

# Effets de l'exercice physique et de l'entraînement sur la neurochimie cérébrale : effets sur la performance et la santé mentale

*Charles-Yannick Guezennec est depuis 2005 directeur du pôle départemental de médecine du sport de l'Essonne au Centre National de Rugby de Marcoussis qui a pour but d'assurer le suivi médical des sportifs de haut niveau et de développer des actions de recherche appliquée et de formation dans le domaine Sport et Santé.*

*Docteur en médecine, ses travaux scientifiques ont entre autres porté sur l'endocrinologie et la neurochimie de la fatigue et ses conséquences sur le système immunitaire. Depuis 2005, il se consacre à l'amélioration de la santé sous l'effet de l'activité physique et*

*a participé à la réalisation du rapport remis au Ministère de la Santé sur ce thème en 2008.*

La volonté de supprimer la sensation de fatigue, ainsi que les effets nocifs liés à l'excès d'exercice physique, en particulier sur le mental, est très ancienne. La conséquence en est la tentation du dopage, que beaucoup d'individus mal informés pensent qu'il leur permettra d'accroître leurs performances tant physiques qu'intellectuelles (voir les [Chapitres de M.-F. Grenier-Loustalot et J.-L. Veuthey](#) qui abordent la question du dopage), de dominer leur peur ou la douleur, de leur donner

confiance en eux, etc. Sur le plan éthique, le problème du dopage se pose pour tous et en particulier pour les athlètes, qu'ils soient ou non en compétition (voir aussi les [Chapitres de D. Masseglia, I. Queval et J.-F. Toussaint](#)).

Historiquement, le dopage a malheureusement pu être, parfois, largement utilisé et valorisé, notamment pendant certaines périodes de crise, à tel point que la plupart des anglais pensent que pendant la bataille de Londres, il y a eu plus de morts chez les pilotes de la Royal Air Force à cause des amphétamines<sup>27</sup> que du fait des Allemands (lesquels étaient larges utilisateurs d'une métamphétamine, la pervitine, appelée « pilule de Göring »). Bien que non vérifiée, cette assertion est couramment admise. L'usage des amphétamines a perduré très longtemps après la Seconde Guerre mondiale. En France, conscient des conséquences néfastes résultant de cet usage, on avait décidé de s'intéresser à une autre molécule, le modafinil, stimulant supposé dénué d'effets secondaires, jusqu'au jour où des rats testés sont devenus psychotiques, intoxiqués par un usage prolongé de la drogue. Aujourd'hui, il ne semble pas qu'il existe de molécule susceptible de maintenir le sujet éveillé pendant une période relativement longue

---

27. À propos des amphétamines, voir le [Chapitre de J.-L. Veuthey](#). La métamphétamine a une structure proche de l'amphétamine (elle comporte un groupe « méthyle » supplémentaire).

et qui soit dépourvue d'effet(s) secondaire(s) important(s).

Comme médecin militaire, l'une de mes fonctions était de rechercher les mécanismes physiologiques et biochimiques à l'origine de la fatigue ressentie dans des situations exceptionnelles, et en particulier chez les militaires en opération. Cela soulève un problème d'éthique : a-t-on le droit de mener des études sur un tel sujet et de proposer éventuellement des molécules stimulantes pour permettre d'aller au-delà de la fatigue, voire jusqu'à l'épuisement ? Considérons par exemple des militaires se trouvant en Afghanistan, engagés dans des missions au cours desquelles ils portent quarante-cinq à soixante kilos sur le dos pendant huit heures sur quinze cents mètres de dénivelé et devant revenir au pas de course, au cas où ils se trouveraient pris à partie par des éléments ennemis. Dans quel état peuvent-ils se trouver ? Peut-on leur proposer des produits qui vont les aider à dépasser leurs performances habituelles ?

Sans vouloir répondre à cette question très difficile, il apparaît surtout important de travailler sur l'étude des mécanismes biochimiques de la fatigue pour les comprendre, plutôt que pour proposer nécessairement des solutions. Le même problème se pose pour les athlètes de très haut niveau qui doivent régulièrement se dépasser, et c'est l'objet de ce chapitre. Mais commençons par le bon côté des choses : l'exercice physique, c'est d'abord bon pour le moral.

## 1 L'exercice physique : quels effets sur la santé ?

### 1.1. Les effets positifs

Aujourd'hui, c'est un fait avéré, on sait que l'activité physique conduit à des modifications biochimiques : l'activité musculaire influe sur la neurochimie cérébrale et probablement, en conséquence, sur le comportement. En effet, de larges études épidémiologiques montrent que lorsque les gens sont actifs tout au long de leur vie, leur état mental s'améliore sur tous les plans. On sait aussi que certains traits de comportement sont plus sensibles que d'autres. Une des relations les mieux établies est le fait qu'une *activité physique régulière diminue l'état d'anxiété* : elle a une action sur les états dépressifs, les névroses. En somme, quand on pratique une activité physique régulière, on se sent mieux (**Encart : « Effets de l'exercice physique sur les comportements »**). Cette sensation de bien-être correspond d'ailleurs à la définition du terme « santé » par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)<sup>28</sup>. Notre première hypothèse sera donc : l'activité

28. D'après le préambule de 1946 à la Constitution de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (signée le 22 juillet 1946 par les représentants de 61 États lors de la conférence internationale sur la santé à New York) : « *La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité* ». Cette définition n'a pas été modifiée depuis cette date.

physique et les modifications biochimiques qu'elle entraîne agissent sur les comportements. Mais comment ?

#### EFFETS DE L'EXERCICE PHYSIQUE SUR LES COMPORTEMENTS

Une étude longitudinale portant sur 19 288 personnes âgées de 10 à plus de 60 ans, suivies par questionnaire de 1991 à 2002, montre que ceux qui pratiquent régulièrement des activités physiques avec une certaine intensité sont moins anxieux, moins névrosés, plus extravertis, plus à la recherche de sensations et plus impulsifs que les non sportifs [1].

### 1.2. Les effets négatifs

On sait aussi depuis les années 1980 qu'*a contrario*, l'excès d'activité physique peut produire des effets tout à fait négatifs sur les comportements. On a ainsi observé que l'effet de l'activité physique sur la santé mentale peut être décrit par une courbe en U inversé, positif d'abord, négatif ensuite. S'il pousse trop loin ses efforts, le sujet souffrira du *syndrome de surentraînement*. D'une expression complexe, sa définition repose sur un point essentiel, une dégradation des performances physiques malgré la poursuite de l'entraînement, associée à une dégradation de la santé mentale. Ces effets négatifs, exactement inverses des effets positifs, apparaissent à partir d'un certain seuil :

augmentation de l'anxiété, états dépressifs, troubles du sommeil, troubles du comportement alimentaire... Le tout est associé à des manifestations qu'on pourrait qualifier de périphériques, telles que des douleurs musculaires, la sensation de fatigue, des modifications cardiovasculaires et des perturbations du système immunitaire (**Figure 1** et voir le **Chapitre de M.-F. Grenier-Loustalot**).

La mise en évidence du syndrome de surentraînement a suscité des hypothèses, résumées dans l'**Encart « Quelles relations entre l'exercice physique et nos comportements ? »** Il est fort probable que les modifications métaboliques liées à un excès d'activité physique entraînent une baisse initiale des réserves énergétiques, responsable ultérieurement de modifications neuro-endocriniennes. Ces dernières agissent sur certains comportements, régulés au niveau neurochimique, en particulier le sommeil, l'humeur ou le comportement alimentaire, comme nous l'avons évoqué ci-dessus. Ainsi pouvons-nous poser la question : « quelles peuvent être les relations entre le métabolisme résultant des exercices physiques,

**QUELLES RELATIONS ENTRE L'EXERCICE PHYSIQUE ET NOS COMPORTEMENTS ?**

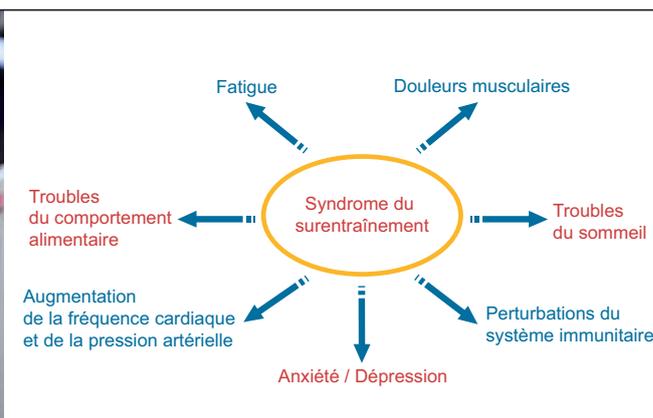
Les effets de l'activité physique, qui mettent en évidence une action suivant une courbe en U inversé sur l'état mental, ont servi de support à des hypothèses reliant les modifications neuro-endocriniennes de l'exercice physique et les comportements :

- Action sur le métabolisme des neuromédiateurs (paragraphe 2.1.).
- Action endocrinienne (paragraphe 2.2.).
- Action sur le débit sanguin cérébral (paragraphe 2.3.).
- Action sur la neurogenèse cérébrale (paragraphe 2.4.).
- Hypothèse endorphinique (paragraphe 2.5.).

