conduisant à terme au développement de cette pathologie si le terrain génétique et épigénétique est « favorable ». La maladie d'Alzheimer, provoque à terme une démence. Cette démence récemment renommée en « trouble neuro cognitif majeur » a de graves effets sur la santé du patient et sur son entourage. Ainsi, une prise en charge dès les stades les plus précoces de la maladie permet de limiter et de retarder l'apparition de cette pathologie.

Les résultats expérimentaux suggèrent que l'exercice physique ralentit la progression du déclin cognitif associé à la maladie d'Alzheimer, en particulier lorsque l'intervention est faite en début de la maladie (*Cui et al., 2018*). Bien que les différents résultats observés soient contradictoires, il semblerait que des niveaux d'activités physique élevés soient associés à un déclin cognitif réduit et à une cognition globale plus élevée. En effet, l'exercice physique mis en place chez des patients présentant des stades pré-cliniques de la maladie semble capable de réduire la probabilité d'apparition et de progression de la maladie d'Alzheimer. L'exercice protège à la fois les fonctions musculaires et neurologiques par des mécanismes tels que l'augmentation de la biogenèse mitochondriale, une amélioration de l'efficacité mitochondriale, une diminution du stockage, une amélioration de la sensibilité à l'insuline mais également via une réduction de l'inflammation neurale. Ces voies sur lesquelles l'activité sportive peut avoir une action sont connues pour être dérégulées dans la maladie d'Alzheimer (*Valenzuela et al., 2020*). [22]

Si les patients atteints de la maladie d'Alzheimer font de l'exercice régulièrement, les symptômes cognitifs, fonctionnels et comportementaux de la maladie d'Alzheimer seront réduits. En effet, l'activité physique diminue le risque de développer la maladie d'Alzheimer et est associée à un meilleur pronostic de cette maladie. L'exercice régulier joue un rôle essentiel non seulement dans le maintien d'une fonction neurocognitive efficace mais également dans le maintien d'un métabolisme immunitaire du système nerveux central de qualité [30]. Les principaux effets du sport chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont illustrés dans la Figure 24 ci-dessous.

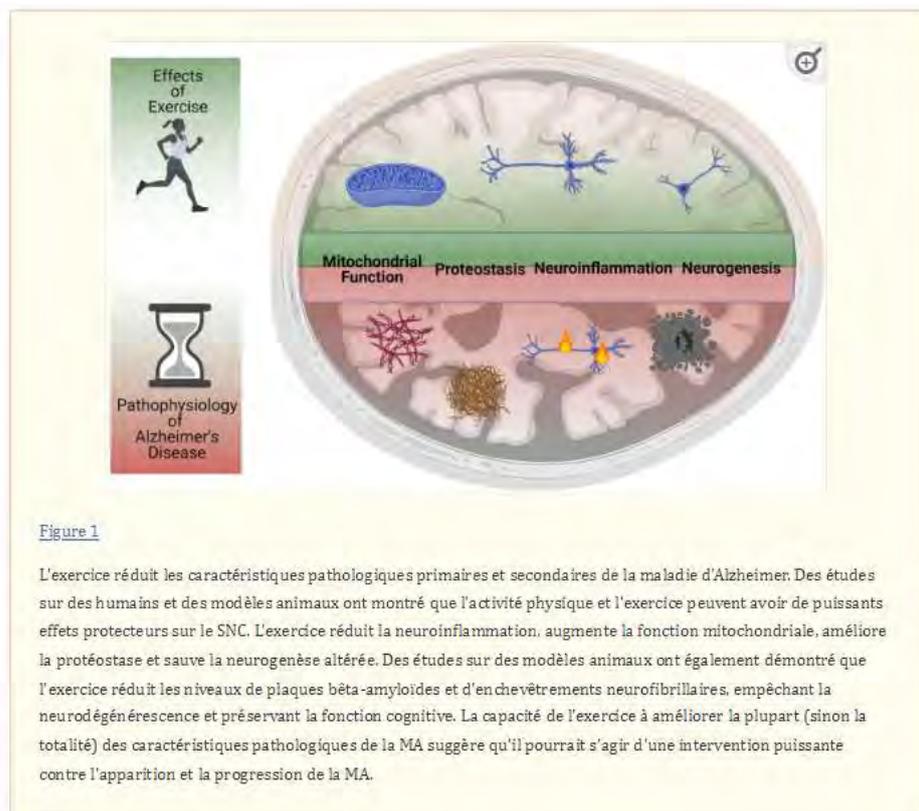


Figure 24 : Effets de l'exercice physique sur le SNC

Source [30] : Gupta R, Khan R, Cortes CJ. Forgot to Exercise? Exercise Derived Circulating Myokines in Alzheimer's Disease: A Perspective. *Front Neurol.* 2021 Jun 30;12:649452. doi: 0.3389/fneur.2021.649452. PMID: 34276532; PMCID: PMC8278015.

Les personnes ayant réalisé une activité physique constante au cours de leur vie ont réduit de moitié leur risque de développer la maladie d'Alzheimer, soulignant ainsi les puissants effets neuroprotecteurs de l'exercice. Des avantages similaires ont été rapportés chez des souris transgéniques souffrant de la maladie d'Alzheimer soulignant les puissants effets neuroprotecteurs de l'exercice. Des avantages semblables s'observent chez les souris transgéniques souffrant de cette pathologie. Cependant les mécanismes précis responsables de cette « protection » cérébrale dépendant de l'exercice sont encore largement inexplorés [30]. L'activité physique qu'elle résulte de tâches physiques professionnelles, d'activité ménagères, d'une pratique sportive, ou qu'elle provienne de toutes autres activités restent importantes pour l'organisme [30].

La plupart des bénéfices issus d'une activité physique sur le Système Nerveux Central semblent dépendre d'un entraînement d'endurance, suggérant ainsi que différentes réponses physiologiques et biochimiques sont spécifiques d'un type d'entraînement et d'une intensité particulière. Néanmoins et contrairement aux modèles animaux (*Brown et al., 2019*), les études chez l'Homme ne vont pas toutes dans le même sens [12]. Les modèles animaux peuvent être plus soigneusement contrôlés que les études cliniques qui ont tendance à présenter une plus grande hétérogénéité de patients. Néanmoins, les exercices d'endurance et l'activité physique sont généralement recommandés pour prévenir et traiter la maladie d'Alzheimer. Les points abordés présentent majoritairement les avantages dont bénéficient les patients à la suite d'un entraînement en endurance. Les effets généraux de l'activité physique sur l'organisme peuvent être résumé par la Figure 25 ci-dessous.

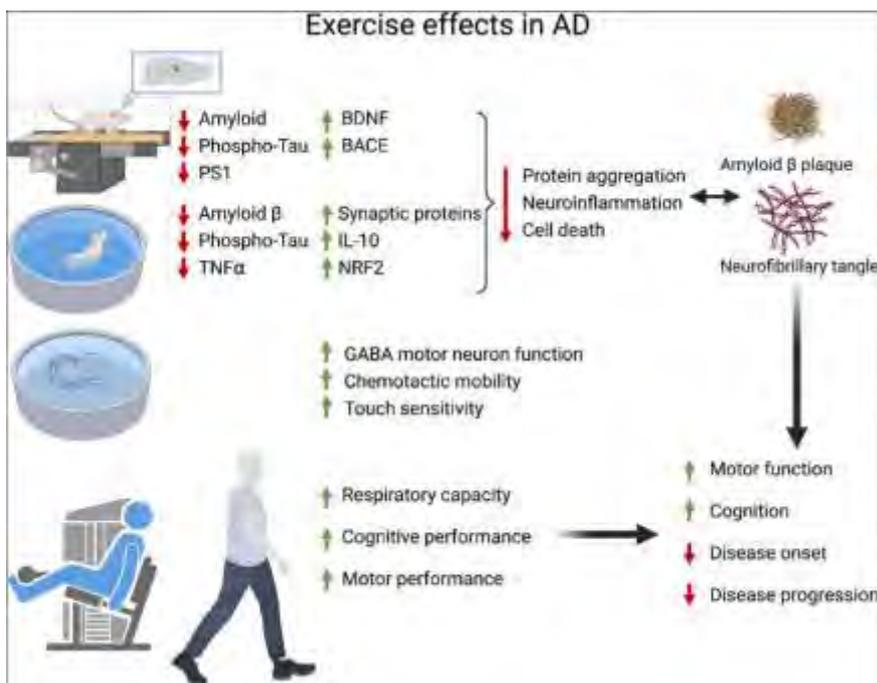


Figure 25 : Résumé des effets de l'exercice sur la Maladie d'Alzheimer  
 Abréviations : BDNF- facteur neurotrophique dérivé du cerveau, DA-dopamine, transporteur d'absorption de DAT-dopamine, DJ-1-protéine déglycase DJ-1, facteur neurotrophique dérivé du GDNF-gliol, Hsp70-Heat shock protein 70kD, TNFα-facteur de nécrose tumorale alpha, SOD-superoxyde dismutase.

Source : Alyson Sujkowski, Luke Hong, R.J. Wessells, Sokol V. Todi, L'effet protecteur de l'exercice physique contre la neurodégénérescence, Ageing Research Reviews, Volume 74, 2022, 101543, ISSN 1568-1637

## 1. Enchevêtrements neurofibrillaires

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative caractérisée par une perte neuronale et par un fort déclin cognitif. Les mécanismes d'apparition et de propagation proposés mettent en jeu une accumulation anormale de protéines, une réponse inflammatoire altérée, des dommages cholinergiques, la présence de radicaux libres en excès et une contribution génétique non négligeable [22].

Les plaques  $\beta$ -amyloïdes ( $\alpha\beta$ ) et la protéine  $\tau$  hyper-phosphorylée sont des caractéristiques histopathologiques majeures de la maladie d'Alzheimer. Des études sur des modèles animaux atteints de la maladie d'Alzheimer décrivent des réductions de ces agrégats  $\alpha\beta$  et  $\tau$  coïncidant parfaitement avec des phénotypes améliorés de la maladie. Des observations réalisées en 2019 (*Laranjeiro et al., 2019, Liu et al., 2011, Wu et al., 2018, Zhang et al., 2019*) témoignent d'une réduction du peptide  $\alpha\beta$  et du  $\tau$  hyperphosphorylé. La maladie d'Alzheimer a en commun avec la maladie de Parkinson, de Huntington et la SLA de présenter un stress oxydant très fort et une neuro-inflammation marquée. L'exercice régulier, en plus d'exercer les effets mentionnés précédemment soutient l'angiogenèse, la synthèse, le métabolisme des facteurs neurotrophiques (BDNF), la capacité des neurones et des tissus de soutenir à résister au stress oxydant, une diminution de la neuro-inflammation avec une diminution du TNF- $\alpha$  corrélée à une augmentation d'IL-10 et NRF2. Neurogenèse, mémoire et neuroplasticité semblent également être soutenues. La diminution des agrégats protéiques, l'amélioration des capacités cardio-vasculaires font que l'exercice a des effets protecteurs contre la maladie d'Alzheimer et autres troubles neurodégénératifs [12].

L'étude de souris doubles transgéniques APP/ PS1 (protéine précurseur amyloïde/ préséniline humaine 1), modèle murin de la maladie d'Alzheimer, démontre une amélioration de l'apprentissage et de la

mémoire dans la tâche du « labyrinthe aquatique » avec un maintien à long terme. Enfin, 5 mois d'entraînement sur tapis roulant chez des souris APP/ PS1 ont réduit à la fois le dépôt  $\alpha\beta$  dans l'hippocampe et la phosphorylation de  $\tau$  par rapport aux souris témoins transgéniques non entraînées. L'exercice a inhibé la phosphorylation de  $\tau$  via GSK3 $\alpha/\beta$  mais pas CDK5, fournissant un mécanisme potentiel par lequel l'exercice prévient la pathologie de la Maladie d'Alzheimer [12].

Dans une étude distincte, la course sur tapis roulant chez des souris de laboratoires (APP/PS1) a inhibé l'accumulation de peptides  $\alpha\beta$  en diminuant la dérégulation du métabolisme du cholestérol et en limitant également la formation de radeaux lipidiques, caractéristiques importantes de la voie amyloïdogénique et donc de la progression ultérieure de la maladie d'Alzheimer (Zhang et al., 2019). Si on prolonge l'exercice sur tapis roulant ont réduit la génération d' $\alpha\beta$  en régulant à la baisse les niveaux d'ADAM10, de BACE1 (une enzyme de clivage de la protéine précurseur amyloïde du site  $\beta$ 1) toutes deux nécessaires au traitement de la protéine précurseur de l'amyloïde nommée APP et d' $\alpha\beta$ . Chez des rats STZ (rats de laboratoire dont la maladie d'Alzheimer sporadique est induite par la Streptozotocine), entraînés par la natation avant l'apparition des premiers symptômes, le dysfonctionnement cognitif a été réduit et l'expression de Nrf2 a été induite favorisant l'expression de systèmes antioxydants. Ainsi, les rats STZ prétraités et exercés ont également montré des réductions du peptide  $\alpha\beta$  endogène et de la protéine  $\tau$  hyperphosphorylée, accompagnée d'une diminution de la perte de cellules neuronales hippocampiques par rapport aux rats non exercés.

Les modèles animaux ont toujours joué un rôle déterminant pour élucider les questions liées aux voies moléculaires neuroprotectrices activées par l'exercice en identifiant la neurogenèse, la protection contre l'inflammation et l'agrégation des protéines en tant que voies critiques régulées par l'exercice et capables d'atténuer les phénotypes neurodégénératifs.

Outre ces résultats chez les souris, des études cliniques ont montré des diminutions de la neuro-inflammation et une cognition préservée chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer faisant de l'exercice [12]. Après 26 semaines, les participants ayant effectué des exercices aérobiques ont accru leur indépendance fonctionnelle et diminué leurs scores d'invalidité par rapport aux participants ayant réalisé des étirements et une tonification (Vidoni et al., 2019) [22]. Dans une autre étude, (Ventelli et al., 2011) la capacité à effectuer des activités de la vie quotidienne a augmenté chez les patients du groupe de marche tandis qu'elle avait diminué chez les participants du groupe témoin tandis que les résultats obtenus lors du test MMSE (score du Mini Examen de l'Etat Mental) sont restés stables. Ces résultats indiquent donc qu'un simple exercice de marche modéré prévient le déclin des performances cognitives et fonctionnelles lié à la maladie d'Alzheimer et ce, même pour un stade avancé de la maladie d'Alzheimer. Après un suivi de 4 mois, des patients atteints de la maladie d'Alzheimer atteints de démence légère, ont été séparés en deux groupes et comparés. Le premier groupe rassemblait des patients qui faisaient 30 minutes de marche sur tapis roulant 2 fois par semaine à 60% de leur fréquence cardiaque à un groupe témoin qui, lui, ne faisait pas de marche. La comparaison s'est faite selon l'examen cognitif de Cambridge. Ainsi, après 16 semaines, les participants du groupe d'exercice ont obtenu de meilleurs scores à l'évaluation de l'examen cognitif de Cambridge tandis que les scores des participants du groupe témoin ont diminué. Les participants au groupe

d'exercice ont également maintenu leurs scores de fluidité verbale et de fonction exécutive tandis que les scores des participants témoins ont également diminué. Dès lors, la marche semble être une intervention prometteuse pour atténuer à la fois la détérioration cognitive et fonctionnelle chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer [12].

Ces différentes études ont mis en avant que, l'exercice d'endurance peut limiter la formation des dépôts  $\alpha\beta$ , diminuant par conséquent les enchevêtrements neurofibrillaires responsables ou en partie responsables des symptômes de la maladie d'Alzheimer. Cette réduction s'est également accompagnée d'une diminution des radeaux lipidiques (diminution du cholestérol) et de la neuro-inflammation chez les sujets sains et ceux présentant une neurodégénérescence (*Johnson et Stolzing, 2019, Zhang et al., 2019*).

Outre, son rôle sur les agrégats protéiques et sur les enchevêtrements neurofibrillaires, l'activité physique joue aussi un rôle sur la vascularisation sanguine du SNC, essentielle à un bon fonctionnement cérébral.