**Figure 1**

*Chute inexplicable du niveau de performance malgré la poursuite de l'entraînement, besoin de sommeil accru, jambes lourdes, perte du « goût » de l'effort, baisse de la capacité de concentration, anémie progressive... autant de symptômes du surentraînement qui aboutissent à une dégradation de la santé mentale du sportif.*

la biochimie périphérique qui en résulte et la biochimie cérébrale ? » Ces questions sont importantes sur le plan des moyens à mettre en œuvre pour prévenir ou guérir le surentraînement, dont certaines



conséquences peuvent être graves, voire mortelles.

## 2 Quelles relations entre métabolisme, biochimie périphérique la neurochimie cérébrale ?

### HISTORIQUE DES OBSERVATIONS

- Hypothèse des endorphines, développée la première puis mise en doute par l'absence d'effet de l'administration de naloxone\*, antagoniste des endorphines (paragraphe 2.5).
- Mise en évidence, ensuite, d'une augmentation du métabolisme cérébral de la sérotonine et plus généralement des monoamines sous l'effet de l'exercice (paragraphe 2.2).
- Plus récemment, description de l'augmentation des facteurs de croissance et des cytokines cérébrales sous l'effet de l'exercice.

\*La naloxone est une molécule qui peut servir d'antidote (antipoison) aux opiacés, substances contenant de l'opium ou ses dérivés. Elle est utilisée en cas de surdosage, chez les toxicomanes le plus souvent.

### 2.1. Action sur le métabolisme des neuromédiateurs

Le métabolisme périphérique, lors de l'exercice physique,

est défini comme l'ensemble des réactions biochimiques qui se produisent dans le corps humain, par opposition au métabolisme cérébral. Ces deux métabolismes sont séparés par la barrière hémato-encéphalique qui joue le rôle d'un filtre sélectif.

Nous avons vu que l'exercice physique affecte l'humeur. Cet effet est qualifié d'aigu quand il suit immédiatement l'exercice musculaire, et il est chronique quand il résulte d'un entraînement régulier. Une première hypothèse pour expliquer cet effet est que les modifications du métabolisme périphérique vont moduler le métabolisme cérébral en influençant la disponibilité de certains précurseurs de *neuromédiateurs* (ou *neurotransmetteurs*) qui vont traverser la barrière hémato-encéphalique et augmenter la synthèse cérébrale de certains neuromédiateurs, ces molécules qui transportent l'information d'un neurone à l'autre (voir la **Figure 10**). Mais comment expliquer le fait qu'un entraînement modéré améliore l'humeur, alors qu'un entraînement intense et prolongé (**Figure 2**) peut conduire à une dépression transitoire ou durable ?

Il a été montré que la répétition d'exercices physiques intenses plusieurs jours d'affilée diminuait dans le muscle les concentrations en glycogène<sup>29</sup>, notre réserve énergétique. La diminution de la disponibilité en substrats glucidiques pousse alors l'organisme à utiliser

29. Le glycogène est le polymère sous la forme duquel est stocké le glucose dans notre corps.



**Figure 2**

*Comment expliquer le fait qu'un entraînement intense et prolongé puisse conduire à une dépression transitoire ou durable ?*

progressivement des substrats lipidiques et protéiques. La relation supposée entre fatigue et métabolisme protéique repose sur l'existence d'un lien entre le métabolisme des acides aminés, précurseurs des protéines et utilisés comme substrats énergétiques, et la disponibilité de certains neuromédiateurs cérébraux impliqués dans la fatigue, dont le déterminant principal est la sérotonine cérébrale : sa synthèse augmente en même temps que se prolonge et s'intensifie l'entraînement (**Figure 3**) [2]. On observe simultanément une incorporation des acides aminés dits « branchés » (**Encart : « Des acides aminés branchés impliqués dans les mécanismes de la fatigue »**) dans les processus oxydatifs du métabolisme périphérique. Par des mécanismes biochimiques complexes, il en résulte une augmentation de la production de tryptophane au niveau du foie et une amélioration de son passage à travers la barrière hémato-encéphalique. Le tryptophane est un acide aminé branché dont la disponibilité favorise la synthèse de la séro-

nine. Ce neuromédiateur est impliqué dans la régulation de nombreux comportements, dont l'humeur, l'appétit ou le sommeil. Ainsi, l'augmentation du tonus sérotoninergique<sup>30</sup> exerce-t-il un effet anorexigène et anxiogène.

## 2.2. L'action endocrinienne

En dehors des conséquences purement énergétiques, l'exercice physique agit sur la régulation d'un grand nombre d'axes endocriniens qui sont, eux aussi, impliqués dans la régulation des comportements. Le système le plus étudié est celui des hormones stéroïdiennes : de nombreux résultats concordent pour indiquer une baisse de la concentration de testostérone plasmatique chez l'homme sous l'effet d'un entraînement intense. Chez la femme, l'augmentation de la quantité de travail musculaire est aussi associée à un changement au niveau des hormones ovariennes. Il est certain que ces modifications peuvent agir sur le fonctionnement cérébral.

La modification du paysage endocrinien concerne aussi les glucocorticoïdes et principalement le cortisol<sup>31</sup>, l'hormone du stress. Par exemple, l'exercice musculaire s'accompagne d'une élévation permanente du taux de cortisol plasmatique ;

30. Qui a trait au métabolisme de la sérotonine.

31. Le cortisol est l'hormone la plus active et la plus importante parmi les corticoïdes agissant sur le métabolisme des glucides. Corticoïde est le nom générique des hormones secrétées par les glandes corticosurrénales et de leurs dérivés synthétiques.

Effet des exercices  
sur la régulation des acides aminés

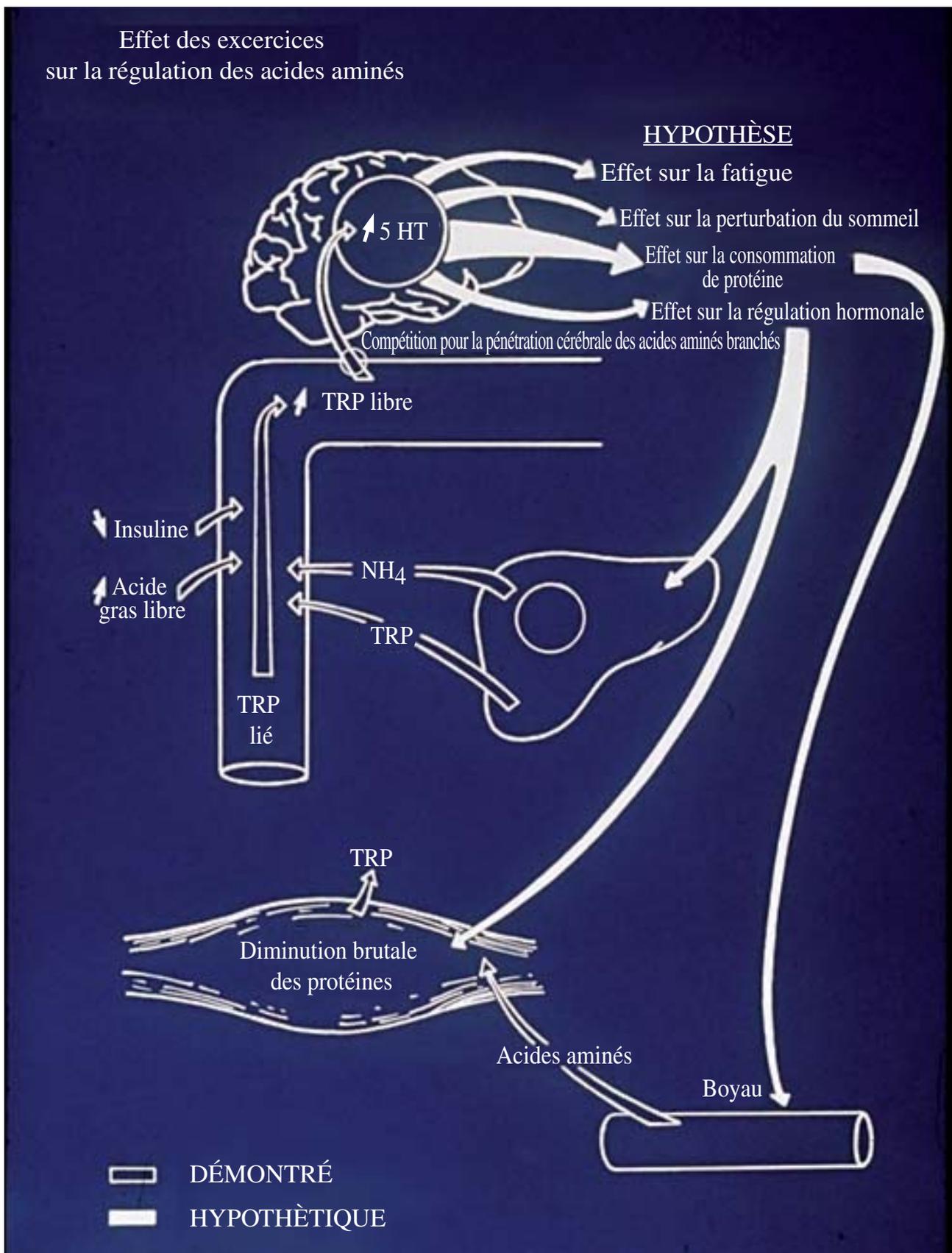
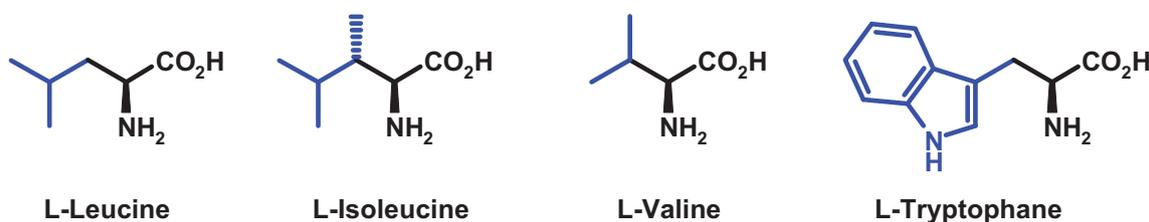


Figure 3

Effet de l'exercice dans la régulation d'acides aminés. La baisse de l'insuline, l'augmentation des acides gras libres et de l'ammoniac (NH<sub>4</sub>) résultant de l'exercice musculaire conduiraient à une disponibilité accrue en tryptophane (TRP) libre, ce qui favoriserait la synthèse cérébrale de sérotonine (5HT). Cette observation a permis de proposer la théorie sérotoninergique de la fatigue.

## DES ACIDES AMINÉS BRANCHÉS, IMPLIQUÉS DANS LES MÉCANISMES DE LA FATIGUE

Il existerait un lien entre le métabolisme d'acides aminés branchés (leucine, isoleucine, valine et tryptophane, [Figure 4](#)), utilisés comme substrats énergétiques protéiques lors d'efforts physiques, et la disponibilité de certains neuromédiateurs cérébraux impliqués dans la fatigue (comme la sérotonine).



**Figure 4**

Parmi les vingt acides aminés naturels (procurés par notre alimentation), quatre possèdent une chaîne latérale (en bleu) ramifiée ou dite « branchée » : la leucine, l'isoleucine, la valine et le tryptophane (précurseur de la sérotonine : voir la structure [Figure 6](#)).

cette hormone a une puissante action sur les comportements, comme le montrent les données obtenues sur l'hypercorticisme<sup>32</sup> dans les états pathologiques, qu'ils soient d'origine naturelle (comme dans certaines maladies) ou résultant de l'injection de substances corticoïdes.

Il faut aussi noter une modification de l'ensemble du système sympathique qui se traduit par une diminution de l'excrétion urinaire de certains neuromédiateurs, des catécholamines (voir la [Figure 6](#)), en relation avec une diminution de leur tonus adrénergique<sup>33</sup>, et cette inhibition a pu être reliée à la variabilité de la fréquence cardiaque.

### 2.3. Action sur le débit sanguin cérébral

L'augmentation du débit cardiaque qui se produit lors de l'exercice physique (et qui

peut atteindre 25 litres par minute) augmente aussi le débit sanguin cérébral. Ce phénomène joue un rôle sur l'amélioration des fonctions du cerveau.

### 2.4. Action sur la neurogenèse cérébrale

Récemment, des chercheurs ont mis en évidence une augmentation des facteurs de croissance neuronaux sous l'effet de l'exercice (voir l'[Encart : « Effet de l'activité physique sur le vieillissement neuronal »](#) et le paragraphe 3).

### 2.5. L'hypothèse endorphinique

Dès 1981, on a mis en évidence une augmentation des taux sanguins d'**endorphines** lors des activités physiques. On sait que les endorphines cérébrales sont des neuromédiateurs présentant une action analgésique. L'hypothèse d'une morphinomanie induite par l'exercice physique qui expliquerait certains cas d'addiction à l'activité physique a même été émise,

32. Présence d'une quantité trop importante de substances corticoïdes dans le sang.

33. Qui a trait au métabolisme de l'adrénaline.

et abandonnée depuis. En effet, le blocage pharmacologique de l'action des endorphines par l'administration d'un antagoniste<sup>34</sup>, la naloxone, ne modifie pas le comportement du sportif. Ce qui suggère que d'autres neuromédiateurs sont impliqués dans ces effets, comme la sérotonine ou d'autres monoamines (voir la [Figure 6](#)).

## 2.6. Rôle de la sérotonine cérébrale dans le mécanisme de la fatigue liée au surentraînement

Pendant longtemps, on a cru que lors de l'exercice physique, puisque le taux de sérotonine augmente et puisque l'on est fatigué, il y avait une relation de cause à effet entre ces deux observations. Par ailleurs, de nombreux travaux sur les comportements avaient également mis en évidence le rôle de cette molécule sur le sommeil, la prise alimentaire, les états dépressifs ou anxieux et la locomotion spontanée : la baisse de la concentration en sérotonine jouerait un rôle sur les mécanismes favorisant les états dépressifs, alors que son augmentation serait génératrice d'anxiété. Les études pharmacologiques menées pour élucider le rôle de la sérotonine ont conduit à des résultats encourageants sur des modèles animaux, confirmant l'hypothèse d'une action de la sérotonine sur la fatigue. En revanche, les données obtenues sur l'homme sont beaucoup moins convaincantes. En fait, la sérotonine