## 2. Flux sanguin

Comme vu précédemment, le flux sanguin cérébral est également un facteur influençant la santé mentale et la cognition des individus. Le flux sanguin est lui aussi amélioré par la pratique d'exercice d'endurance : il est observé que l'amélioration de la vascularisation du SNC par l'activité physique améliore la cognition et retarde l'apparition des symptômes de la pathologie. De plus, la pharmacocinétique dans l'assimilation et l'absorption des médicaments pourrait être plus efficace grâce à l'activité physique [15].

Outre les phénomènes facilement observables, des changements ont également lieu à l'échelle moléculaire.

## B. Molécules impliquées

### 1. Les Myokines

Le tissu musculaire est un organe sécrétoire important, communiquant avec son environnement tissulaire. Ainsi, en cas de stress protéotoxique ou métabolique, il partagera des informations aux tissus qu'ils soient distants y compris le SNC ou locaux. Cette communication se fera essentiellement par la sécrétion de molécules particulières que l'on appelle « Myokines ». Cette communication inter-tissulaire permise par les myokines (sécrétées par les muscles pendant et après l'activité sportive) est vue comme un mécanisme important dans la mise en place des avantages que procurent la pratique physique [31]. Les myokines peuvent exercer des effets bénéfiques sur les pathologies neurodégénératives et sur

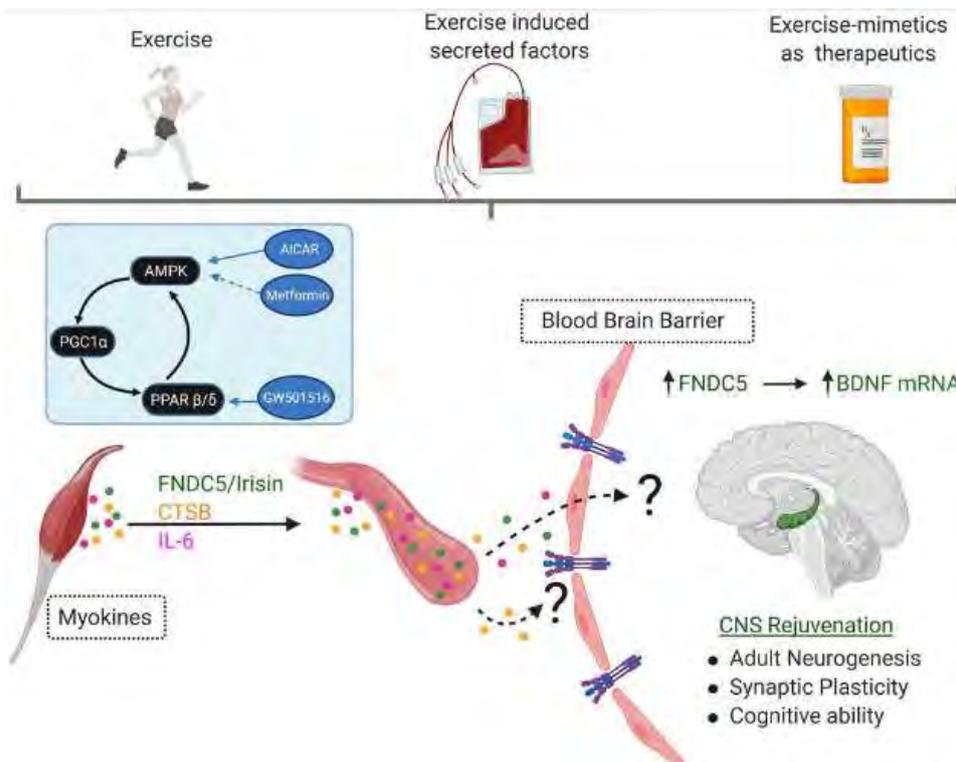
leurs mécanismes physiopathologiques. En effet, en tant que facteurs sécrétés, elles peuvent exercer leurs effets biologiques par voie autocrine, paracrine et/ou endocrine. De nombreuses pistes présentent les myokines comme des molécules favorisant la survie cellulaire, la neurogenèse, et inhibant la neuroinflammation, la protéostase, et le stress oxydant. Le terme de « Diaphonie » entre les muscles et le SNC est utilisé pour exprimer le fait qu'il existe un dialogue à distance favorisant la neurogenèse et la vascularisation dans le cerveau [31].

Durant un exercice physique, les muscles squelettiques subissent de nombreuses contraintes menant à un fort remodelage physique et métabolique. Cela signifie qu'il y a des changements à la suite de certaines sécrétions de myokines et de myométabolites. Cela pourrait être à l'origine des avantages que l'on retrouve et qui sont documentés dans la maladie d'Alzheimer. Néanmoins, très peu d'études se sont concentrées sur les variations spécifiques des facteurs d'origine musculaire squelettique sécrétés et sur leurs effets neuroprotecteurs dans la maladie d'Alzheimer [30]. La thérapie par l'exercice, est intéressante dans la prévention de la maladie d'Alzheimer notamment à travers le rôle des myokines spécifiques ciblant le système nerveux central. Une augmentation d'expression de certains facteurs neurotrophiques comme le BDNF (permet une neurogenèse dans l'hippocampe adulte, améliore la plasticité synaptique, permet une augmentation de l'angiogenèse et enfin améliore ou maintient les capacités cognitives), le FNDC5/ Irisine et la cathepsine B contribuent très probablement aux avantages de l'exercice sur la cognition et sont concomitants à la hausse de sécrétion de cytokines.

Des travaux réalisés chez la souris, montrent que des injections de plasma riche en myokines circulantes, induites par l'exercice, peuvent favoriser le rajeunissement fonctionnel de la niche neurogène vieillissante chez les souris « receveuses ». De plus, les facteurs sanguins circulants dans le plasma de souris âgées et entraînées sont suffisants pour transférer les effets de l'exercice sur la neurogenèse et sur la cognition adulte aux souris âgées sédentaires receveuses de ces facteurs circulants [30].

Les différents résultats obtenus chez l'Homme et dans les modèles murins, ont mis en évidence qu'il existe un lien, non négligeable entre pratique sportive, prévention et lutte contre la Maladie d'Alzheimer (MA). Ainsi, l'exercice physique s'avère efficace pour moduler les agrégats  $\alpha\beta$ , les enchevêtrements neurofibrillaires, l'hyperphosphorylation de  $\tau$  et la neuroinflammation dans la MA développée [4].

Figure 26



Figure

26 :

Gupta R, Khan R, Cortes CJ. Séance de sport oubliée ? Les effets des myokines sur la maladie d'Alzheimer . Front Neurol. 2021 Jun 30;12:649452. doi: 10.3389/fneur.2021.649452. PMID: 34276532; PMCID: PMC8278015

Source [30]

Plusieurs myokines sont apparues comme jouant un rôle non négligeable tant dans la mise en place d'une neurogenèse adulte efficace que pour maintenir une plasticité synaptique de bonne qualité. Néanmoins, les études et recherches sur les effets des myokines vis-à-vis des maladies neurodégénératives n'en sont actuellement qu'à leurs balbutiements pour plusieurs raisons : premièrement, les études à ce jour se sont concentrées sur seulement quelques myokines. Deuxièmement l'efficacité des myokines dans la prise en charge des maladies neurodégénératives n'a pas été entièrement établie et troisièmement, leurs mécanismes d'action font actuellement défauts et débats. Actuellement sans traitements efficaces sûrs et indiqués dans la prise en charge de maladie neurodégénératives, les myokines connues qui joueraient un rôle dans les effets bénéfiques de l'exercice sur les maladies neurodégénératives, pourraient constituer une innovation pour le développement de nouvelles voies thérapeutiques [30].

- **FDNC5 et Irisine**

FNDC5 est une protéine membranaire glycosylée présente dans le muscle squelettique et le tissu adipeux. Pendant l'exercice, le FNDC5 subit un clivage protéolytique et est libéré dans la circulation. Cette forme clivée de FNDC5, appelée « Irisine » est détectable dans le LCR (Liquide Céphalo-Rachidien) mais également dans le plasma. Ainsi, les niveaux d'irisine circulants augmentent dans le sérum humain et celui de la souris après l'exercice physique. De plus, les niveaux d'irisine varient selon l'âge, selon le sexe et selon certaines pathologies. [30]

Il a été observé que les concentrations de FNDC5-Irisine sont réduites dans le LCR et le sérum d'une petite cohorte de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. L'administration exogène de FNDC5/Irisine a préservé la plasticité synaptique et limité les défauts de mémoire dans un modèle murin de toxicité hippocampique. De plus, FNDC5/Irisine semble réduire l'accumulation de  $\tau$  hyper-phosphorylé et semble augmenter les niveaux de protéines synaptiques dans l'hippocampe de souris transgéniques  $\tau$  Humaines. Toutefois les mécanismes incriminés sont encore mal connus. [30]

De récents travaux ont mis en évidence que le FNDC5/Irisine pouvait agir comme régulateur potentiel de la neuro-inflammation or, il est communément admis que la neuro-inflammation est l'une des caractéristiques centrales de la pathologie de la maladie d'Alzheimer. L'hypothèse doit encore être testée mais, il est probable que FNDC5/Irisine joue un rôle de régulateur de l'astroglie et de la signalisation pro-inflammatoire dans le SNC.

L'irisine soluble est un fragment clivé et sécrété de FNDC5 et sert de molécule messagère transmise des muscles à différents tissus de l'organisme. [35] L'irisine a été initialement identifiée dans les muscles squelettiques mais également dans d'autres organes comme le cerveau par exemple. Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer mais également chez les souris, les niveaux de FNDC5/Irisine dans le cerveau et le LCR sont très réduits et sont associés à une altération de la plasticité synaptique et de la mémoire [35]. La sur-expression périphérique de FNDC5/Irisine dans le foie des souris permettent de limiter les défauts de mémoires associés à la maladie d'Alzheimer indiquant que l'irisine périphérique peut atteindre le cerveau et potentiellement médier les actions neuroprotectrices de l'activité physique [35]. De plus, il a été montré qu'une surexpression d'Irisine supprime les défauts de neuroplasticité et les troubles de la mémoire chez les souris modèles AD. Inversement, l'injection intrapéritonéale d'anti-FNDC5 a éliminé l'effet bénéfique de l'exercice sur le phénotype de type maladie d'Alzheimer. [31] De plus, l'irisine peut déclencher la prolifération cellulaire dans les lignées cellulaires de l'hippocampe et la sécrétion d'irisine à la suite d'un exercice physique, peut améliorer l'expression du BDNF et des gènes neurotrophiques dans le cerveau chez la souris.

Le co-traitement de l'irisine avec des cellules souches de la moelle osseuse a protégé les neurones dopaminergiques de la dégénérescence et du processus apoptotique chez des souris prédisposées.

À la suite de ces expériences, FNDC5/Irisine apparait comme un nouveau traitement non invasif pour la maladie d'Alzheimer. Cette découverte est très intéressante car, cela signifierait que, premièrement : des molécules spécifiques peuvent lutter efficacement contre la pathologie et, deuxièmement, que les recherches impliquant l'exercice physique et les maladies neurodégénératives sont à encourager car elles permettraient de découvrir des voies et des molécules ayant un potentiel thérapeutique. [30]

Il faudra encore du temps et de nombreuses études pour révéler le potentiel de l'irisine comme biomarqueur thérapeutique et diagnostique pour la maladie d'Alzheimer. Outre l'Irisine, d'autres molécules sont impliquées dans la maladie d'Alzheimer tels que les facteurs neurotrophiques.

## 2. Facteurs neurotrophiques

Les facteurs neurotrophiques, sont des molécules qui assurent la survie neuronale [31]. On pense que les effets bénéfiques de l'exercice sur la santé du cerveau sont médiés par plusieurs facteurs dont des facteurs trophiques tels que les neurodérivés du facteur neurotrophique (BDNF). Ces molécules peuvent entre autres modifier les niveaux d'expressions de nombreux gènes, diminuer l'inflammation et améliorer l'état d'oxydoréduction du cerveau.

### BDNF

C'est un membre de la famille des facteurs neurotrophiques qui régule le circuit neuronal, son développement et sa fonction. Le BDNF peut favoriser la survie et la croissance de neurones, affecte la transmission synaptique, permet également la neurogenèse et modifie la plasticité synaptique dépendante de l'activité (cette molécule est impliquée dans la plasticité neuronale, la neurogenèse, l'arborisation des neurites et la synaptogenèse) [30]. Le BDNF tient un rôle dans le système nerveux adulte en soutenant notamment la survie cellulaire et la différenciation des neurones existants. Par conséquent, le déclin progressif du BDNF induit par le vieillissement cérébral est une cible importante pour la lutte contre le vieillissement et la prévention [35]. En effet, les niveaux d'ARNm du BDNF dans l'hippocampe sont diminués chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer par rapport à ceux du groupe témoin. De plus, les niveaux de BDNF sérique sont négativement corrélés avec l'apparition future de démence et de la maladie d'Alzheimer suggérant ainsi que le BDNF joue un rôle dans la protection du cerveau contre la maladie d'Alzheimer [31]. Il a été montré dans des modèles murins de la maladie d'Alzheimer que le BDNF a des effets neuroprotecteurs. De plus, il semblerait que le BDNF soit un biomarqueur moléculaire dans le cerveau observable après une séance de sport. [30]. Le rôle du BDNF apparaît déterminant quant aux avantages que procure l'exercice physique sur la mémoire ou l'apprentissage. [30] Le BDNF est sécrété par les cellules musculaires, il agit comme une hormone et affecte le métabolisme du corps entier. Il a été démontré que le BDNF peut imiter les effets bénéfiques de l'exercice, notamment l'amélioration des troubles cognitifs et la promotion de la neurogenèse hippocampique [31].

Les voies thérapeutiques impliquant le BDNF sont de plus en plus prises au sérieux car, il existe des hypothèses selon lesquelles, les maladies neurodégénératives du système nerveux pourraient être dues à un apport insuffisant de facteurs neurotrophiques. [31] Une méta-analyse a démontré que le niveau périphérique de BDNF chez les personnes de plus de 60 ans peut être augmenté par la pratique d'une activité, exerçant ainsi des effets neuroprotecteurs sur le cerveau. [35]

### 3. Protéases

- Cathepsine B et protéases

En réponse à l'exercice, les muscles libèrent également dans le plasma des niveaux élevés de cathepsine-B (CTSB), une cystéine protéase abondante et dépendante du calcium de la famille des calpaïnes. Bien que le mécanisme d'action du CTSB dans le cerveau soit encore un sujet controversé, il a été reconnu qu'après une libération musculaire dépendante de l'exercice, cette molécule peut traverser la barrière hématoencéphalique en vue de favoriser l'expression du BDNF dans l'hippocampe, la neurogenèse et d'améliorer la capacité de mémoire spatiale [18].

Chez des individus bien entraînés, et compte tenu de leur meilleure adaptation au stress, les niveaux de ces molécules devraient diminuer. Ainsi, leurs concentrations dans le temps, si elles sont mises en graphique donnerait une courbe en forme de « U » renversé. Des niveaux accrus d'Irisine, sont corrélés à des niveaux accrus de BDNF dans l'hippocampe de la souris. La cathepsine B est donc une protéase à cystéine lysosomale, un autre facteur circulant d'origine musculaire qui est régulé à la hausse dans le muscle squelettique, le plasma et l'hippocampe à la suite d'une pratique sportive. [31]

L'exercice physique à long terme module les niveaux périphériques du CTSB et améliore la mémoire chez les hommes d'âge moyen, le CTSB agirait donc comme médiateur direct des effets neurotrophiques de l'exercice. De plus, il a été constaté que les souris KO CTSB ne parviennent pas à améliorer la neurogenèse hippocampique adulte et la fonction de mémoire spatiale après la course, ce qui suggère que le CTSB est nécessaire pour la pleine manifestation des avantages neurocognitifs de l'exercice [31].

Malgré ces découvertes, certaines observations ont été faites chez la Souris sans réellement savoir si celles-ci sont transposables à l'Homme : le CSTB pourrait dégrader directement les assemblages  $\alpha\beta$  et la surexpression de CTSB par utilisation d'un lentivirus réduirait les dépôts de plaque existant chez les souris hAPP. La cathepsine B favorise également la sécrétion d'IL-1 $\beta$  mature par l'activation de la microglie [30].