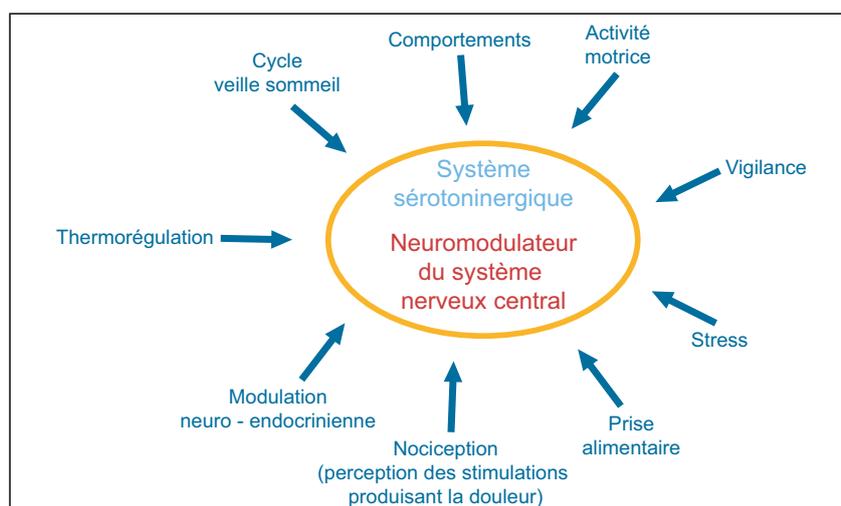
n'est pas le seul neuromédiateur à être modifié par l'exercice physique ([Figure 5](#)). **La neurochimie nous apprend que les comportements sont le plus souvent dépendants de l'équilibre entre différents neuromédiateurs.**

Quels sont les effets des autres neuromédiateurs ? L'équipe de Romain Meeusen à Louvain a analysé l'évolution des différents neuromédiateurs cérébraux : la noradrénaline (NA), la dopamine (DA) et la sérotonine (5-HT) ([Figure 6](#)). L'utilisation de techniques de microdialyse cérébrale<sup>35</sup> a montré que l'augmentation des taux cérébraux de ces différentes monoamines était très spécifique des différentes structures cérébrales. Les structures les plus sensibles aux modifications neurochimiques dues à l'exercice

35. La microdialyse cérébrale permet l'étude *in vivo* du milieu extracellulaire cérébral. Elle nécessite l'introduction, dans le cerveau, d'une sonde contenant une membrane semi-perméable à l'eau et aux petites molécules, permettant l'échange dans les deux directions par simple diffusion et le recueil d'un liquide reflétant le milieu extracellulaire.

Figure 5

*La sérotonine agirait en fait comme un neuromodulateur à la base de nombreuses fonctions, et non comme un neuromédiateur. À la différence de ce dernier, qui assure la transmission de l'influx nerveux via des récepteurs des neurones, un neuromodulateur est une substance chimique qui agit directement sur des neuromédiateurs pour modifier leur libération ou sur leurs récepteurs afin de modifier leur sensibilité.*



34. Voir l'[Encart : « Les antagonistes de neuromédiateurs »](#).

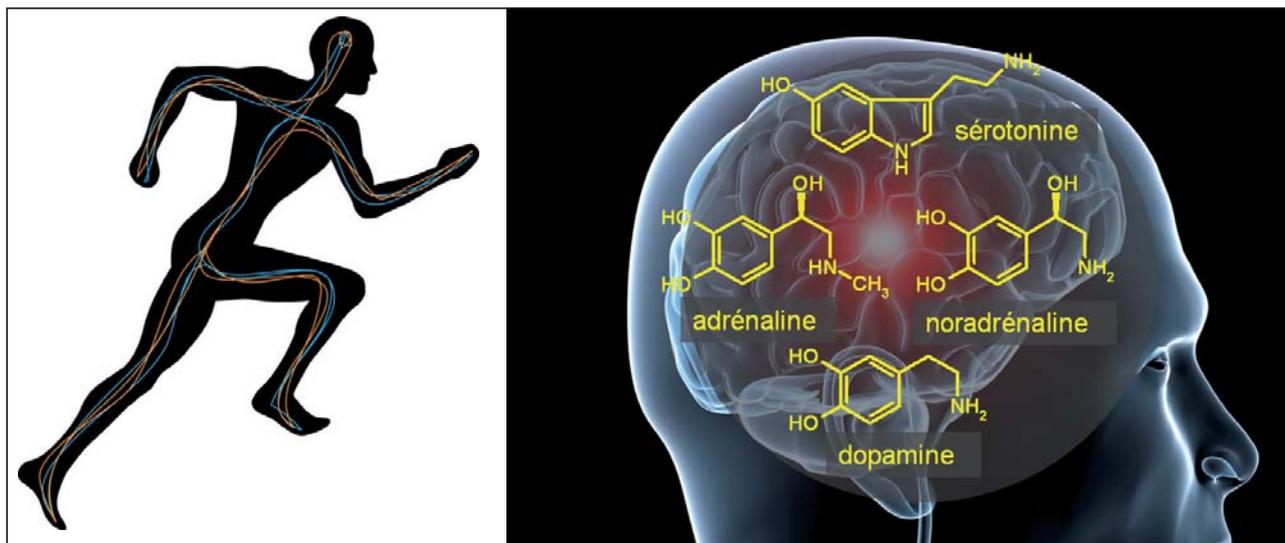


Figure 6

L'effet de l'activité physique sur le moral est dû à l'action de multiples neuromédiateurs cérébraux, molécules de la famille des monoamines. On peut citer la classe des catécholamines : adrénaline, noradrénaline et dopamine. Leur sécrétion lors d'une activité physique induit des modifications physiologiques : augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et du taux de glucose dans le sang. Lors d'une période de stress, les taux de monoamines augmentent également dans le sang.

Figure 7

L'exercice physique augmente les taux des différentes monoamines cérébrales, notamment dans le striatum.

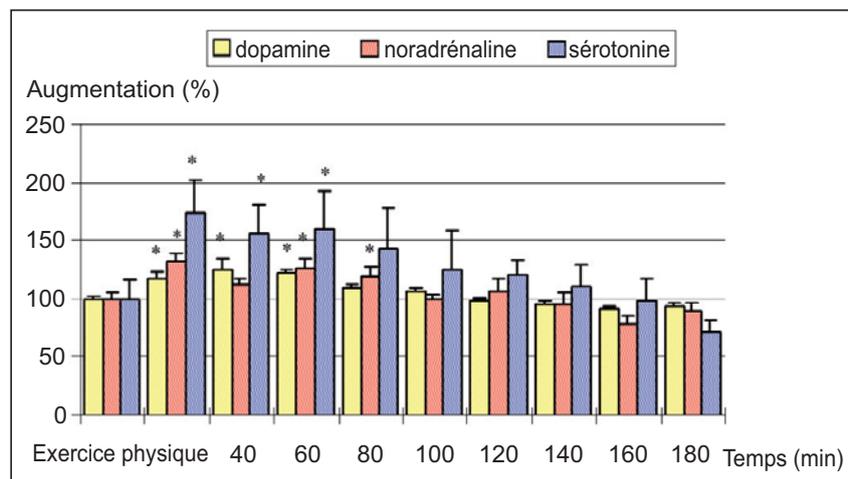
musculaire sont, outre le striatum, le locus coeruleus, le nucleus accumbens, l'hippocampe et la substance noire (voir la [Figure 19](#) du [Chapitre d'A. Berthoz](#)). Les résultats montrent que les taux des neuromédiateurs cérébraux croissent pendant l'exercice physique et diminuent après la fin de l'exercice ([Figure 7](#)).

### 2.7. Compréhension des mécanismes d'interaction entre neurochimie et métabolisme périphérique lié à l'exercice musculaire : influence des taux de monoamines cérébrales

Nous avons montré, par microdialyse cérébrale de l'hippo-

campe ventrale de rats, que la sérotonine augmente à l'issue de trois heures de course mais que l'on peut bloquer cette montée par l'administration d'une molécule en compétition au niveau du transporteur de la barrière hémato-encéphalique. C'est effectivement ce que l'on observe si l'on injecte de larges doses d'un acide aminé branché tel que la valine ([Figure 8](#)). Or, nous n'avons constaté aucun effet sur les résultats obtenus par les animaux utilisés dans l'expérience : les rats présentaient tous les mêmes performances, quelque soit leur taux de sérotonine. Ces observations renforcent le doute que l'on peut avoir quant au lien possible entre sérotonine et fatigue.

Nous avons même montré que l'exposition continue pendant plusieurs semaines à des taux de sérotonine cérébrale très élevés « désensibilise » les récepteurs cérébraux de ce neuromédiateur. Cela signifie que, sous l'effet d'un exercice physique répété quotidiennement et inhabituel pour un organisme, des taux très élevés de sérotonine



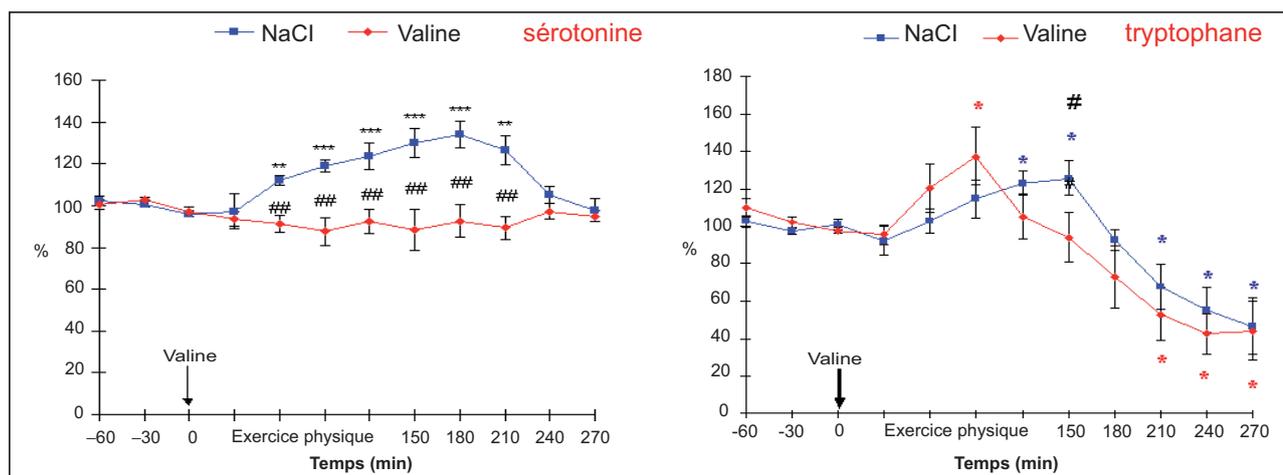


Figure 8

L'exercice musculaire augmente la concentration de sérotonine dans le cerveau. Ce phénomène dépend d'un transporteur commun à celui des acides aminés branchés tels que la valine. L'injection de celle-ci empêche l'augmentation de la sérotonine à l'exercice... mais sans effet sur la performance. Protocole : 2 groupes de 7 rats. Injection dans l'hippocampe ventral de solution saline (NaCl) et de valine.

induisent au bout du compte une absence d'effets.

Comme nous, Romain Meeusen s'est posé la question de la responsabilité des neuromédiateurs dans l'état de fatigue. Il a administré à des hommes volontaires (avec l'accord des comités d'éthique) différents antagonistes : un antagoniste de la sérotonine (la fluoxétine), un autre de la noradrénaline (la reboxétine), un autre encore de la dopamine (le bupropion) et un antagoniste du couple sérotonine-noradrénaline (la venlafaxine) (**Encart : « Les antagonistes de neuromédiateurs »**). Il en a alors mesuré les conséquences sur la performance de sujets à qui on a demandé de pédaler jusqu'à épuisement. Seul un léger effet de la noradrénaline a été mis en évidence, le reste n'étant pas significatif (**Figure 9**). Ainsi, un excès de neuromédiateurs n'est pas en soi responsable de la fatigue cérébrale liée à un surentraînement physique.

## 2.8. Influence de l'alimentation sur la fatigue

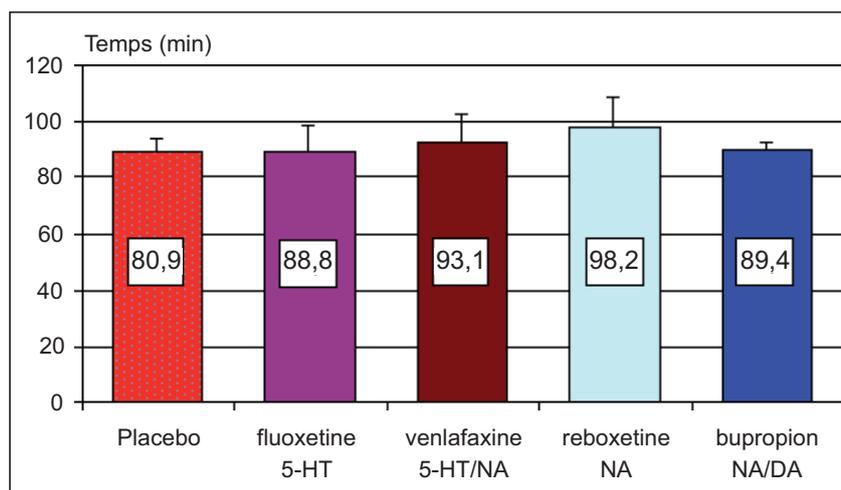
Les connaissances recueillies sur les effets de l'entraî-

nement intense et sur l'apparition de signes de surentraînement au niveau métabolique, endocrinien, comportemental et même immunitaire, ont conduit à se poser la question des relations de cause à effet entre ces différents acteurs de la fatigue. Trois contraintes principales semblent aboutir au surentraînement : le déficit énergétique, le stress psychologique et les perturbations du rythme veille-sommeil.

Pour un même sujet, le seuil de travail physique faisant courir le risque de surentraînement sera significativement abaissé si l'on réduit l'apport alimentaire. Plutôt que d'essayer de trouver des substances pharmacologiques qui

Figure 9

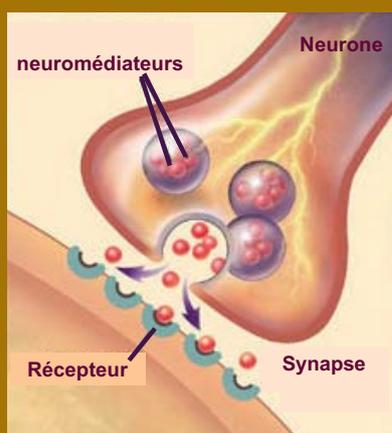
La performance physique des individus, mesurée en temps de pédalage, n'est quasiment pas augmentée sous l'effet d'antagonistes de neuromédiateurs.



## LES ANTAGONISTES DES NEUROMÉDIATEURS

Pendant une activité physique ou mentale, des influx nerveux sont émis dans notre cerveau et des neuromédiateurs tels que la sérotonine sont transmis de neurone en neurone par libération dans la synapse et fixation sur les récepteurs du neurone post-synaptique (**Figure 10**). Une partie de ces neuromédiateurs ne s'y fixe pas mais est recapturée ; cette recapture peut néanmoins être inhibée par des molécules dites *antagonistes de neuromédiateurs*. Par définition, elles ont la propriété de se lier aux mêmes récepteurs que ces neuromédiateurs et de bloquer ainsi leur activité. Par exemple la fluoxétine (initialement commercialisée sous le nom Prozac®) est un antagoniste de la sérotonine : en tant qu'inhibiteur sélectif de sa recapture, elle constitue une classe d'antidépresseurs. Au cours des travaux des équipes de R. Meeusen et M. F. Piacentini en 2001, les antagonistes des neuromédiateurs suivants ont été testés sur la performance de sujets au cours d'exercices physiques :

- Antagoniste de la sérotonine (5-HT) : fluoxétine (nom commercial Prozac®)
- Antagoniste du couple sérotonine/noradrénaline (5-HT/NA) : venlafaxine (nom commercial Effector®)
- Antagoniste de la noradrénaline (NA) : reboxétine (nom commercial Edronax®)
- Antagoniste de la dopamine (DA) : bupropion (nom commercial Zyban®)



**Figure 10**

*Les neuromédiateurs (comme la sérotonine, l'adrénaline, la dopamine...) sont libérés au niveau de la synapse et vont se fixer sur des récepteurs post-synaptiques. C'est ainsi que se transmet l'information de neurone en neurone.*

vont maintenir les performances de sujets fatigués, essayons donc de trouver des méthodes nutritionnelles plus adaptées.