La cathepsine B représente donc une cible pharmaco-mimétique potentiellement idéale : elle peut activer la signalisation hippocampique du BDNF et semble posséder des propriétés anti-amyloïdogéniques et anti neuro-inflammatoires directes. Néanmoins, d'autres études sont encore nécessaires car selon certains articles, des augmentations de CTSB ont également été associées à la mort neuronale (la spécificité du CTSB pour scinder l'APP est nettement réduite en présence de la mutation suédoise de l'APP, l'un des gènes responsables d'une forme familiale de la maladie d'Alzheimer).

## 4. Cytokines pro-inflammatoires

- Interleukine-6

L'IL-6, une cytokine pro-inflammatoire peut traverser la barrière hémato-encéphalique ce qui suggère que des niveaux chroniques d'inflammation périphérique peuvent moduler les processus inflammatoires centraux et contribuer au déclin neurocognitif associé à l'âge (hypothèse de l'« Inflammaging »). [30]

L'exercice augmente la production et la sécrétion locale l'IL-6. Cette sécrétion se localise dans le muscle et est suivie d'un déclin rapide post-exercice chez les individus en bonne santé. Bien que des niveaux chroniquement élevés d'IL-6 semblent être un signal d'inflammation et que des niveaux accrus d'IL-6 dans le système nerveux central soient associés à des dégâts neurotoxiques (systèmes cognitifs et motivationnels affectés), que la modification des niveaux d'interleukines pro-inflammatoires classiques soit une caractéristique bien décrite de la maladie d'Alzheimer, il semblerait que les augmentations aiguës d'IL-6 causées par l'exercice inhibent l'activation du facteur pro-inflammatoire TNF- $\alpha$  et favorisent la signalisation anti-inflammatoire. [30] L'exercice module les niveaux de cytokines cérébrales, en modifiant le profil immunitaire et en améliorant les performances cognitives mais également en diminuant les niveaux de cytokines cérébrales et en diminuant les dépôts amyloïdes dans le cerveau des souris transgéniques Tg2576 atteintes de la maladie d'Alzheimer.

Une compréhension des mécanismes situés en aval des réponses associées à l'exercice sera indispensable dans le développement de nouvelles thérapies imitant l'exercice. [30]

Myokines, interleukines ne sont pas les seules molécules responsables des améliorations des fonctions cognitives des patients. Une chimiokine est aussi responsable des effets bénéfiques que le sport procure.

- CX3CL1 (Fractalkine)

C'est une chimiokine qui peut supprimer la neuroinflammation par activation microgliale de son récepteur CX3CR1. Or, la neuroinflammation est un facteur important dans la progression des maladies neurodégénératives. Ainsi, la voie CX3CL1-CX3CR1 devrait avoir des effets bénéfiques sur les maladies neuro-dégénératives et plus particulièrement la pathologie d'Alzheimer [31]. En effet, la surexpression de CX3CL1 induit une neurogenèse chez des souris atteintes de la maladie d'Alzheimer ce qui pourrait permettre de lutter contre cette pathologie [31].

De plus, CX3CL1 s'est avéré capable d'inhiber la neuroinflammation qui est en partie responsable de la survenue et ou de l'aggravation de certaines pathologies. Mis à part ces molécules de signalisation, les facteurs de croissances sont de plus en plus étudiés pour leur rôle dans la survenue de maladie neuro-dégénérative.

## 5. Facteurs de croissance

- FGF2

FGF2 est un facteur de croissance des fibroblastes connu sous le nom de facteur de croissance basique des fibroblastes :  $\beta$ -FGF et FGF- $\beta$ . C'est l'un des facteurs de croissance qui joue un rôle essentiel dans le développement neuronal et dans la prolifération des cellules souches et progénitrices neurales. FGF2 est exprimé dans de nombreux tissus et organes (notamment les muscles et le cerveau). L'exercice aérobique a permis d'augmenter les niveaux d'expression de FGF2 dans des modèles animaux. Le FGF2 est une molécule qui stimule à son tour la neurogenèse, l'angiogenèse, et a des effets bénéfiques dans certains modèles animaux atteints de pathologies neurodégénératives. FGF2 inhiberait la production d' $\alpha\beta$  dans les neurones primaires de souris. Ce facteur de croissance améliorerait également la plasticité synaptique, la neurogenèse et la transduction synaptique. Toutefois, de nombreuses études sont encore nécessaires pour définir clairement son rôle. Pour des concentrations données, FGF2 stimule la neurogenèse dans divers modèles de maladies neurologiques, notamment la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington et celle d'Alzheimer [31].

Un autre facteur de croissance qui attire l'attention des scientifiques est le FGF21.

- FGF21

Le facteur de croissance des fibroblastes (FGF21) est une hormone appartenant à la superfamille des FGF. On retrouve cette hormone notamment dans différents tissus dont le muscle, le tissu adipeux, le pancréas et le cœur. Il régule l'homéostasie énergétique de manière autocrine paracrine ou endocrine. L'exercice conduit à une augmentation de la concentration de FGF21. Ce facteur de croissance est régulé par l'axe mettant en jeu la phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) /Akt, et son expression est augmentée dans les muscles pendant l'exercice aérobie aigu. Ce facteur de croissance est exprimé et sécrété par les cellules présentant des dommages mitochondriaux. Ces dommages mitochondriaux sont pour la plupart dus par exemple à des dysfonctions de l'autophagie, à des anomalies concernant les mitochondries mais aussi à des stress générés par le Réticulum Endoplasmique. Ce facteur agirait en affectant le métabolisme d'autres cellules permettant à terme une adaptation métabolique systémique, une meilleure sensibilité à l'insuline, une meilleure augmentation de la dépense énergétique et une amélioration du catabolisme des lipides. En plus de ces changements, le FGF21 peut passer au travers de la BHE et améliore les performances cognitives dans les modèles de diabète et de traumatisme cérébraux. Dans divers modèles de lésions cérébrales, il empêche l'inflammation, réduirait la perturbation de la BHE par son action de néovascularisation. Plusieurs études pré-cliniques ont montré que le FGF-21 a un effet neuroprotecteur dans des modèles de pathologies neurodégénératives car il agit sur différentes voies de signalisation. [31]

Concernant la maladie d'Alzheimer, le traitement par le FGF21, que ce soit *in vivo* ou *in vitro* a présenté des effets anti-inflammatoires, anti-oxydants, a empêché la formation de plaques amyloïdes,

d'enchevêtrements neurofibrillaires et la neurodégénérescence. Le traitement par le FGF21 a permis d'atténuer la perte de neurones dopaminergiques et d'améliorer la fonction mitochondriale. Le FGF21 a exercé des effets neuroprotecteurs en supprimant l'expression de NF- $\kappa$ B et en entraînant une réduction de la perte neuronale [31].

- IGF1

L'IGF1 est un facteur de croissance qui est également nommé « Somatomédine C », c'est un peptide avec une structure similaire à l'insuline. Ce facteur de croissance est impliqué dans diverses fonctions physiologiques. Des études ont révélé que ce facteur de croissance est très présent à la suite d'un exercice physique et est indispensable à la neurogenèse induite par l'exercice. Bien qu'il soit désormais bien établi que IGF-1 joue un rôle important dans le développement du cerveau et de la neurogenèse (il existe de nombreux récepteurs exprimés dans le cerveau) son rôle dans la fonction cognitive et dans les pathologies neurodégénératives survenant dans un cerveau vieillissant est encore complexe et controversé. Il semblerait que de faibles niveaux d'IGF-1 sériques soient associés à un risque accru de développer une démence de la maladie d'Alzheimer. Les différentes méta-analyses et revues ne vont pas toutes dans le même sens ce qui semble indiquer que l'IGF-1 ne constituerait pas un bon biomarqueur. [31]

Dans certaines études, la perfusion systémique d'IGF-1 a réduit les niveaux d' $\alpha\beta$  dans le cerveau et la toxicité mais dans d'autres études, une diminution de la signalisation l'IGF-1 a atténué la toxicité de l' $\alpha\beta$ . Ainsi, il apparaît difficile de trancher quant au rôle d'IGF-1 dans le déclin et ou l'apparition des troubles cognitifs chez les patients.

Dès lors, il apparaît clair qu'une seule molécule ne provoque que peu d'effets. Les effets engendrés par l'activité physique sont dus à une synergie entre différentes voies moléculaires. Cette synergie permet de mettre en place des processus physiologiques indispensables pour que l'organisme puisse lutter contre les contraintes imposées par le sport.

## C. Cascades moléculaires

### 1. La voie AMPK-PGC-1 $\alpha$ -PPAR $\beta/\delta$

L'exercice joue un rôle non négligeable dans la lutte contre les dysfonctionnements métaboliques, les complications physiologiques et les pertes de fonctions liées au vieillissement.

La protéine AMPK est une protéine kinase activée par l'AMP 5' et, est un régulateur principal du métabolisme cellulaire facilitant le passage énergétique vers le catabolisme cellulaire dans le muscle squelettique pendant l'exercice. L'activation de l'AMPK a des effets rapides mais aussi des effets plus lents et plus durables.

Le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) PPAR $\beta/\delta$  est un co-facteur de PGC1 $\alpha$  qui a des effets connus sur la biogenèse mitochondriale, le métabolisme des lipides et les processus oxydants nécessaires pour les adaptations transcriptionnelles à l'exercice dans le muscle squelettique. Ainsi, la voie AMPK-PGC-1 $\alpha$  du muscle squelettique est l'un des réseaux de signalisation les plus examinés dans le domaine des adaptations à l'exercice produisant de multiples composés pharmaceutiques et qui induit aussi des interventions génétiques qui imitent certains des avantages locaux et sur de l'exercice. Chez la souris, il semblerait que l'activation de la signalisation de AMPK soit essentielle pour qu'il y ait des effets de l'exercice sur le SNC. Néanmoins, la manipulation des membres individuels de la voie AMPK-PGC-1 $\alpha$  n'a parfois pas produit d'effets sur le SNC. Une dérégulation de la signalisation d'AMPK est répandue dans la maladie d'Alzheimer initiant ainsi l'idée que cette voie moléculaire à un rôle non négligeable dans la santé cognitive.

### 2. L'apolipoprotéine APOE $\epsilon$ 4

L'apolipoprotéine (ApoE) appartient aux apolipoprotéines, des protéines constitutives des lipoprotéines qui sont des structures en charge de transporter des molécules hydrophobes du sang dans des milieux aqueux et permettant entre-autre un rôle dans la régulation métabolique.

Par leur fonction de transporteurs de lipides, les apolipoprotéines E sont essentielles à l'entretien et au remodelage des membranes neuronales sur le site des connexions entre les synapses et les dendrites. Des troubles engendrés par leurs malformations sont associés à l'apparition d'anomalies concernant la vitesse de progression d'un message neuronal mais sont aussi liés à l'apparition précoce de pathologies souvent associées à des facteurs de gravité (il s'agit ici de maladies cognitives dont la pathologie d'Alzheimer). [35] Le facteur de risque génétique le plus cliniquement pertinent pour la maladie d'Alzheimer est la mutation du gène APOE [35]. Des niveaux d'ADN méthylés plus élevés dans la région promotrice du gène APOE augmentent le risque de démence et la probabilité de survenue de la maladie d'Alzheimer.

L'héritage génétique autosomique dominant n'explique pas totalement la maladie d'Alzheimer chez les individus. La présence de l'allèle  $\epsilon$ 4 de l'Apolipoprotéine E (APOE $\epsilon$ 4) chez les hétérozygotes et les homozygotes augmente le risque de 3% et de 15%.

Le statut de l'Apopolipoprotéine E (APOE) peut modifier le seuil d'association entre l'exercice physique et la démence. En effet, certaines études semblent indiquer que les effets neuroprotecteurs de l'exercice les plus forts sont présents chez les individus porteurs de l'APOE  $\epsilon$ 4.[35]

Des études ont montré que les porteurs d'APOE $\epsilon$ 4 exercés ont présenté des améliorations significatives dans tous les résultats apportés, tandis que les non-porteurs exercés ne sont pas améliorés (*Jense et al., 2019*). Il semble donc possible que l'exercice modifie les effets de l'APOE $\epsilon$ 4 sur la fonction synaptique, l'agrégation des protéines, la fonction vasculaire, le métabolisme des lipides et l'inflammation. Toutefois, l'importance relative de ces facteurs sur la progression de la maladie d'Alzheimer n'est pas claire. Ainsi, l'APOE $\epsilon$ 4 semble être un élément non négligeable pour une prise optimale des patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans les années futures.

Bien que les cascades moléculaires énoncées ci-dessus semblent jouer un rôle décisif, des processus physiologiques semblent également être déterminant dans l'initiation, l'avancée et la progression de la maladie d'Alzheimer.

## D. Modifications de processus physiologique

### 1. Modification du métabolisme du glucose

- Un diabète de type III ?

Il semblerait que l'hypométabolisme du glucose soit un événement précoce et serait un déclencheur de la progression de la maladie d'Alzheimer. L'effet neuroprotecteur de l'exercice physique contre la maladie d'Alzheimer semble résulter aussi d'une amélioration du métabolisme cérébral du glucose.

Des preuves récentes ont montré que la maladie d'Alzheimer peut être une maladie métabolique liée à un dysfonctionnement du métabolisme du glucose dans le cerveau. A cet égard, certains des mécanismes responsables des effets bénéfiques de l'exercice physique dans la pathologie de la maladie d'Alzheimer semblent liés à des altérations du métabolisme du glucose. Ainsi, l'exercice physique aurait un rôle de neuroprotection par l'amélioration synergique du métabolisme cérébral du glucose et de sa physiologie. [33]

En plus des plaques, des enchevêtrements et de l'hyper-phosphorylation de  $\tau$  qui affectent directement la plasticité structurelle et fonctionnelle du système nerveux central, des études récentes ont montré que le métabolisme énergétique, en particulier l'hypométabolisme du glucose peut provoquer ou exacerber la maladie d'Alzheimer. En effet, il est connu que le glucose est essentiel pour soutenir plusieurs processus neuronaux tels que la synthèse et le recyclage de neurotransmetteurs. Après des recherches, une réduction du métabolisme du glucose a été mise en évidence dans l'hippocampe, l'hypothalamus, le striatum et le cortex insulaire du cerveau. [33] Le cortex insulaire, est la première zone caractéristique du déclin cognitif de la maladie d'Alzheimer, ce qui indique que le dysfonctionnement métabolique du glucose est associé au développement de la maladie d'Alzheimer. Certains scientifiques suggèrent que la maladie d'Alzheimer peut être un « diabète de type 3 » spécifique du cerveau. En effet, certains résultats ont mis en évidence un dysfonctionnement du métabolisme cérébral du glucose antérieur aux changements caractéristiques de la maladie d'Alzheimer tels que la pathologie  $\alpha\beta$  et  $\tau$ . [33] Il est démontré également que l'hypométabolisme du glucose est l'une des premières caractéristiques et un déclencheur important de l'apparition de la maladie d'Alzheimer.

De plus en plus de preuves établissent une amélioration de la cognition de l'exercice aérobie en maintenant l'absorption cérébrale du glucose chez les personnes âgées intolérantes au glucose et les patients qui sont à un stade précoce de la maladie d'Alzheimer. [33] L'entraînement aérobie (entraînement en endurance) améliore l'absorption cérébrale du glucose et du lactate chez les personnes âgées et jeunes. L'intensité de l'exercice est un contributeur important à l'absorption neuronale du glucose dans une cohorte d'âge moyen et avancé [33]. L'entraînement à l'exercice d'intensité modérée semble être le plus indiqué dans la protection contre l'hypométabolisme des régions du cerveau qui sont particulièrement sensibles à la maladie d'Alzheimer. Ces observations suggèrent que l'exercice peut inhiber le développement de la maladie d'Alzheimer et que les effets bénéfiques du

sport sur la santé peuvent être en partie impactés par des altérations du métabolisme cérébral du glucose. [33]

Des études observationnelles ont suggéré que les mécanismes de l'hypométabolisme cérébral du glucose jouent un rôle clé dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Des mécanismes pouvant expliquer ces hypométabolismes du glucose sont les suivants : résistance à l'insuline, diminution de l'absorption du glucose cérébral dépendant du transporteur GLUT, réduction du flux glycolytique et altération de la fonction mitochondriale [33].

La neuro-inflammation est une des causes de l'hypométabolisme glucidique. Une des hypothèses expliquant ce phénomène est la suivante : la neuro-inflammation a une action sur la sensibilité de l'insuline et sur l'activité enzymatique de la phosphorylation oxydative impliquée dans la maladie d'Alzheimer. L'hypométabolisme du glucose est impliquée dans la pathologie en favorisant l'accumulation de  $\alpha\beta$  et protéine  $\tau$  hyperphosphorylée, le déficit de la voie PI3K/Akt ce qui affecte l'autophagie, encourage la production et l'accumulation de  $\alpha\beta$  et favorise l'hyperphosphorylation de  $\tau$ . [33].

Depuis bien des années, il est admis que l'inflammation induit une résistance à l'insuline, l'inflammation est également largement considérée comme une réponse à la charge de l'enchevêtrement neurofibrillaire  $\alpha\beta$  qui ne cesse de grandir. Ces résultats indiquent que l'hypométabolisme du glucose n'est pas seulement une bonne façon de suivre l'avancée de la maladie (biomarqueur), mais semble également un acteur clé dans la pathologie de la maladie d'Alzheimer.

Outre ces phénomènes d'inflammation induit par les agrégats protéiques et les phénomènes qu'entraînent l'accumulation de protéines, il est observé que dans le cadre d'un régime alimentaire (suivi sur le long terme) riche en graisse (HFD) une résistance à l'insuline et une inflammation marquée peuvent apparaître. Ce régime peut également mener à un dysfonctionnement du métabolisme du glucose, qui s'accompagne d'une augmentation de l' $\alpha\beta$ , de la phosphorylation de  $\tau$ , et d'une plasticité synaptique altérée, indiquant que le métabolisme dysfonctionnel du glucose contribue à la pathologie de la maladie d'Alzheimer dans le cerveau [33]. Ainsi, des études expérimentales ont montré que l'exercice physique réduit la pathologie de la maladie d'Alzheimer induite par le métabolisme dysfonctionnel du glucose en stimulant la voie insuline/PI3K/Akt et le niveau d'expression des GLUTs [33]. L'exercice physique permet également des modifications de fonctionnement de certaines enzymes impliquées dans la biosynthèse de la glycolyse et diminue la neuro-inflammation. [33] Dès lors que l'importance du métabolisme du glucose dans la pathologie de la maladie d'Alzheimer a été mise à jour, il n'apparaît pas surprenant qu'une meilleure régulation de la glycémie et d'un métabolisme glucidique (meilleure utilisation, gestion des apports glucidiques) est associée à une amélioration de l' $\alpha\beta$  et des taux de l'hyperphosphorylation de  $\tau$ , et donc à terme à une amélioration de la plasticité synaptique. L'amélioration du métabolisme du glucose est aussi importante que l'abaissement d' $\alpha\beta$  et de  $\tau$  pour retarder la progression de la maladie. [31]

Certaines preuves ont montré qu'une pratique sportive tardive ne peut pas prévenir des changements déjà initiés sur certains biomarqueurs plus ou moins spécifiques de la pathologie d'Alzheimer (tel que

l'augmentation d' $\alpha\beta$  malgré l'amélioration de l'atrophie hippocampique et des performances de la mémoire et des fonctions exécutives). [33]

L'exercice est connu depuis longtemps pour activer la protéine kinase dépendante de l'adénosine 5'-monophosphate/Sirtuin1 (AMPK/SIRT1) et améliorer la production du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF). L'activation de l'AMPK/SIRT1 et du BDNF tient un rôle déterminant dans l'atténuation de la pathologie de la maladie d'Alzheimer liée à l'exercice. En effet, AMPK/SIRT1 et BDNF peuvent affecter directement la production intracellulaire d' $\alpha\beta$  de la phosphorylation de  $\tau$  et de la neurogenèse [33]. L'AMPK/SIRT1 et le BDNF régulent l'absorption du glucose en affectant l'insuline, les GLUT et en stimulant la biogenèse mitochondriale via les facteurs PGC-1 $\alpha\beta$ . D'autres recherches ont suggéré que l'exercice physique peut augmenter la glycolyse cérébrale en améliorant l'activité de GLUT1, GLUT3, PFK et KDH par l'activation de l'AMPK [33]. Enfin, l'exercice peut également augmenter le taux de BDNF en régulant les hyperglycémies retrouvées chez certains patients (obèses) en diminuant le stress du réticulum endoplasmique et en activant la voie anti-inflammatoire en augmentant par la suite le taux de BDNF. [33]

En plus de ces molécules, il en existe d'autres qui sont toutes aussi importantes dans les mécanismes liés à la diminution de  $\alpha\beta$  et  $\tau$ , qui sont impliqués dans l'amélioration du métabolisme du glucose. Ainsi, l'enzyme de dégradation de l'insuline (IDE) induite par l'exercice n'est pas seulement associée à la dégradation de l' $\alpha\beta$ , mais est également liée à la réduction de la résistance à l'insuline. La protéine liée au récepteur des lipoprotéines de basse densité (LRP1) joue un rôle essentiel elle aussi dans la clairance de l' $\alpha\beta$  dans le cerveau pendant l'exercice. De plus, LRP1 régule la signalisation de l'insuline et l'absorption du glucose.

Des effets semblables à ceux de l'exercice physique semblent être observés lors de l'utilisation de produits naturels dérivés de la phytothérapie sur certains signes et symptômes de la pathologie d'Alzheimer en affectant le métabolisme cérébral du glucose. Ces différents résultats semblent montrer que des stratégies thérapeutiques multi-cibles et adaptées visant l'hypométabolisme du glucose cérébral pourraient limiter le développement pathologique de la maladie d'Alzheimer.

Par ces différentes études, il apparaît clairement que les nouvelles stratégies thérapeutiques devraient cibler non seulement les agrégats  $\alpha\beta$  et les protéines  $\tau$  hyper-phosphorylées mais également le métabolisme glucidique ainsi que d'autres voies moléculaires.

- **Dysfonctionnements mitochondriaux**

Les mitochondries sont des organites cellulaires qui assurent un apport d'ATP suffisant aux cellules de l'organisme. Les neurones sont des cellules post-mitotiques hautement spécialisées qui dépendent très fortement des mitochondries car ce sont des cellules qui ont des besoins énergétiques importants. Un dysfonctionnement mitochondrial est étroitement associé à une variété de troubles neurologiques. [34] Cibler le dysfonctionnement mitochondrial peut être une stratégie thérapeutique potentielle pour prévenir la mort neuronale et pour retarder le processus neurodégénératif précoce de la maladie d'Alzheimer. En effet, de nombreuses études ont documenté que le développement simple de la plaque ne provoque pas à lui seul de neurotoxicité. [33]. Bien que les mitochondries fournissent de l'énergie aux cellules, elles ont également d'autres rôles. En effet, elles participent à l'homéostasie calcique, à la régulation du stress oxydant et jouent un rôle dans la mort cellulaire par apoptose. Une accumulation de mitochondries dysfonctionnelles et superflues est considérée comme un environnement qui facilite considérablement la progression de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, une dérégulation ou des dommages causés aux mitochondries conduisent à une carence énergétique, un déséquilibre du calcium intracellulaire. Ces dommages et dérégulations mitochondriales peuvent être causées par un stress oxydant qui favorise l'apparition et l'accumulation d'agrégats  $\beta$ -amyloïdes et l'apparition d'une hyperphosphorylation de  $\tau$  entraînant à terme un déclin cognitif et une perte de mémoire. [33]

Outre, les anomalies portant sur les besoins énergétiques des neurones, la dynamique mitochondriale joue un rôle non négligeable dans la survenue de cette pathologie. En effet, bien que la dynamique mitochondriale soit essentielle pour répondre aux fortes demandes énergétiques, elle favorise la neuroprotection par ses phénomènes de fissions et de fusions des mitochondries. De plus, ces remodelages mitochondriaux permettent la mise en place d'un vaste réseau mitochondrial qui favorise la distribution des mitochondries le long de l'axone jusqu'à la synapse, ce qui régule le transport mitochondrial, la libération de neurotransmetteurs, l'homéostasie calcique (rôle de tampon calcique) contribuant ainsi à la propagation d'un potentiel membranaire cohérent [33]. Par conséquent, la dynamique mitochondriale anormale est un facteur contribuant à la maladie d'Alzheimer, l'amélioration de la dynamique mitochondriale constitue une nouvelle cible thérapeutique précieuse pour la maladie d'Alzheimer. En effet, les fusions de mitochondries saines et endommagées diluent les matériaux endommagés dans le réseau mitochondrial sain afin d'éviter l'accumulation de mitochondries dysfonctionnelles. Les phénomènes de fissions mitochondriales quant à eux, assurent le renouvellement de mitochondries. Les parties dysfonctionnelles ou les mitochondries trop endommagées sont isolées et éliminées par mitophagie. Cette phagocytose permet de maintenir la quantité et la qualité des mitochondries. Plusieurs résultats confortent les effets bénéfiques de l'exercice physique vis-à-vis de la mitophagie, de la dynamique des mitochondries mais aussi de leurs fonctions. A terme, les effets d'une pratique sportive sur la fonction mitochondriale améliorent la capacité cognitive, réduisent les risques cognitifs et les probabilités de survenue de démence. Dès lors, il apparaît clairement que la stimulation de la mitophagie et l'optimisation de la fonction mitochondriale par l'exercice atténueraient les effets du processus neurodégénératif de la maladie d'Alzheimer. [33]

Ces phénomènes de renouvellement de mitochondries ne sont permis que par l'existence d'une mitophagie efficace. Le vieillissement est associé à une entrave de la mitophagie et à une altération de la fonction mitochondriale. Cette dysfonction de la mitophagie provoque des anomalies dans les processus d'élimination des mitochondries endommagées et dysfonctionnelles. Ces anomalies d'élimination, limitent la biogenèse mitochondriale entraînant ainsi une accumulation progressive de mitochondries dysfonctionnelles et endommagées aboutissant à la détérioration de la fonction cellulaire. [33] Au cours du temps, l'autophagie dans les cellules neuronales est considérablement réduite, entraînant un renouvellement mitochondrial lent menant à la mort cellulaire si l'accumulation de mitochondries non éliminées est trop importante. De plus, une autophagie altérée implique la mise en place d'une inflammation qui peut devenir chronique conduisant à une accélération de la sénescence cellulaire provoquant une accélération de la progression de la maladie d'Alzheimer. Le maintien de l'architecture mitochondriale dépend de manière critique de l'induction de l'autophagie. L'induction de l'autophagie peut réduire l'accumulation de plaques amyloïdes épargnant ainsi le système nerveux d'une dégénérescence inéluctable si de telles anomalies de mitophagie surviennent dans le SNC d'un individu. [33]

Cette mitophagie est médiée par la cascade moléculaire impliquant FOXO1/3-PINK1-Parkin. La Figure 27 ci-dessous schématise la voie FOXO1/3-PINK1-Parkin associée à la mitophagie et à SIRT1.

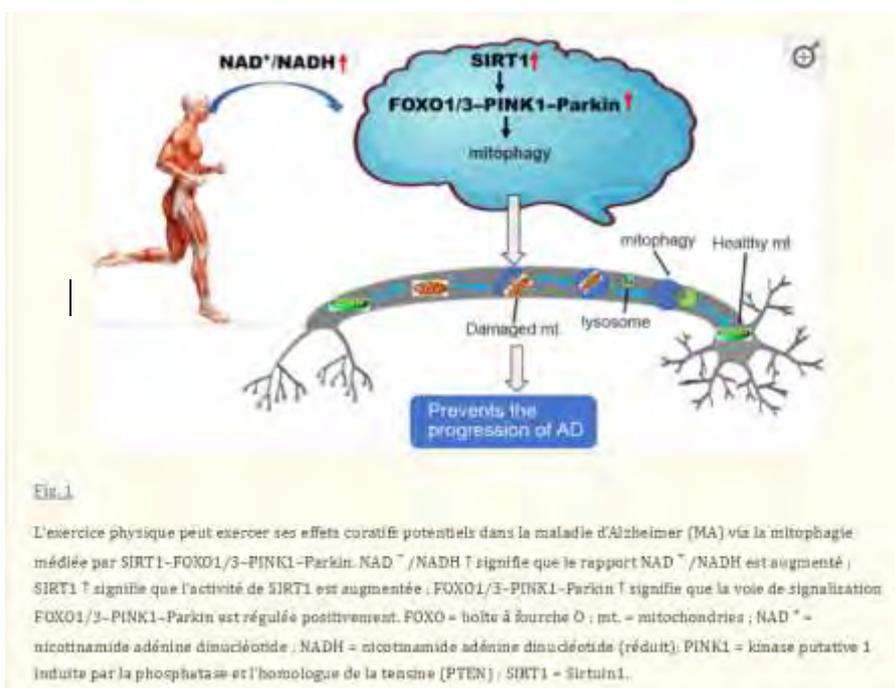


Figure 27: L'exercice physique a un effet thérapeutique sur la maladie d'Alzheimer en agissant sur le dysfonctionnement SIRT1-FOXO1/3-PINK1-Parkin-mediated mitophagy

Source: [37]  
 Zhao N, Xia J, Xu B. Physical exercise may exert its therapeutic influence on Alzheimer's disease through the reversal of mitochondrial dysfunction via SIRT1-FOXO1/3-PINK1-Parkin-mediated mitophagy. *J Sport Health Sci.* 2021 Jan;10(1):1-3. doi: 10.1016/j.jshs.2020.08.009. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32861777; PMCID: PMC7856556

Des études antérieures ont révélé que SIRT1 (dépendant du  $NAD^+$ ) régule à la hausse la mitophagie en activant la voie de FOXO1/3- PINK1 – Parkin. A cet égard, des études approfondies ont confirmé que l'exercice physique modifie de manière significative le rapport  $NAD^+ / NADH$  et entraîne une

expression accrue de SIRT1 dans le cerveau, ce qui met à contribution la voie FOXO1/3-PINK1-Parkin entraînant une mitophagie. Le NAD<sup>+</sup> apparaît comme un cofacteur essentiel. Alternativement, l'activation de la voie SIRT1 par l'exercice physique équilibre à la fois la mitophagie et la biogenèse mitochondriale permettant le maintien de l'intégrité fonctionnelle des mitochondries dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cette voie de signalisation, en prévenant les anomalies mitochondriales et de leur dynamique, limite ainsi l'avancée et l'aggravation de la pathologie d'Alzheimer. SIRT1 est une sirtuine qui présente une activité désacétylase NAD-dépendante, régulée selon le rapport NAD/NADH. L'activation de SIRT1 présente un intérêt thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer par son rôle sur les voies agissant sur mitophagie, mais également car SIRT1 permet une augmentation des niveaux de BDNF à la suite d'une pratique physique d'exercice. De nombreux résultats expérimentaux indiquent que SIRT1 est une molécule en amont de BDNF qui tient un rôle non négligeable [38].

Des modifications anormales survenant dans la voie PARK6 (une autre voie liée à la mitophagie) suggèrent que l'activité altérée de la mitophagie joue un rôle critique dans l'apparition et dans la progression de la maladie d'Alzheimer. L'exercice à long terme est associé à l'amélioration du contrôle de la qualité des mitochondries dans l'hippocampe des rats *Sprague Dawley* âgés. [37]

L'exercice peut également améliorer la fonction cérébrale en augmentant la biogenèse mitochondriale, en améliorant la fonction métabolique mitochondriale et en réduisant le dépôt neuronal d' $\alpha\beta$  via la voie de signalisation AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$  dans le cerveau de patients Alzheimer. [33] Comme énoncé auparavant, cette biogenèse est en lien avec le fait que l'exercice physique peut améliorer l'équilibre dynamique de la fusion et de la fission mitochondriales et maintenir la santé du cerveau. En effet, il a été montré que des souris soumises à 4 semaines d'entraînement sur tapis roulant, présentaient une capacité d'apprentissage et de mémoire plus élevée, qui était corrélée à une augmentation d'AMPL, de PGC-1 $\alpha$  et d'autres facteurs de régulation de la biogenèse mitochondriale et à une diminution de dépôts d' $\alpha\beta$  [33].