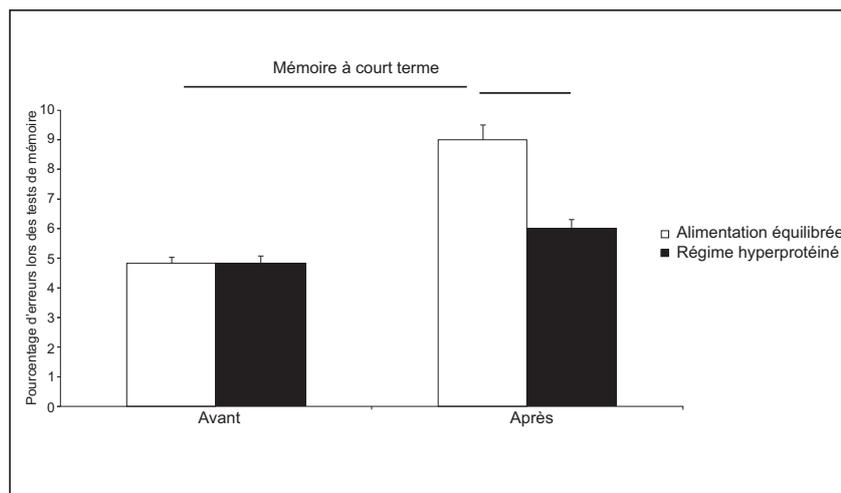
Ayant mentionné précédemment le rôle des acides aminés branchés sur le blocage de la synthèse de la sérotonine cérébrale (voir les **Figures 4** et **8**), nous avons voulu savoir si une augmentation de leur apport pouvait modifier les relations entre fatigue et comportements **[3]**. Le thème retenu était la fatigue des sportifs qui pratiquent la course au large, pendant laquelle ils

supportent simultanément deux contraintes : la réduction du temps de sommeil et la fatigue physique. Sur la **Figure 11** sont reportés les résultats observés sur deux populations : une population qui a reçu une alimentation équilibrée (histogramme blanc), et une population qui a reçu une alimentation hyperprotéique enrichie en acides aminés branchés (histogramme en noir). Les tests ont porté sur les performances physiques et mentales. Parmi ces tests, l'évolution de la mémoire dite à court terme a été examinée à l'issue de

cette période de navigation avec privation de sommeil et fatigue physique. Au terme d'une période avec privation de sommeil de 48 heures, la mémoire à court terme semble mieux conservée chez les sujets ayant reçu une alimentation hyperprotéique riche en acides aminés branchés. Cet effet peut être relié à leur potentiel d'action sur la synthèse de la sérotonine cérébrale.

On peut conclure de cette étude qu'il semble bien que lorsqu'on veut lutter contre une hypersérotoninergie par une alimentation riche en protéines, on n'obtient pas d'effet sur la performance physique elle-même mais, en revanche, une amélioration de certains comportements, et parmi eux, celui qui semble être sensible est la mémoire à court terme. Celle-ci est d'ailleurs un très bon indicateur de la fatigue car c'est le premier comportement altéré sous l'effet d'un exercice physique épuisant.

A *contrario*, une diminution de l'endurance musculaire a été observée après plusieurs jours d'un tel régime associé à un exercice physique prolongé. Le régime hyperprotéique riche en acides aminés branchés n'est efficace qu'en préparation à des courses de courte durée, durant lesquelles il préserve les performances de mémoire, décroît la sensation de fatigue et réduit les effets négatifs de la fatigue sur l'activité spontanée<sup>36</sup>.



## 2.9. Le rôle supposé de l'ammoniac

Une autre hypothèse évoque le rôle possible d'une action spécifique de l'ammoniac ( $\text{NH}_3$ ) au niveau cérébral, à l'origine de la modification du métabolisme d'un neurotransmetteur important : l'acide  $\gamma$ -amino-butyrique » ou GABA (Figure 12). Une augmentation de l'ammoniac dans différentes structures cérébrales de rats entraînés a été observée (Figure 13). Or, on sait que l'ammoniac joue un rôle important dans la transformation du glutamate en glutamine, dont la formation augmente en même temps que celle d'ammoniac. En conséquence, le glutamate diminue ; or, la diminution du glutamate entraîne de manière significative la diminution du GABA, probablement l'un des acides aminés excitateurs de la motricité. Cette succession de réactions en chaîne, en cours de vérification, mériterait d'être explorée dans ses différentes modalités d'expression.

Figure 11

On observe un effet positif de la nutrition hyperprotéique sur la mémoire à court terme après une situation de réduction du temps de sommeil chez des sportifs.

36. Précisons que l'activité spontanée est le volume total d'activité physique mesuré par

l'enregistrement de la totalité des mouvements. Cette activité tend à se réduire sous l'effet de la fatigue.

# La fatigue : est-ce un phénomène central et /ou périphérique ?

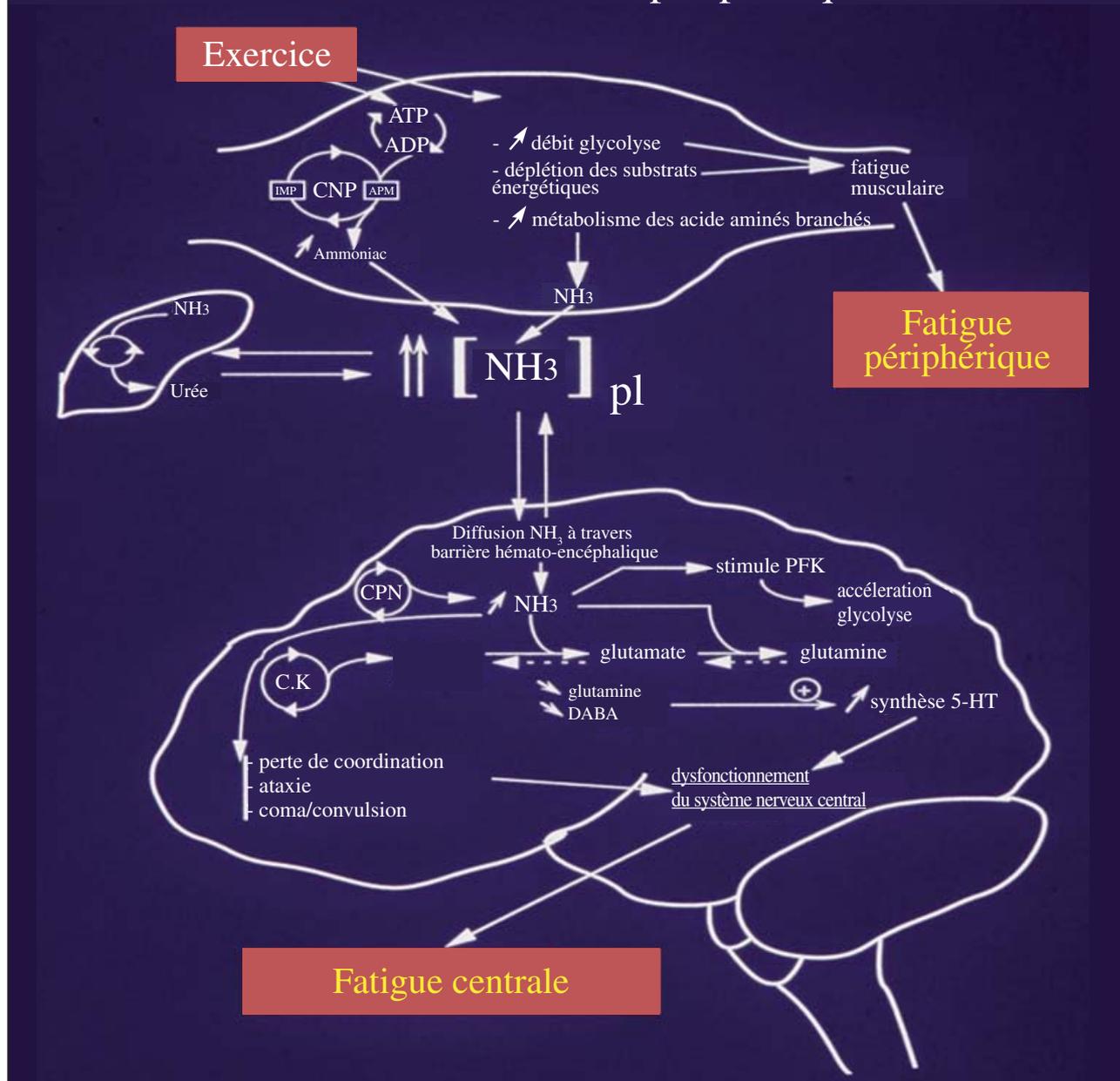


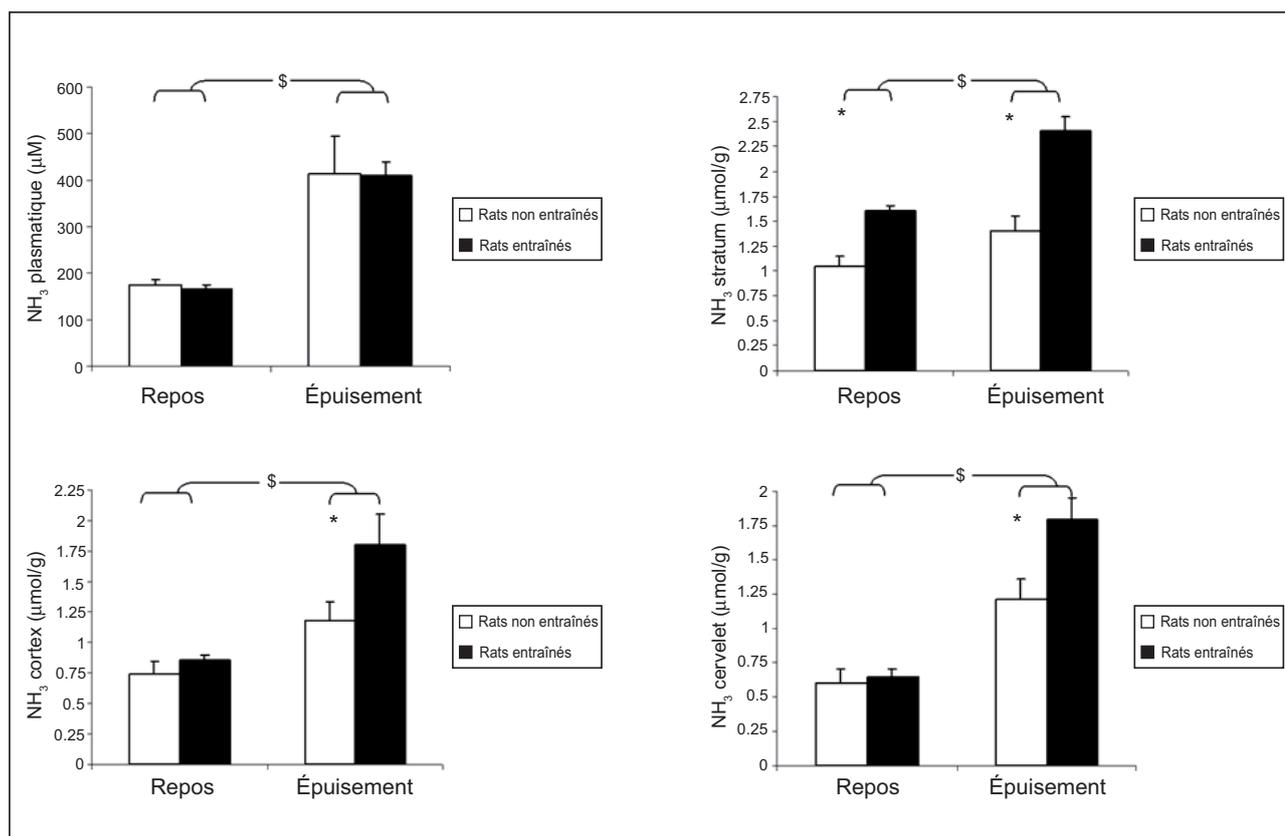
Figure 12

Composantes centrales de la fatigue : l'hypothèse « ammoniac » de la fatigue.

### 3 Effets protecteurs à long terme de l'activité physique

L'exercice physique est significativement associé à la réduction des symptômes d'anxiété et à ses indicateurs, mais l'intensité de l'activité nécessaire ou minimale pour produire des effets est très discutée. On sait maintenant qu'une activité physique pratiquée tout au long de l'existence a aussi

un effet anti-âge et que l'exercice musculaire améliore le déclin cognitif lié à l'âge de façon tout à fait significative, probablement du fait d'une augmentation à la fois de la plasticité neuronale, de la neurogenèse et de la vascularisation cérébrale. En effet, l'exercice musculaire agit sur de nombreuses voies neurochimiques, et nous venons de voir que les principales modifications et leurs conséquences



**Figure 13**

Étude du rôle de l'ammoniac  $NH_3$  et des systèmes glutamatergique et GABAergique. Les concentrations en ammoniac ont été mesurées dans le plasma sanguin ainsi que dans différentes régions du cerveau (striatum, cortex, cervelet) chez deux groupes de vingt rats soumis à une course à l'épuisement : un groupe de rats entraînés et un groupe de rats non entraînés. On observe une augmentation de l'ammoniac dans différentes structures cérébrales de rats entraînés.

se situent au niveau du métabolisme des monoamines (sérotonine, etc.). Plus récemment, on a identifié une action sur la neurogenèse médiée par les facteurs de croissance de neurones (**Encart : « Effet de l'activité physique sur le vieillissement neuronal »**)

Aujourd'hui, on a probablement isolé le médiateur de ces effets bénéfiques de l'activité physique : c'est un facteur de croissance cérébrale, le brain-derived neurotrophic factor (BDNF), qui stimule la neurogenèse dans le cerveau adulte. Cela a été mis en évidence par des expérimentations d'histomorphométrie<sup>37</sup>. Par marquage en immunofluorescence<sup>38</sup> sur

des rats qui ont été soumis à un exercice physique régulier, on a pu mettre en évidence une augmentation de la neurogenèse (**Figure 14**). Cette augmentation du nombre de cellules neuronales agit sur l'électrogénèse<sup>39</sup> cérébrale qui est mise en jeu dans la mémoire à long terme. Lorsqu'on soumet des rats à des stimulations de cette mémoire à long terme<sup>40</sup>, on s'aperçoit que les animaux « coureurs » ont des réponses électriques beaucoup plus

porté par un anticorps, lequel va se lier spécifiquement à cette protéine. Cette dernière va alors être visible par fluorescence.

39. L'électrogénèse est la production d'électricité par les tissus vivants.

40. La mémoire à long terme est celle qui repose sur une stabilisation des acquis. Elle s'oppose à la mémoire à court terme qui n'assure qu'un stockage transitoire des éléments mémorisés.

37. Analyse des tissus et organes.

38. La technique de l'immunofluorescence est utilisée par les biologistes pour mettre en évidence une (ou plusieurs) protéine(s) par l'injection d'un fluorochrome

## EFFET DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE SUR LE VIEILLISSEMENT NEURONAL

L'exercice physique joue un rôle neurotrophique (favorise le développement des neurones) et neuroprotecteur chez l'adulte :

Rôle des neurotrophines (comme le facteur de croissance cérébrale BDNF) exprimées dans de nombreuses régions du système nerveux central et du système nerveux périphérique

L'exercice musculaire améliore le déclin cognitif lié à l'âge par augmentation de la plasticité neuronale, augmentation de la neurogénèse, augmentation de l'angiogénèse

BDNF stimule la neurogénèse dans le cerveau adulte (brain-derived neurotrophic factor)

Modifications morphologiques et physiologiques des synapses en réponse à des changements d'activité neuronale