Il existe de plus en plus de preuves reliant les maladies neurodégénératives aux défauts ou aux mutations de l'ADN mitochondrial (ADNmt). Les niveaux d'ADNmt et l'activité des enzymes du cycle de Krebs sont en proportion moindre que physiologiquement et une augmentation du nombre de mutations de l'ADNmt dans les lobes fronto-temporaux du cerveau chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer semble associée à l'augmentation de l' $\alpha\beta$  et de  $\tau$ -hyperphosphorylé dans le liquide céphalorachidien. L'ADNmt endommagé est l'un des facteurs critiques conduisant à une biogenèse mitochondriale anormale dans le cerveau de la maladie d'Alzheimer. En temps normal, la biogenèse mitochondriale, est la base du maintien du nombre de mitochondries et permet de répondre aux besoins du métabolisme énergétique des neurones.

Le vieillissement accélère directement les dommages des mitochondries dans les neurones du cerveau déclenchant ainsi un stress oxydant mitochondrial (en temps normal, il existe un équilibre dynamique entre la production et la neutralisation des ROS), un affaiblissement de la biogenèse mitochondriale, un déséquilibre de la dynamique mitochondriale, une suppression de la mitophagie, une perturbation de la qualité des mitochondries mais également une aggravation des processus pathologique de la maladie

d'Alzheimer [33]. Effectivement, la dérégulation de la fonction mitochondriale peut entraîner la formation de nombreux ROS (une chaîne respiratoire mitochondriale altérée perturbera davantage l'efficacité du transfert d'électrons, augmentera la teneur en radicaux libres ce qui conduira à terme à des lésions cellulaires).

Lors de l'avancée en âge, des erreurs d'adaptations métaboliques des neurones entraînent une défaillance du réseau et une perte de synapses. En raison de l'activité glycolytique limitée des neurones, la survie neuronale dépend entièrement de la production d'énergie par les mitochondries. Le stress oxydant est l'une des caractéristiques les plus importantes du processus de vieillissement, caractérisé par la combinaison d'un système de défense antioxydant réduit et d'une activité altérée de phosphorylation oxydative mitochondriale (OXPHOS). Les neurones sont extrêmement sensibles à l'hypométabolisme énergétique, aux carences énergétiques et au stress oxydant causés par le dysfonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale. Le stress oxydant se produit non seulement dans les régions vulnérables du cerveau mais aussi dans d'autres tissus. Ce stress oxydant, participe à la formation de la plaques  $\alpha\beta$  et à l'apparition des symptômes de la maladie d'Alzheimer [33]. Des études ont montré que l'exercice peut augmenter de manière significative la manganèse superoxyde dismutase (MnSOD), ce qui permet de lutter contre la production de radicaux libres impliqués dans de nombreux phénomènes oxydatifs. L'exercice permet aussi la production d'ATP et de l'OGG1, une enzyme de réparation de l'ADN, ce qui conduit à une diminution significative du dépôt  $\alpha\beta$  et de production de radicaux libres dans le cerveau des souris APP/PS1, montrant ainsi que l'exercice peut réduire les dommages à l'ADNmt et augmenter la quantité d'ADNmt. [33] Le stress oxydant est en partie dû à l'augmentation des dommages mitochondriaux et au stress généré par les radicaux libres de l'oxygène (ROS). Ces éléments ont des rôles importants dans la physiopathologie de pathologies neurodégénératives. Une hypothèse suggère que les myokines joueraient un rôle d'anti-oxydant en éliminant les ROS et/ ou en protégeant les mitochondries dans le cerveau. Récemment *Swerdlow et Khan* ont proposé l'hypothèse selon laquelle chaque individu voit sa fonction mitochondriale de base déterminée génétiquement. La vitesse du changement mitochondrial quant à elle induite par le vieillissement est déterminée par des facteurs environnementaux. Ainsi, l'augmentation du nombre de mitochondries endommagées pourrait entraîner à la fois des changements neuropathiques et des symptômes de la maladie d'Alzheimer.[33].

Les nombreux rôles que détiennent les mitochondries et l'importance d'une bonne régulation de celles-ci sont indispensables à une bonne santé cognitive. Une bonne dynamique et un bon fonctionnement mitochondrial est d'une importance non négligeable dans la production, la modification et l'accumulation d' $\alpha\beta$  et de P- $\tau$ , ainsi que dans la formation d'oligomères (*Swerdlow, 2018*). En effet, le dysfonctionnement mitochondrial peut être un inducteur en amont de  $\alpha\beta$  et de  $\tau$  phosphorylé. Ces agrégats moléculaires peuvent exacerber le dysfonctionnement mitochondrial s'il existe mettant ainsi en place un cercle vicieux [33].

Les figures 28 et 29 ci-dessous, illustrent le rôle et l'importance des mitochondries dans la pathologie d'Alzheimer.

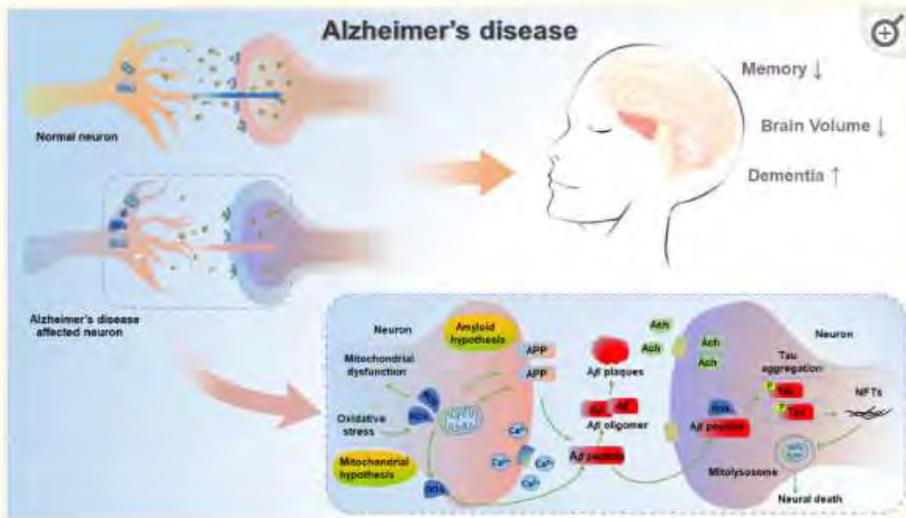


FIGURE 1

Hypothèse de la cascade mitochondriale et hypothèse de la cascade amyloïde dans la MA. Dans les neurones non affectés, les mitochondries saines sont distribuées à travers le neurone. Dans les neurones affectés par la MA, le dysfonctionnement mitochondrial provoque un métabolisme énergétique déficient et un stress oxydatif accru, entraînant ainsi une augmentation du processus amyloïdogène de l'APP et l'agrégation de Tau hyperphosphorylée. L'Aβ pathogène et le Tau hyperphosphorylé peuvent entraîner une altération de la mitophagie, une augmentation ultérieure des mitochondries endommagées ou dysfonctionnelles et un blocage du mitolysosome, entraînant ainsi la mort neuronale dans la MA.

Figure 28 : Les mitochondries dans la maladie d'Alzheimer.

Source: Na Zhao, Bo Xu, L'effet bénéfique de l'exercice physique contre la maladie d'Alzheimer pourrait être lié à une amélioration du métabolisme glucidique du cerveau, Neuroscience Letters, Volume 763, 2021, 136182, ISSN 0304-3940 [33] pour les deux schémas

Source [33] : Na Zhao, Bo Xu, L'effet bénéfique de l'exercice physique contre la maladie d'Alzheimer pourrait être lié à une amélioration du métabolisme glucidique du cerveau, *Neuroscience Letters*, Volume 763, 2021, 136182, ISSN 0304-3940

Bien que les mitochondries semblent être déterminantes dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer, d'autres mécanismes sont également à l'œuvre, telles des modifications épigénétiques (enroulement de certaines portions d'ADN) suite à la pratique d'une activité physique. Ainsi, des phénomènes agissant sur l'enroulement de l'ADN modifient la transcription de celui-ci permettant d'exprimer ou de réprimer l'expression de certains gènes et donc de certaines protéines et ARN. Ces modifications épigénétiques sont très intéressantes et sont de plus en plus ciblées par la recherche et les différentes études.

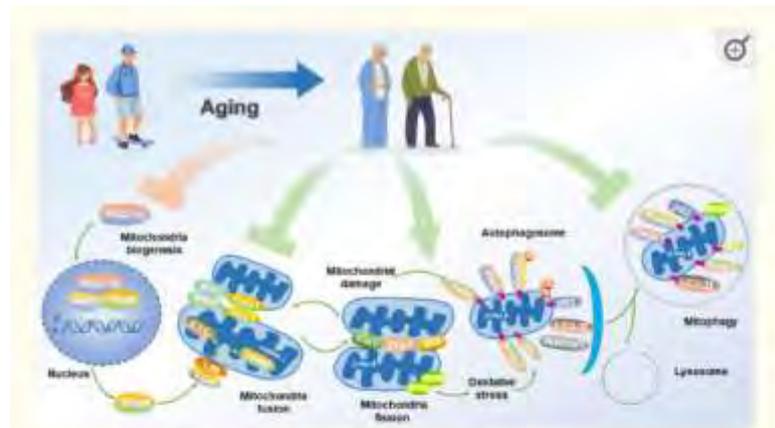


FIGURE 2

Altération de la fonction mitochondriale et de la mitophagie dans la MA. Le neurogène âgé affiche une signalisation PGC-1 $\alpha$  atténuée pour la biogénèse mitochondriale, une fusion et une fission mitochondriales perturbées et un flux de mitophagie supprimé, favorisant ainsi un réseau fragmenté d'organites. Par conséquent, ces événements activent PGC-1 $\alpha$ , permettant ainsi sa translocation vers le noyau où il co-active NRF2 pour réguler à la hausse l'expression de TFAM. Le vieillissement rend certaines zones du réseau mitochondrial dysfonctionnelles. Les protéines de fusion mitochondriales telles que Mfn1/2 et Opa1 pour favoriser la fusion des membranes interne et externe sont régulées à la baisse. Alternativement, les organites endommagés subissent une fission, médiée par l'interaction de protéines telles que Fis1, Drp1 et Mfn1/2 pour resserrer et éliminer les organites, permettant ainsi leur clairance via la mitophagie. Une fois séparés, mitochondries endommagées avec une faible accumulation de  $\Delta\Psi_m$  de PINK1 sur leur membrane externe. PINK1 recrute le Parkin, qui ubiquitine ensuite les protéines de la membrane externe pour signaler l'organe en vue de son élimination par mitophagie. L'adaptateur p62 se lie à l'ubiquitine sur la cargaison étiquetée et au LC3-II intégré dans la membrane du phagophore pour favoriser la formation de l'autophagosome, fusionnant ainsi avec le lysosome pour dégrader les mitochondries endommagées ou dysfonctionnelles.

## 2. Modification de l'homéostasie lipidique

La dérégulation de l'homéostasie lipidique est associée au développement de maladies neurodégénératives tels que la maladie d'Alzheimer et celle de Parkinson [31]. Bien qu'il existe peu d'études définitives sur le sujet, l'homéostasie est un facteur décisif dans la survie cellulaire (maintien d'une bicouche lipidique fonctionnelle des cellules et d'organites fonctionnels). Des molécules sont suspectées de jouer un rôle décisif dans le maintien de l'homéostasie lipidique c'est notamment le cas de certaines myokines [31]. De plus, les radicaux libres (ROS) peuvent principalement augmenter les niveaux de peroxydation lipidique tels que les substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) et le 4-hydroxynonéol (4-HNE), accélérant ainsi les dommages cellulaires engendrés chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer [33]. Certaines études montrent que l'entraînement aérobic (d'endurance donc) et modéré réduit la peroxydation des lipides et les dommages oxydants subit par l'ADN tandis que l'exercice intense ne semble pas provoquer de changements majeurs dans les mitochondries présentes dans le cerveau. Ainsi, exercices physiques adaptés combinés à une supplémentation en antioxydants peuvent diminuer le risque lié à l'âge de modifications de la composition des lipides. [33]

### 3. Modifications épigénétiques et actions sur l'horloge biologique

Les modifications épigénétiques conduisent à définir le concept « d'âge épigénétique » ou « l'âge de méthylation ». Les modifications épigénétiques affectent la plasticité cérébrale à long terme, la neurogenèse et la fonction cognitive. Ces modifications épigénétiques sont causées par le mode de vie, l'alimentation, l'environnement mais aussi par les effets de l'activité physique. De plus, les mécanismes épigénétiques induits par l'activité physique peuvent construire une « mémoire épigénétique ». Ces modifications peuvent, dans certains cas être héréditaires.

Le génome d'un organisme est relativement stable tout au long de sa vie, son expression est quant à elle, influencée par de nombreux facteurs épigénétiques. Des recherches ont montré que l'inactivité et la sédentarité sont épigénétiquement délétères. En effet, il a été rapporté que neuf jours d'alitement peuvent induire une résistance à l'insuline chez des sujets par ailleurs en bonne santé. L'analyse des voies affectées a révélé une régulation négative significative de 34 voies, impliquant principalement des gènes associés à la fonction mitochondriale, dont le co-activateur  $1\alpha$  du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPARGC1A, ou PGC- $1\alpha$ ). Une augmentation de la méthylation de l'ADN de PPARGC1A a également été rapportée, et cette modification épigénétique n'a pas été complètement inversée après quatre semaines de réentraînement, soulignant ainsi l'importance de l'activité physique quotidienne [18].

L'horloge épigénétique est définie par le niveau de méthylation de l'ADN (ADNm). Cette horloge épigénétique est largement utilisée pour distinguer l'âge biologique de l'âge chronologique. La neurodégénérescence liée au vieillissement est associée à une altération épigénétique qui détermine le statut des maladies. L'exercice physique peut affecter le niveau de méthylation de l'ADNm impliquant ainsi une inversion de l'horloge épigénétique dans la neurodégénérescence. [35] En effet, depuis quelques années, le vieillissement cérébral, qui est un facteur de risque de la neurodégénérescence, implique des mécanismes épigénétiques de l'ADN nucléaire. L'épigénétique fait référence (par définition) à des processus physiologiques qui peuvent être héréditaires et qui déterminent les phénotypes cellulaires sans modifier le génome. [35].

Les modifications épigénétiques (méthylation des ilots CpG, acétylations d'histones ainsi que le rôle non négligeable des microARN) sont associées à des dommages liés à la santé cérébrale et aux maladies neurodégénératives. L'ADN méthylé (ADNm) est une modification épigénétique fondamentale qui coordonne l'expression des gènes, et son niveau a été considéré comme une marque pour la prédiction de l'âge. Les changements liés à l'âge sont souvent liés aux niveaux fluctuants de méthylation de gènes spécifiques qui sont proposés comme un estimateur (multi-tissu) potentiel de l'âge biologique conduisant au concept de l'horloge épigénétique. Ainsi, les patients atteints de cancer et de maladies neurodégénératives sont biologiquement plus âgés (vieillesse pathologique). Il faut savoir que l'horloge épigénétique est actuellement fréquemment utilisée pour évaluer l'état de vieillissement des populations [35]. L'exercice physique a le potentiel d'inverser l'horloge épigénétique luttant ainsi contre la neurodégénérescence.

Une partie des effets de l'environnement et de l'exercice sur le long terme s'expliquent en partie par l'épigénétique [36]. Ainsi, il apparaît que l'exercice physique inverse l'horloge épigénétique dans le cerveau vieillissant assurant ainsi une lutte contre des effets et de la survenue de maladies neurodégénératives [35].

La Figure 30 ci-dessous illustre ces propos.