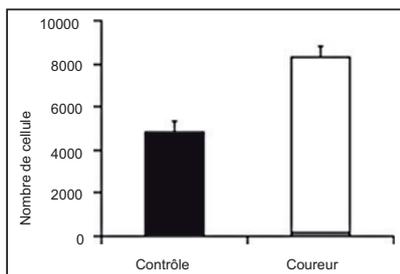


Figure 14

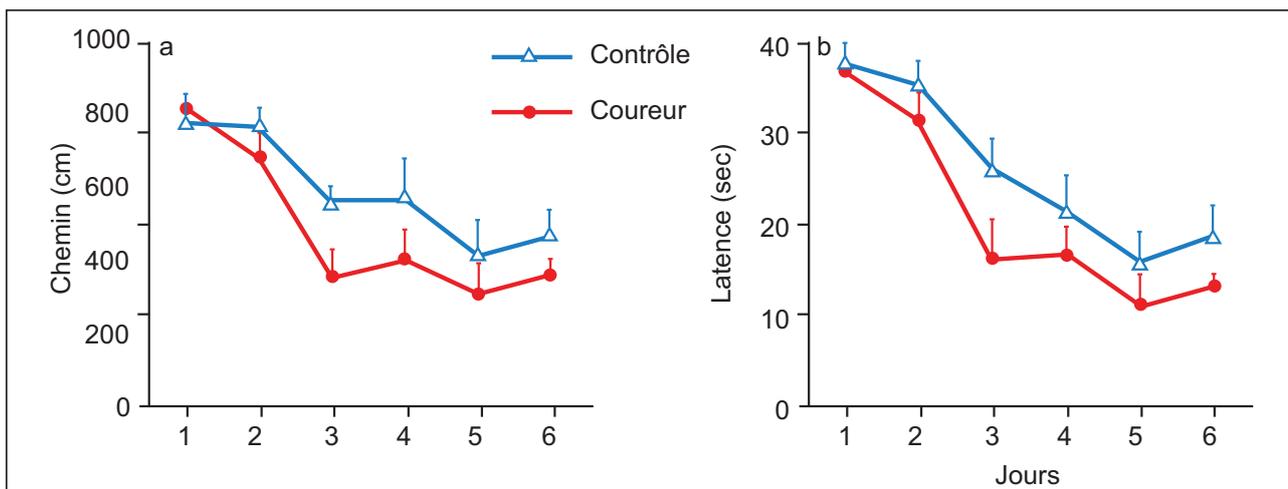
On constate que les rats coureurs développent davantage de neurones que les rats non coureurs (« contrôle »).

élevées que les animaux « contrôle ».

Encore plus significatives sont les expérimentations sur le comportement animal, où l'on étudie l'apprentissage spatial dans un test appelé le labyrinthe en croix. Dans un labyrinthe, des rats doivent choisir les parcours leur permettant de trouver de la nourriture. On s'aperçoit alors que les rats qui ont été soumis à un entraînement physique régulier trouvent plus rapidement leur chemin et ont des temps de latence et de réponse plus courts. Il existe donc un effet très significatif de l'activité physique sur des fonctions élaborées, comme la mémorisation d'un trajet spatial et la mémorisation de conduites motrices à effectuer. L'origine en est probablement une synaptogénèse accrue, c'est-à-dire une augmentation des connexions entre les neurones (Figure 15).

Une campagne de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) « Manger-Bouger » a récemment recommandé trente minutes d'activité physique par jour. Formulée ainsi, cette recommandation est insuffisante. En effet, si une population effectue trente minutes d'activité modérée par jour, cinq jours par semaine, on ne se trouve que dans le seuil perceptible, en termes d'épidémiologie, de l'effet bénéfique de l'activité physique sur la santé. En revanche, on sait que cet effet augmente de façon linéaire avec l'intensité et le volume. Ce qui veut dire que plus on fait de l'exercice physique, plus il est intense, meilleur sera son impact.

Une autre conséquence importante de cette approche touche un sujet de santé publique actuellement très préoccupant. Comment prévenir



**Figure 15**

*Un entraînement physique régulier favorise l'apprentissage spatial. Les rats entraînés ont besoin de temps de réflexion plus courts avant de se mettre en route, puis trouvent leur chemin plus vite pour atteindre la nourriture.*

l'obésité et le surpoids ? Comment agir pour être efficace ? Puisqu'il semble bien que de courtes périodes d'activités physiques très intenses (c'est-à-dire atteignant 80-90 % de l'intensité maximale que peut supporter un individu donné) sont plus efficaces que le volume total

d'exercices, notamment chez les jeunes, il faudrait proposer de jouer sur l'intensité de la pratique sportive, davantage que sur son volume. Ce qui amènerait à revoir quelque peu toutes les recommandations actuelles concernant les activités physiques au bénéfice de la santé...

## L'activité physique, un remède à de nombreux maux contemporains...

L'évolution des idées et des faits dans le domaine de la neurobiologie de l'exercice musculaire montre qu'il existe une synergie entre les modifications métaboliques périphériques et le système nerveux central. En d'autres termes, il n'y a pas d'un côté le muscle et de l'autre côté le cerveau. Ces deux systèmes sont en permanente communication. À tel point qu'on peut se poser la question suivante : « le cerveau dispose-t-il d'indicateurs du niveau de fatigue métabolique qui conduira un individu à arrêter l'exercice musculaire avant qu'il ne soit trop tard ? » Cette hypothèse est retenue par de nombreux chercheurs car elle repose sur des bases

solides, bien qu'elle ne soit pas formellement démontrée aujourd'hui. En supposant qu'il y ait des indicateurs du métabolisme périphérique, peut-être intramusculaires, et qui, soit par voie sanguine soit par voie neuronale, informeraient le cerveau des modifications de l'homéostasie périphérique (c'est-à-dire de l'ensemble des paramètres physico-chimiques de l'organisme qui doivent être maintenus constants), on peut penser que cela puisse entraîner une diminution de la commande motrice. Mais ce n'est encore qu'une hypothèse qui, pour être levée, nécessite une parfaite connaissance de cette chimie du vivant et la coopération entre chimistes, biologistes, neurophysiologistes et médecins.

Les effets comportementaux ne peuvent se résumer à l'action d'un seul type de neuromédiateurs, mais à des actions équilibrées de l'ensemble des neuromédiateurs au sein de zones cérébrales spécifiques. Ce point est très important dans la prévention des attitudes dopantes car il signifie qu'utiliser une seule molécule dopante ayant une action sur un seul type de neuromédiateurs est un mauvais pari, parce qu'on prend le risque inhérent au dopage sans obtenir les effets positifs escomptés (voir notamment le [Chapitre de M.-F. Grenier-Loustalot](#)). Il faut faire passer aux sportifs ce message : « **la fatigue centrale, la fatigue neurobiochimique, résulte probablement d'un équilibre entre sérotonine, dopamine, noradrénaline, et probablement aussi glutamate (GABA) ; une seule molécule ne sera pas capable de lutter contre les effets de la fatigue** ».

Les données les plus récentes montrent qu'une activité physique régulière peut moduler la neurogenèse cérébrale par le biais de ses réponses endocriniennes. L'hormone de

croissance, appelée somatotropine, sécrétée par la partie antérieure de l'hypophyse (voir le [Chapitre de J.-L. Veuthey](#)), est probablement l'un des effecteurs de la neurogenèse. La réponse physiologique à l'exercice physique stimule l'hormone de croissance et les facteurs de croissance périphériques, les somatomédines<sup>41</sup>. Ce point représente probablement un lien entre la périphérie, la réponse hormonale périphérique et la stimulation de la neurogenèse cérébrale.

Cet aspect, tout à fait encourageant pour l'avenir, soutient l'idée qu'une activité physique pratiquée régulièrement tout au long de l'existence sera un moyen efficace, à l'échelon d'une grande société, pour ralentir, voire prévenir le vieillissement cognitif qui est inéluctable sans ce type de prévention.

41. Molécules dérivées de la somatomédine, hormone sécrétée par le foie, comportant en fait deux substances : l'IGF1 et l'IGF2. Sa présence dans le sang est indispensable à l'action biologique de l'hormone de croissance sur le cartilage.

### Bibliographie

[1] De Moor M.H., Beem A.L., Stubbe J.H., Boomsma D.I., De Geus E.J. (2006). Regular exercise, anxiety, depression and personality: a population-based study. *Prev. Med.*, **42** : 273-279.

[2] Chaouloff F. (1989). Physical exercise and brain monoamines: a review. *Acta Physiol. Scand.*, **137** : 1-13.

[3] Guezennec C.Y. Duclos M. (2010). Le sport change aussi la tête. *La Recherche*, **40** : 48-51.