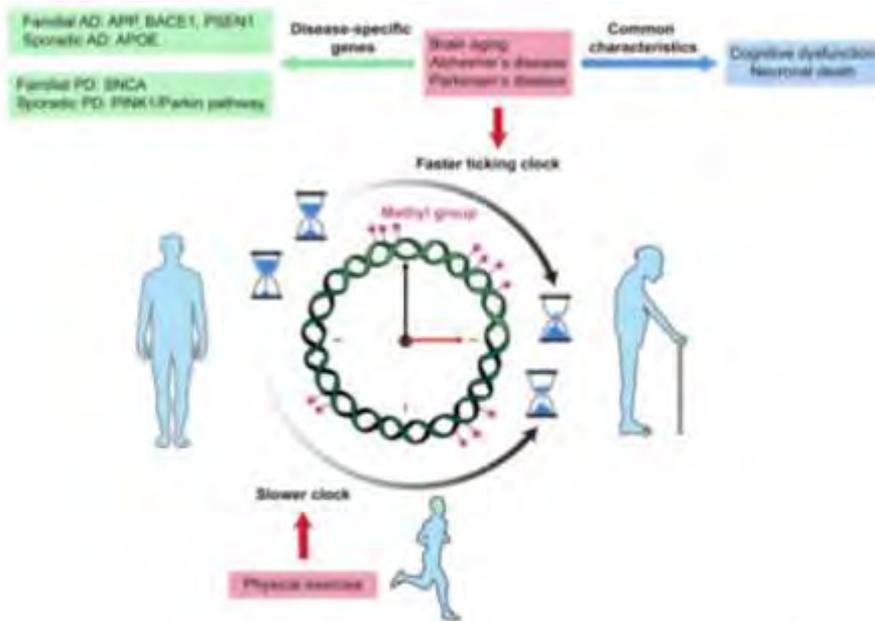


Figure 30 : Rôles de l'exercice physique dans la neurodégénérescence dans l'horloge épigénétique.

Source : [35]  
 Xu, M., Zhu, J., Liu, XD. *et al.* Roles of physical exercise in neurodegeneration: reversal of epigenetic clock. *Transl Neurodegener* 10, 30 (2021). Lee B, Shin M, Park Y, Won SY, Cho KS. Physical Exercise-Induced Myokines in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 May 28;22(11):5795. doi: 10.3390/ijms22115795. PMID: 34071457; PMCID: PMC8198301

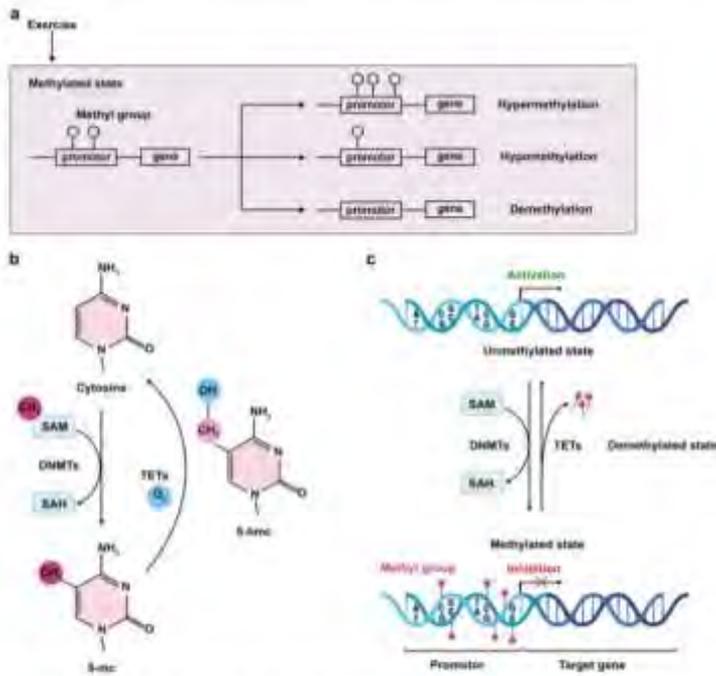
L'exercice physique (EP) inverse l'horloge épigénétique dans le cerveau vieillissant et dans les maladies neurodégénératives. L'horloge épigénétique est associée au cerveau âgé et aux maladies neurodégénératives, qui montrent toutes deux un âge épigénétique accéléré. Le PE retarde l'horloge en agissant sur leurs pathologies courantes (dysfonctionnement cognitif et mort neuronale) et les gènes liés à la maladie sous-jacents à l'ADNm. MA : APP, BACE1 et PSEN1 dans la MA familiale ; APOE dans AD sporadique. MP : SNCA dans la MP familiale ; PINK1 et Parkin dans la MP sporadique

Il est reconnu que le vieillissement cérébral est distinct des maladies neurodégénératives, le vieillissement cérébral est physiologique tandis que la neurodégénérescence est pathologique. En effet, dans les maladies neurodégénératives, la diminution des fonctions cognitives ne constitue pas le seul symptôme observé, les principaux symptômes comprennent également des altérations progressives des capacités d'apprentissage et de mémoires, l'altération de ces fonctions pouvant, si elles ne sont pas prises en charge, mener à la démence [35].

Des lors, l'ADNm peut non seulement prédire l'âge biologique car il est associé au vieillissement cérébral mais, il peut également être impliqué dans les maladies neurodégénératives. Si des modifications épigénétiques peuvent favoriser l'apparition de maladies alors il apparaît probable que des modifications épigénétiques peuvent soigner ou modifier la physiopathologie des maladies neurodégénératives [35] : une relation étroite entre l'ADNm et la plasticité synaptique dans la neurodégénérescence a été démontrée.

La Figure 31 met en évidence les différents effets qu'exercent l'exercice physique sur l'ADNm et plus précisément sur les modifications épigénétiques qu'il engendre.

La Figure 32 quant à elle met en évidence certaines modifications épigénétiques induites par l'exercice physique.



L'exercice modifie l'état de l'ADNm. ( a ) L'exercice physique modifie l'état de l'ADNm, y compris l'hyperméthylation, l'hypométhylation et la déméthylation pour influencer l'expression des gènes. ( b ) L'ADNm fait référence à la liaison covalente entre un groupe méthyle de S adénosyl méthionine (SAM) et la position carbone 5 de la cytosine dans le dinucléotide CpG du génome (catalysée par les DNMT). La 5-hydroxyméthylcytosine (5-hmC) est un intermédiaire lors de la déméthylation active de l'ADN. La conversion de 5-mC en 5-hmC est médiée par les TET. L'ADNm conduit généralement au silencement génique, mais le phénomène s'inverse dans un état déméthylé.

Figure 31 : L'exercice modifie l'état de l'ADNm

Source : [35]  
 Xu, M., Zhu, J., Liu, XD. *et al.* Roles of physical exercise in neurodegeneration: reversal of epigenetic clock. *Transl Neurodegener* 10, 30 (2021). Lee B, Shin M, Park Y, Won SY, Cho KS. Physical Exercise-Induced Myokines in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 May 28;22(11):5795. doi: 10.3390/ijms22115795. PMID: 34071457; PMCID: PMC8198301

Figure 32 : Le paysage de la méthylation de l'ADN des stimuli d'exercice dans l'hippocampe de souris.

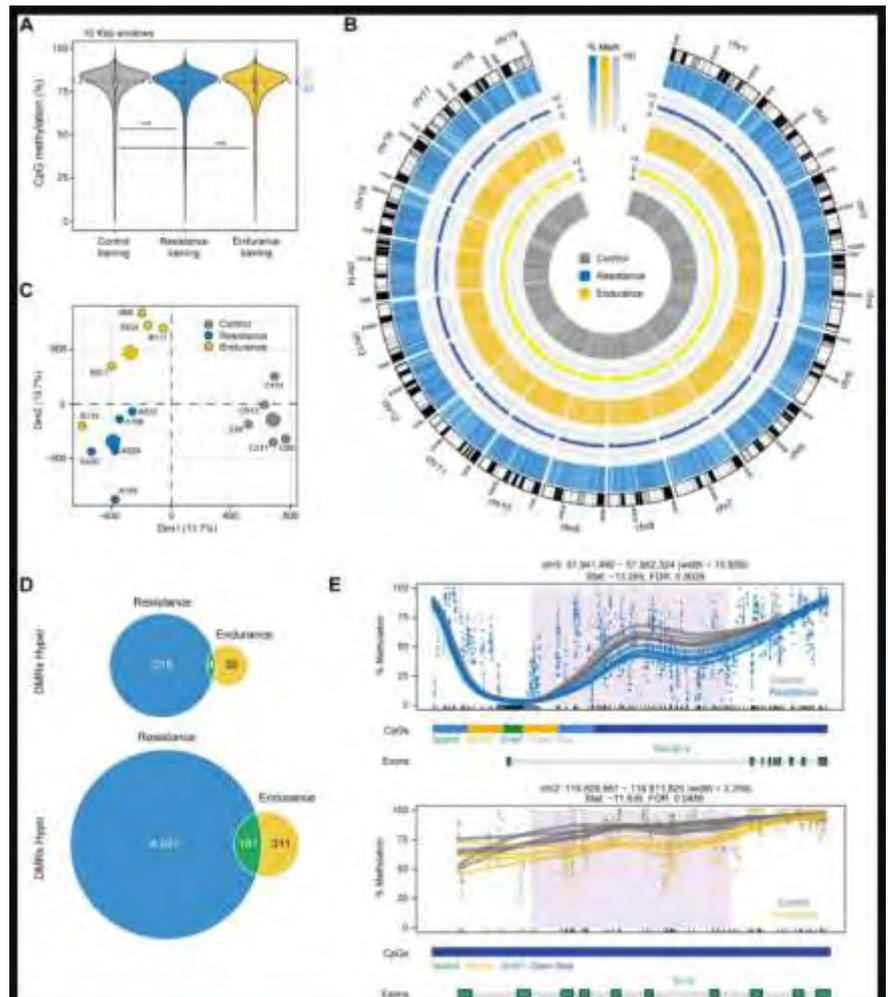
**A)** Graphiques de violon montrant les niveaux globaux de méthylation de l'ADN des sites CpG dans l'hippocampe de souris soumis à différentes conditions d'entraînement. Le graphique représente la distribution en pourcentage de la méthylation CpG du génome segmenté dans des fenêtres génomiques de 10 Kpb, tel qu'obtenu par WGBS. La signification statistique des différences entre le contrôle et la condition de résistance ou d'endurance a été calculée au moyen d'un test de somme des rangs de Wilcoxon bilatéral (\*\*\*) =  $p < 0,001$ .

**B)** Circos-plot illustrant les niveaux de méthylation de l'ADN le long du génome mm10. La méthylation de CpG a été moyennée dans des fenêtres génomiques de 10 Mbp et la valeur moyenne de méthylation de l'ADN pour chaque condition d'entraînement est représentée sous forme de piste de carte thermique. Les barres intérieures représentent les changements globaux de méthylation de l'ADN entre la condition de résistance (bleu) ou d'endurance (jaune) et le contrôle. L'échelle indique la direction et l'ampleur du changement (en pourcentage).

**C)** Analyse en composantes principales pour  $2 \times 10^6$  sites CpG les plus variables dans tous les échantillons inclus dans l'étude de méthylation de l'ADN. La proportion de variance expliquée pour les composantes PC1 (Dim1) et PC2 (Dim2) est indiquée. Les points pointillés représentent les centroïdes du cluster

**D)** Diagramme de Venn illustrant le nombre total de DMR hyper- ou hypométhylés observés dans le contexte des conditions de résistance versus contrôle (bleu) ou d'endurance versus contrôle (jaune). Le nombre de DMR qui se chevauchent observés dans les deux types de formation est surligné en vert.

**E)** Courbes linéaires indiquant le profil de méthylation de l'ADN pour différents DMR et conditions d'entraînement. Le contexte CpG et l'emplacement du site CpG sont mappés aux coordonnées génomiques correspondantes. Les points indiquent le pourcentage de méthylation de l'ADN des sites CpG mesurés individuellement. D'autres statistiques et la largeur DMR sont indiquées en haut de la figure. Les zones ombrées représentent les emplacements avec une méthylation significativement différentielle entre les conditions d'exercice et de contrôle telles qu'obtenues par DMRseq (FDR < 0,05).



Source [36] :

Rocío G. Urduñigo, Juan Ramon Tejedor, Manuel Fernández-Sanjurjo, Raúl F. Pérez, Alfonso Peñarroya, Cecilia Ferrero, Helena Codina-Martínez, Carlos Díez-Planellas, Paola Pinto-Hernández, Juan Castilla-Silgado, Almudena Coto-Vilcapoma, Sergio Díez-Robles, Noelia Blanco-Agudín, Cristina Tomás-Zapico, Eduardo Iglesias-Gutiérrez, Benjamín Fernández-García, Agustín F. Fernández, Mario F. Fraga, Physical exercise shapes the mouse brain epigenome, *Molecular Metabolism*, Volume 54, 2021, 101398, ISSN 2212-8778

Il a été montré que l'ADNm et la déméthylation sont les clés de la régulation de la plasticité synaptique liée à l'activité physique, de la mémoire et de l'amélioration des défauts cognitifs. Les maladies neurodégénératives conduisent souvent à la perte des structures et des fonctions neuronales. [35]. Les maladies neurodégénératives sont caractérisées par le déclin cognitif et par la perte de mémoire qui sont principalement compensées par la neuroplasticité du SNC – une capacité adaptative qui permet de modifier la structure et le fonctionnement du cerveau en réponse aux stimulations environnementales. Il a été constaté que l'exercice (à une intensité appropriée) peut augmenter le volume du cortex préfrontal ce qui s'oppose avec le rétrécissement du volume cérébral que l'on peut habituellement observer chez les populations vieillissantes. Cette augmentation de volume cérébral empêche la détérioration des structures cérébrales qui surviennent avec l'âge. De même, la course à pied permet d'améliorer la neurogenèse et ainsi d'accélérer la récupération de la plasticité synaptique aboutissant de ce fait à une récupération de la capacité de mémoire.

- Epigénétique et BDNF

Les enzymes et facteurs de transcription impliqués dans la lutte contre le stress oxydant tels que SOD2 et Nrf2 sont régulés entre autres par l'ADNm. Autrement dit, la méthylation des promoteurs et autres séquences de ces gènes modifie leur expression protéique. Ces méthylations pourront être modifiées par l'action de l'activité physique. [35] L'exercice physique atténue les effets négatifs de l'ADNm associés à la neurodégénérescence et régule également la survie neuronale. L'activité physique peut affecter indirectement les enzymes DNMT, celles-ci jouent un rôle critique dans la survie neuronale et dans la méthylation de l'ADN. [35]. Outre ces enzymes, le déclin progressif et dramatique du BDNF induit par le vieillissement cérébral est une cible thérapeutique tout aussi importante. Il existe une association négative entre l'ADNm, l'expression de BDNF, et le vieillissement qui induit une méthylation accrue dans les exons/promoteurs BDNF I, II, et IV dans le cortex frontal orbital. Dans une certaine mesure, l'exercice pourrait contribuer positivement au maintien et à l'amélioration de la santé cérébrale en modulant l'expression du BDNF [35].

Le BDNF n'est pas la seule molécule importante dans la protection de la maladie d'Alzheimer. En effet, d'autres molécules voient la méthylation de leur gène changer c'est notamment le cas de PGC-1 $\alpha$ .

- Epigénétique et PGC-1 $\alpha$

L'expression de certains gènes est régulée par un co-activateur transcriptionnel qui est PGC-1 $\alpha$ . Comme vu précédemment, l'expression de PGC-1 $\alpha$  est induite dans les muscles par l'exercice et intervient dans de nombreux processus biologiques liés au métabolisme énergétique. Selon l'intensité de l'exercice, dans les muscles, l'activité physique réduit le niveau de méthylation du promoteur PGC-1 $\alpha$  de manière dépendant de l'intensité, ce qui entraîne une modification de la quantité du niveau d'ARNm.

Un déficit en PGC-1 $\alpha$  provoque d'importants dommages neurodégénératifs et réduit l'expression

neuronale du FNDC5 et du BDNF dans le cerveau. Par conséquent, la voie PGC-1 $\alpha$ -FNDC5-BDNF qui est un régulateur important de la diaphonie muscle-cerveau peut également être une cible thérapeutique. [35].

Outre, PGC-1 $\alpha$ , une cytokine semble déterminante dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer et l'intérêt qu'elle suscite croit au fil du temps.

- Epigénétique et l'IL1 $\beta$

Les résultats de plusieurs études placent l'IL-1 $\beta$  comme déterminante dans la lutte contre les maladies neurodégénératives. Son expression est significativement diminuée dans le contexte d'exercice de résistance mais pas d'endurance. L'IL-1 $\beta$  semble indiquer une association complexe avec d'autres cytokines. L'interleukine-1 $\beta$  est une cytokine pro-inflammatoire produite par la microglie dans le cerveau vieillissant constituant ainsi une première ligne de défense dans le maintien de l'homéostasie cérébrale. L'expression d'IL-1 $\beta$  peut favoriser la neuroinflammation mais, sa surexpression dans l'hippocampe active les cellules gliales et semble améliorer l'évolution de maladie d'Alzheimer. Dans des conditions bien définies, les concentrations d'IL-1 $\beta$  peuvent augmenter mais il semble que cette molécule ait des effets non négligeables sur la plasticité synaptique hippocampique, dans l'apprentissage et dans la mémoire (selon sa concentration et selon l'âge de l'individu). En outre, l'exercice favorise l'hypométhylation de l'ADN dans l'hippocampe quel que soit le modèle d'exercice utilisé. Cependant, l'entraînement en endurance et en résistance peuvent activer différentes voies génétiques qui sont associées à la neuroplasticité. Les données épigénétiques mais également du transcriptome fournis par les différents essais cliniques et études permettent de comprendre les mécanismes moléculaires par lesquels le sport joue un rôle dans la prévention et dans la lutte contre les maladies neurodégénératives. [36]. Il est évident que la connaissance des voies moléculaires mises en jeu lors d'une pratique sportive permettra de fournir de nouvelles cibles thérapeutiques quant à la lutte contre les pathologies neurodégénératives. La maladie d'Alzheimer (au même titre que d'autres pathologies) est liée à des changements épigénétiques (hypométhylations et hyperméthylations, acétylations et désacétylations d'histones) dans sa pathogenèse. Les altérations épigénétiques constituent des cibles thérapeutiques potentielles pour améliorer les phénotypes des pathologies neurodégénératives. [35]

Parallèlement au développement de cette voie de traitement, une autre voie utilisant les cellules souches comme moyen de traitement est ciblée par de nombreuses recherches.

## 4. Modification de l'état quiescent des cellules souches – cellules précurtrices neurales radiales (rNSPC)

Les cellules neurales radiales sont quiescentes dans des conditions physiologiques et sont considérées comme un réservoir latent de neurones participant à la neurogenèse. De nouvelles études ont montré que l'exercice physique peut faire passer ces cellules quiescentes dans un état actif permettant ainsi à ces cellules de rentrer dans le cycle cellulaire et donc de participer à la neurogenèse. Dans certaines conditions, et selon les stimuli, les rNSPC peuvent subir une division asymétrique, donnant naissance à des progéniteurs neuronaux dits « amplificateurs ». Ces progéniteurs neuronaux sont des cellules à prolifération rapide, qui se différencient immédiatement en neurones. L'état intrinsèque de rNSPC, (repos ou actif) peut être déterminé par la quantité de radicaux libres cellulaires. Or, l'exercice physique joue un rôle dans les variations de ces radicaux libres pour préparer les rNSPC à entrer dans le cycle cellulaire. [35].

L'exercice physique tient donc un rôle dans la différenciation des cellules souches neurales radiales mais permet également de maintenir une homéostasie du pool des cellules souches. [35]

Les effets de l'exercice physique ne concernent pas seulement le changement d'état des cellules mais concerne également l'homéostasie lipidique, facteur indispensable au maintien d'une bonne intégrité cellulaire.

## 5. Rôle sur la neuroinflammation présente dans la maladie d'Alzheimer

L'exercice est étroitement corrélé à l'amélioration de la capacité antioxydante du cerveau et à la réduction des dommages induits par le stress oxydant ce qui empêche les changements rédox associés au vieillissement et aux maladies neuro-dégénératives. En effets, chez des souris après 3 mois d'exercice sur tapis roulant, une activité accrue des enzymes antioxydantes telles que SOD et CAT dans le cerveau est détectée tandis que l'expression de la protéine  $\tau$  hyperphosphorylée est diminuée. De même, il a été observé une réduction des indicateurs oxydatifs tels que le disulfure de glutathion (GSSG) (chez des modèles murins particulier) [33] et une amélioration de l'activité Super-Oxyde-Dismutase hippocampique dans le tissu. Dans les cellules considérées comme saines, de nombreux mécanismes et enzymes sont impliqués dans la lutte contre l'oxydation qui survient avec le temps. Les principales enzymes impliquées sont les suivantes : le facteur 2 lié au facteur nucléaire érythroïde (Nrf2) et la superoxyde dismutase 2 (SOD2). [35].

L'exercice physique peut être utilisé comme stratégie efficace pour améliorer l'activité enzymatique anti-oxydante des neurones, réduire la libération de radicaux libres, améliorer l'oxydation excessive des lipides, des protéines et de l'ADN et réduire le niveau de stress oxydant provoquant par la suite un ralentissement de la progression de la maladie d'Alzheimer [33].

L'intensité de l'entraînement physique doit être prise en compte, en particulier dans l'entraînement physique à long terme. Ainsi, un entraînement de faible intensité peut augmenter la prolifération cellulaire et la neurogenèse, et empêcher une activation excessive de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'exercice vigoureux est un défi bioénergétique qui peut améliorer la capacité des neurones à résister au stress. Il semblerait que l'exercice de faible intensité ou d'intensité modérée semble être le type d'exercice le plus efficace pour protéger et restaurer le cerveau vieillissant chez les rats. [13].

Il n'est pas facile de mettre en place et de comparer les études entre elles quant au rôle de l'exercice physique sur la neuro-inflammation car, l'âge, les caractéristiques des animaux (variations inter-individuelles) pour des tests réalisés en laboratoire peuvent rendre compte de résultats parfois controversés. [33]

Outre son rôle sur la neuro-inflammation, l'exercice physique semble être indiqué dans de nombreux autres domaines. Ainsi, des travaux sur l'efficacité neuronale semblent ouvrir des pistes prometteuses.

## 6. Rôle de l'activité physique sur l'efficacité neuronale

Certaines études appuient le fait qu'une condition physique élevée associée à un entraînement physique permettrait de réduire le déclin du fonctionnement du système nerveux central conduisant à un traitement de l'information plus rapide et plus efficace vis-à-vis d'un individu ne pratiquant pas d'activité physique. Ceci peut être expliqué parce que l'activité physique permettrait de développer un nombre plus important de connexions synaptiques, les travaux de *Colcombe et al. (2003)* montrant que des adultes âgés ayant un haut niveau d'aptitude physique aérobie subissent moins de perte de substance grise et blanche que des personnes âgées ayant des capacités physiques aérobiques moins importantes. [40]

Cette amélioration de l'efficacité neuronale peut également résider dans le fait qu'il existe (à la suite de la pratique d'une activité physique) une meilleure vascularisation du système nerveux central entraînant ainsi une modification du flux sanguin dans le cerveau aboutissant ainsi à une meilleure oxygénation du système nerveux central. Ainsi, l'hypothèse veut que la meilleure oxygénation et l'augmentation du débit sanguin dans le cerveau améliore le métabolisme glucidique et le métabolisme des neurotransmetteurs qui sont, tous deux, inaliénables au bon fonctionnement cognitif. Cette théorie a été validée empiriquement (via des techniques d'imagerie cérébrale) par Colcombe et al. en 2004 et leurs travaux de comparaisons d'activation des aires corticales des régions frontales et pariétales - chez des individus plus ou moins entraînés - impliquées dans la réalisation de tâches d'attentions sélectives qui nécessitent vitesses de réponses et capacités d'inhibitions.

D'autres études menées par des scientifiques semblent indiquer que d'autres mécanismes, insoupçonnés aux premiers abords, semblent avoir un effet sur l'état cognitif de la personne. Ainsi, le microbiote semble jouer également un rôle non négligeable dans la santé neuronale.

## 7. Effet de l'exercice physique sur le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est l'appellation donnée aux micro-organismes (Bactéries, Champignons, Protistes) vivants dans le tube digestif. La composition de la flore intestinale (microbiote) est affectée par l'exercice, le vieillissement, l'alimentation. Les myokines peuvent avoir des effets sur la composition du microbiote intestinal [31] et en retour, il est prouvé que le microbiote affecte non seulement le profil des myokines mais est étroitement lié à la survenue des maladies neurodégénératives (rôle dans l'inflammation notamment). L'exercice favoriserait également des changements dans la composition du microbiote associés à une augmentation des voies anti-oxydantes et anti-inflammatoires (*Gubert et al., 2020*) [22]. Or, sachant que les maladies neuro-dégénératives dont la maladie d'Alzheimer est une maladie neuro-inflammatoire, l'implication des voies anti-oxydantes est intéressante dans la prise en charge de cette pathologie.

## Conclusion

L'amélioration globale des conditions de vie dans la population française conduit à un vieillissement de la population. Cette avancée en âge s'accompagne également d'une augmentation des comorbidités et de l'émergence de pathologies spécifiques du vieillissement. Ainsi, de nouveaux problèmes de santé publique apparaissent.

Dans cette thèse, les maladies neurodégénératives les plus répandues en France ont été étudiées à travers le prisme de l'activité physique. En effet, de plus en plus de campagnes visent à promouvoir le respect de règles hygiéno-diététiques. Ces règles visent à limiter les carences et les effets délétères que provoqueraient le non-respect de celles-ci.

Les pathologies neurodégénératives ont une composante génétique et épigénétique permettant de mettre en évidence que l'environnement tient une place non négligeable dans la survenue de ces pathologies, leurs avancées et leurs développements. Cet environnement devra être étudié et amélioré afin de maintenir une population en bonne santé. Les pathologies neuro-dégénératives, pour la plupart non curable, sont complexes à prendre en charge et nécessitent une prise en charge multidisciplinaire et globale du patient.

Bien que la pratique sportive apparaisse intéressante pour préserver la santé mentale, psychique et cognitive des individus, la prescription de séances de sport par un médecin n'est pas très répandue bien qu'elle soit possible.

Malgré le manque de biomarqueurs spécifiques de pathologies, de plus en plus d'études concernent les effets d'une pratique physique sur la santé. Qu'elle soit d'endurance ou pas, intensive ou non, tant qu'elle est répétée dans le temps la pratique physique semble avoir de nombreux effets positifs sur la santé.

En effet, la pratique du sport même à faible intensité permet une amélioration de la mémoire spatiale et un maintien de l'activité du complexe hippocampique. Au cours de ces études, des analyses poussées du sécrétome, protéome mais également des métabolites et micros-ARN mis en jeu sont menées dans le but de mettre en évidence des réseaux physiologiques existant au sein de l'organisme pour pouvoir développer par la suite des pharmaco-mimétiques.

Ainsi, la recherche a permis de mettre en lumière de nombreuses voies telles que celles de l'APO $\epsilon$ 4 celle de l'AMPK-PKC-1 $\alpha$ -PPAR $\beta/\epsilon$  et SIRT1-FOXO1/3-PINK1 liées à la voie SIRT1-BDNF. D'une façon générale, l'organisme à travers les différentes contraintes qu'il subit lors de l'activité physique, lutte en maintenant une homéostasie moléculaire en réduisant par exemple les radicaux libres ce qui conduit à une réduction de la neuro-inflammation responsable de la mise en place de nombreuses pathologies dont celle d'Alzheimer.

Les sécrétions accrues de certaines molécules à la suite d'une activité physique soulignent le rôle non négligeable de certaines d'entre elles dont les cytokines pro-inflammatoires (telles que l'IL-6), les myokines, certains facteurs de croissances (FGF2, FGF21, IGF1) mais aussi certains facteurs

neurotrophiques dont le BDNF. Ces sécrétions de molécules sont en lien avec une meilleure neurogenèse associée à une libération de neurotransmetteurs de qualité.

Certaines de ces molécules sont impliquées directement et indirectement dans des mécanismes à plus grande échelle telle que l'amélioration du flux sanguin ou la correction de certains dysfonctionnements mitochondriaux.

Ainsi, une activité physique appropriée joue un rôle dans la prévention et la réduction de la sévérité des différentes pathologies neuro-dégénératives car elle permet d'améliorer la dynamique mitochondriale. En effet, il a été montré qu'un réseau mitochondrial de qualité est corrélé à une plasticité et survie neuronales. De nombreuses études expérimentales et épidémiologiques ont démontré qu'un mode de vie sain et physiquement actif réduit le risque et la gravité des maladies neurologiques. De plus, l'exercice physique a des retombés sur l'humeur, le déclin de la mémoire et améliore la cognition des patients. Il semble également que la pratique sportive d'intensité faible ou modérée ait le plus d'impact sur les régions cérébrales corticales et sous-corticales entraînant une diminution de la perte de matière grise, une augmentation du volume de l'hippocampe s'opposant ainsi à l'atrophie cérébrale qui s'installe progressivement avec le vieillissement.

Au niveau moléculaire, les modifications épigénétiques semblent jouer un rôle important dans les bénéfices associés à l'exercice, en particulier en modulant l'état cellulaire (quiescence ou division) de certains progéniteurs neuronaux.

Les différentes voies moléculaires mises en avant ne doivent pas s'exclure car elles sont intimement liées et constituent une vision à plusieurs facettes de la pathologie d'Alzheimer. La compréhension de ces mécanismes et l'identification des cibles thérapeutiques possibles permettront de développer des traitements plus adaptés.

L'exercice physique a un potentiel élevé d'amélioration clinique des symptômes des maladies neurodégénératives, d'inversion du vieillissement (via l'inversion de l'horloge épigénétique) et dans la prévention de certaines maladies liées à l'âge. L'identification de nouvelles cascades enzymatiques et de nouveaux processus physiologiques mènera à de nouvelles voies thérapeutiques. Dès lors, les études sur les effets du sport sur la santé doivent être encouragées.

Il est peu probable qu'un seul médicament ou cible thérapeutique permette de reproduire les multiples avantages de l'exercice sur la physiologie du cerveau et du corps. En effet, les traitements pharmacologiques des patients demeurent pour l'instant inadaptés et inefficaces la plupart du temps. Néanmoins, la compréhension et l'identification des voies moléculaires et des différents mécanismes qui potentialisent les effets neurotrophiques de l'exercice (d'endurance) sont nécessaires pour le développement thérapeutique de la maladie d'Alzheimer. Ces différentes recherches ont également permis de mettre en évidence certains mécanismes pouvant être responsables de l'apparition de la maladie d'Alzheimer (Diabète de type III) et sur lesquels des traitements pourraient agir. Les défis actuels résident dans les différentes possibilités d'entraînement qui existent.

Outre ces avancées, des limites - pouvant expliquer les différences de résultats entre les études - existent. L'une de ces limites concernent la répétabilité des expériences dans le temps et entre les

patients.

Premièrement, l'intensité de l'entraînement est un paramètre difficile à étudier. L'intensité globale de ces protocoles d'entraînement en endurance n'aurait peut-être pas été suffisante pour obtenir un effet d'entraînement significatif. De plus, les patients au stade intermédiaire ou avancé de la maladie pourraient ne pas être en mesure d'atteindre des stimuli d'entraînements suffisamment élevés en raison de troubles moteurs et cognitifs. Par conséquent, l'entraînement physique pourrait être une stratégie valable pour moduler les symptômes de la maladie uniquement pendant les stades initiaux de la pathologie.

Deuxièmement, dans la plupart des études intégrant des exercices de résistance, des informations importantes sur les déterminants des exercices de résistance sont manquantes. Ce manque d'information complique l'interprétation des effets de l'entraînement en résistance. Il faut élaborer des entraînements ou programmes physiques avec le volume, l'intensité et la modalité d'entraînement qui modulent le mieux les symptômes de la maladie.

Troisièmement, les études menées chez des patients doivent intégrer des mesures exactes de la composition corporelle (attention à l'atrophie musculaire) et des conseils nutritionnels. Quatrièmement, les progrès individuels suggèrent que l'adaptation aux stimuli d'entraînements sous-tendent une grande variabilité interindividuelle. Ainsi, des études de cohortes plus importantes pourraient éclairer davantage les modifications individuelles envisagées spécifiquement par un exercice ou une pratique particulière chez un groupe d'individus bien défini.

Enfin, d'autres difficultés apparaissent quand on cherche à comparer des études entre elles : la condition physique de base, les facteurs alimentaires, les antécédents de l'individu, le mode de vie et de nombreux autres paramètres entrent en jeu. C'est pourquoi il faut constituer des groupes d'études comparables entre eux sans sous-représenter un genre ou même une origine. Il faudra également que toutes les catégories sociales soient représentées dans ces essais.

Plus généralement et assurément avec philosophie il convient de s'apercevoir que pour limiter les effets négatifs de notre environnement qu'il soit physique, génétique ou social il faut être dans un perpétuel mouvement, notre corps indissociable de notre esprit doit toujours être en mouvements. Ainsi, le mouvement apparait comme intrinsèquement lié à la vie et à une bonne santé mentale et physique. Maintenir une dynamique c'est lutter, maintenir un mouvement c'est vivre ainsi, la pratique sportive ne doit pas être vue comme une contrainte mais comme une façon de vivre. Peu importe son niveau et ses capacités, bouger, et avoir à cœur de se réaliser à travers le sport ne peut être qu'encouragé. Une simple balade à pied répétée dans le temps est utile dans la prévention et dans le maintien de la santé globale de l'individu. Partager du temps avec des individus passionnés eux aussi par le sport permet d'assurer des liens sociaux qui peuvent manquer avec l'avancée en âge. Le sport apparait alors comme synonyme de vie et de bonne santé mais apparait aussi fédérateur.

## Bibliographie

- [0]. « Vieillesse et santé » site de l'OMS : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- [1]. Gonzales MM, Garbarino VR, Pollet E, Palavicini JP, Kellogg DL Jr, Kraig E, Orr ME. Biological aging processes underlying cognitive decline and neurodegenerative disease. *J Clin Invest*. 2022 May 16;132(10):e158453. doi: 10.1172/JCI158453. PMID: 35575089; PMCID: PMC9106343.
- [2]. Adrian De la Rosa, Gloria Olaso-Gonzalez, Coralie Arc-Chagnaud, Fernando Millan, Andrea Salvador-Pascual, Consolacion García-Lucerga, Cristina Blasco-Lafarga, Esther Garcia-Dominguez, Aitor Carretero, Angela G. Correas, Jose Viña, Mari Carmen Gomez-Cabrera, Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease, *Journal of Sport and Health Science*, Volume 9, Issue 5, 2020, Pages 394-404, ISSN 2095-2546
- [3]. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives>
- [4]. Siddappaji KK, Gopal S. Molecular mechanisms in Alzheimer's disease and the impact of physical exercise with advancements in therapeutic approaches. *AIMS Neurosci*. 2021 Mar 19;8(3):357-389. doi: 10.3934/Neuroscience.2021020. PMID: 34183987; PMCID: PMC8222772.
- [5]. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-d-alzheimer-et-autres-demences/la-maladie/#tabs>
- [6]. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-d-alzheimer-et-autres-demencesce>
- [7]. Chromiec PA, Urbaś ZK, Jacko M, Kaczor JJ. The Proper Diet and Regular Physical Activity Slow Down the Development of Parkinson Disease. *Aging Dis*. 2021 Oct 1;12(7):1605-1623. doi: 10.14336/AD.2021.0123. PMID: 34631210; PMCID: PMC8460298.
- [8]. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Maladie d'Alzheimer. *Lancet*. 2021 Jun 12;397(10291):2284-2303. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X. Epub 2021 Apr 10. PMID: 33848468.
- [9]. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-du-motoneurone/la-maladie/#tabs>
- [10]. Bastiaan R Bloem, Michael S Okun, Christine Klein, Parkinson's disease, *The Lancet*, Volume 397, Issue 10291, 2021, Pages 2284-2303, ISSN 0140-6736

[11].

[https://campus.vidal.fr/recommandations/2756/maladies\\_rares/sclerose\\_laterale\\_amyotrophique/https://campus.vidal.fr/recommandations/2756/maladies\\_rares/sclerose\\_laterale\\_amyotrophique/](https://campus.vidal.fr/recommandations/2756/maladies_rares/sclerose_laterale_amyotrophique/https://campus.vidal.fr/recommandations/2756/maladies_rares/sclerose_laterale_amyotrophique/)

[12]. Sclérose latérale amyotrophique Pradat, P.-F.; Corcia, P.; Meininger, V.; Neurologie, 2016-04-01, Volume 39, Issue 2, 1-15, 2016 Elsevier Masson SAS

[13]. <https://www.frm.org/recherches-maladies-rares/maladie-de-huntington/focus-sur-la-maladie-de-huntington#chiffres-cles>

[14]. <https://www.inserm.fr/dossier/huntington-maladie/>

[15]. Adrian De la Rosa, Gloria Olaso-Gonzalez, Coralie Arc-Chagnaud, Fernando Millan, Andrea Salvador-Pascual, Consolacion García-Lucerga, Cristina Blasco-Lafarga, Esther Garcia-Dominguez, Aitor Carretero, Angela G. Correas, Jose Viña, Mari Carmen Gomez-Cabrera, Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease, Journal of Sport and Health Science, Volume 9, Issue 5, 2020, Pages 394-404, ISSN 2095-2546,

[16]. [https://www.cairn.info/revue-science-et-motricite1-2008-1-page-9.htm#:~:text=Colcombe%20et%20Kramer%20\(2003\)%2C,des%20participants%20engag%C3%A9s%20dans%20un%20un%20:2008](https://www.cairn.info/revue-science-et-motricite1-2008-1-page-9.htm#:~:text=Colcombe%20et%20Kramer%20(2003)%2C,des%20participants%20engag%C3%A9s%20dans%20un%20un%20:2008)

[17]. Luan X, Tian X, Zhang H, Huang R, Li N, Chen P, Wang R. Exercise as a prescription for patients with various diseases. J Sport Health Sci. 2019 Sep;8(5):422-441. doi: 10.1016/j.jshs.2019.04.002. Epub 2019 Apr 18. PMID: 31534817; PMCID: PMC6742679.

[18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/s.docadis.univ-tlse3.fr/pmc/articles/PMC6770965/> : Di Liegro CM, Schiera G, Proia P, Di Liegro I. Physical Activity and Brain Health. Genes (Basel). 2019 Sep 17;10(9):720. doi: 10.3390/genes10090720. PMID: 31533339; PMCID: PMC6770965.

[19]. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1545968314562108> : Svensson M, Lexell J, Deierborg T. Effects of Physical Exercise on Neuroinflammation, Neuroplasticity, Neurodegeneration, and Behavior: What We Can Learn From Animal Models in Clinical Settings. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2015;29(6):577-589. doi:10.1177/1545968314562108

[20]. Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Takahashi R. Long-term Effect of Regular Physical Activity and Exercise Habits in Patients With Early Parkinson Disease. *Neurology*. 2022 Feb 22;98(8):e859-e871. doi: 10.1212/WNL.0000000000013218. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35022304; PMCID: PMC8883509

[21]. <https://www.inserm.fr/dossier/sclerose-laterale-amyotrophique-sla-maladie-charcot/>

[22]. Sujkowski, Luke Hong, R.J. Wessells, Sokol V. Todi, The protective role of exercise against age-related neurodegeneration, Ageing Research Reviews, Volume 74, 2022, 101543, ISSN 1568-1637,

[23]. Appel, Stanley H.; Beers, David R.; Zhao, Weihua. Amyotrophic lateral sclerosis is a systemic disease: peripheral contributions to inflammation-mediated neurodegeneration. *Current Opinion in Neurology* 34(5):p 765-772, October 2021. | DOI: 10.1097/WCO.0000000000000983

[24]. Gan Zhang, Linjing Zhang, Lu Tang, Kailin Xia, Tao Huang, Dongsheng Fan, Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: a Mendelian randomization study, *Neurobiology of Aging*, Volume 105, 2021, Pages 374.e1-374.e4,

[25].

Angela Rosenbohm, Raphael Peter, Johannes Dorst, Jan Kassubek, Dietrich Rothenbacher, Gabriele Nagel, Albert C. Ludolph, on behalf of the ALS Registry Swabia Study Group *Neurology* Nov 2021, 97 (19) e1955-e1963; DOI: 10.1212/WNL.00000000000012829

[26]. Meng, Lijiao PT, MSc ; Li, Xiaoxiao PT, BSc ; Li, Cheng PT, BSc ; Tsang, Raymond CC PT, MSc ; Chen, Yi PT, BSc ; Ge, Yanlei PT, MSc ; Gao, Qiang MD, PhD. Effets de l'exercice chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique: Une revue systématique et une méta-analyse. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* : Septembre 2020 - Volume 99 - Numéro 9 - p 801-810 deux : 10.1097/PHM.0000000000001419

[27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/s.docadis.univ-tlse3.fr/pmc/articles/PMC7739242/> Article de Juin 2020 : Maugeri G, D'Agata V. Effects of Physical Activity on Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2020 May 6;5(2):29. doi: 10.3390/jfmk5020029. PMID: 33467245; PMCID: PMC7739242

[28]. Mueller SM, Petersen JA, Jung HH. Exercise in Huntington's Disease: Current State and Clinical Significance. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019 Feb 4;9:601. doi: 10.7916/tm9j-f874. PMID: 30783551; PMCID: PMC6377806.

[29]. R, Dimitropoulou P, Kelson M, Quinn L, Busse M. Exercise Interventions in Huntington's Disease: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Mov Disord Clin Pract.* 2019 Jul 18;6(7):567-575. doi: 10.1002/mdc3.12809. PMID: 31538091; PMCID: PMC6749801.

[30]. Gupta R, Khan R, Cortes CJ. Forgot to Exercise? Exercise Derived Circulating Myokines in Alzheimer's Disease: A Perspective. *Front Neurol.* 2021 Jun 30;12:649452. doi: 10.3389/fneur.2021.649452. PMID: 34276532; PMCID: PMC8278015.

[31]. Lee B, Shin M, Park Y, Won SY, Cho KS. Physical Exercise-Induced Myokines in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 May 28;22(11):5795. doi: 10.3390/ijms22115795. PMID: 34071457; PMCID: PMC8198301

[32]. Rogister, B. (2002). Les facteurs neurotrophiques : un mythe thérapeutique?. *Ahead in Neurology*, 5(1).

[33]. Na Zhao, Bo Xu, The beneficial effect of exercise against Alzheimer's disease may result from improved brain glucose metabolism, *Neuroscience Letters*, Volume 763, 2021, 136182, ISSN 0304-3940

[34]. Liang J, Wang C, Zhang H, Huang J, Xie J, Chen N. Exercise-Induced Benefits for Alzheimer's Disease by Stimulating Mitophagy and Improving Mitochondrial Function. *Front Aging Neurosci.* 2021 Oct 1;13:755665. doi: 10.3389/fnagi.2021.755665. PMID: 34658846; PMCID: PMC8519401.

- [35]. Xu, M., Zhu, J., Liu, XD. *et al.* Roles of physical exercise in neurodegeneration: reversal of epigenetic clock. *Transl Neurodegener* **10**, 30 (2021). <https://doi.org/10.1186/s40035-021-00254-1>
- [36]. Rocío G. Urdinguio, Juan Ramon Tejedor, Manuel Fernández-Sanjurjo, Raúl F. Pérez, Alfonso Peñarroya, Cecilia Ferrero, Helena Codina-Martínez, Carlos Díez-Planelles, Paola Pinto-Hernández, Juan Castilla-Silgado, Almudena Coto-Vilcapoma, Sergio Díez-Robles, Noelia Blanco-Agudín, Cristina Tomás-Zapico, Eduardo Iglesias-Gutiérrez, Benjamín Fernández-García, Agustín F. Fernández, Mario F. Fraga, Physical exercise shapes the mouse brain epigenome, *Molecular Metabolism*, Volume 54, 2021, 101398, ISSN 2212-8778
- [37]. Zhao N, Xia J, Xu B. Physical exercise may exert its therapeutic influence on Alzheimer's disease through the reversal of mitochondrial dysfunction via SIRT1-FOXO1/3-PINK1-Parkin-mediated mitophagy. *J Sport Health Sci.* 2021 Jan;10(1):1-3. doi: 10.1016/j.jshs.2020.08.009. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32861777; PMCID: PMC7856556
- [38]. Sukriti Srivastava, Razi Ahmad, Sunil Kumar Khare, Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: A review, *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 216, 2021, 113320, ISSN 0223-5234,
- [39]. Lindsay Joy Spielman, Jonathan Peter Little, Andis Klegeris, Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases, *Brain Research Bulletin*, Volume 125, 2016, Pages 19-29, ISSN 0361-9230
- [40]. Maladie d'Alzheimer et thérapies non médicamenteuses : Evaluation de la stimulation cognitive et de l'activité physique sur le fonctionnement exécutif. Emiline Lapre 10/12/2010. Doctorat Université de Bordeaux
- [40]. Snyder HM, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2015;11(6):710–717. doi: 10.1016/j.jalz.2014.10.008.
- [41]. Cai W, et al. Dysfunction of the neurovascular unit in ischemic stroke and neurodegenerative diseases: an aging effect. *Ageing Res Rev.* 2017;34:77–87. doi: 10.1016/j.arr.2016.09.006.
- [42]. Claassen J, et al. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev.* 2021;101(4):1487–1559. doi: 10.1152/physrev.00022.2020.
- [43]. Procter TV, et al. Interplay between brain pericytes and endothelial cells in dementia. *Am J Pathol.* 2021;191(11):1917–1931. doi: 10.1016/j.ajpath.2021.07.003.
- [44]. Sagare AP, et al. La perte de péricytes influence la neurodégénérescence de type of Alzheimer chez la souris. *Nat Commun.* 2013;4:2932. doi: 10.1038/ncomms3932.
- [45]. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/parkinson-maladie-de-1533.html#prise-en-charge>
- [46]. V. Kumar, Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. *Journal of Neuroimmunology*, Volume 332, 2019, Pages 16-30,ISSN 0165-5728,

# Abstract

## Management by sport of neurodegenerative diseases and more particularly of Alzheimer's disease

The main objective of this thesis is to review and disseminate the latest knowledge related to the effects of physical exercise in patients with neurodegenerative diseases. This thesis is devoted to the most frequent degenerative diseases in France according to the statistics of Public Health France. As a result, Parkinson's and Huntington's diseases as well as Amyotrophic Lateral Sclerosis to finally focus in more detail on Alzheimer's disease will be addressed through this thesis.

First, it will be question of approaching physiological neurodegeneration. In a second place the neurodegenerative pathologies will be addressed. The effects of sport on these will be shared in a third step before focusing on the effects of physical exercise on Alzheimer's disease.

Physical activity plays an important role in the fight against physiological neurodegeneration and in the pathologies mentioned above. Prevention and treatment can be provided through physical activity. Indeed, whether it is endurance or resistance training, the constraints that the body will undergo during regular physical practice will lead it to modify its functioning in depth.

Through the results of different studies that will be developed in this thesis, sport will be seen as a future therapy and the discoveries related to this research also represent the substrate for future treatment developments.

Key Words: Neurodegeneration, aging, inflammation, antioxidants, metabolic changes, cellular senescence, epigenetics, mitochondria, lipids, carbohydrates, Parkinson's, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Huntington's, Alzheimer's, neural efficiency, immune system, metabolites, lactates, molecular aggregates, proteases, factors growth, stem cells, homeostasis, myokines, neurotrophic factors

**RESUME en français**

Cette thèse est consacrée aux maladies dégénératives les plus fréquentes en France selon les statistiques de Santé Publique France.

En premier lieu, il sera question d'aborder la neurodégénérescence physiologique. Dans un deuxième lieu les pathologies neurodégénératives seront abordées. Les effets du sport sur celles-ci seront partagés dans un troisième temps avant de détailler les effets de l'exercice physique sur la pathologie d'Alzheimer.

L'activité physique joue un rôle important dans la lutte contre la neurodégénérescence physiologique et dans les pathologies cognitives. La prévention et le traitement peuvent être assurés par l'activité physique.

---

TITRE et résumé en Anglais : Voir au recto de la dernière page de la thèse

---

**DISCIPLINE administrative : Pharmacie**

---

**MOTS-CLES :**

Neurodégénérescence, vieillissement, inflammation, anti-oxydants, changements métaboliques, sénescence cellulaire, épigénétique, mitochondries, lipides, glucides, Parkinson, Sclérose Latérale Amyotrophique, Maladie de Huntington, Maladie de Alzheimer, efficacité neurale, système immunitaire, métabolites, lactates, agrégats moléculaires, protéases, facteurs de croissances, cellules souches, homéostasie, Myokines, Facteurs neurotrophiques

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

**Université Paul Sabatier – Toulouse III**

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

**35 chemin des Maraîchers**

**31062 TOULOUSE CEDEX**

**Directeur de thèse Dr ECHINARD DOUIN Victorine**