

*Soumis à Science et Sports
Colloque de Bruxelles*

Vieillesse et contrôle cérébral de l'exercice

Guy Chéron et Ana Bengoetxea

**Laboratoire de Neurophysiologie et de
Biomécanique du Mouvement, Université Libre de Bruxelles**

Résumé

Cet article s'articule sur trois idées de base: (1) il est possible de contrôler dans une certaine mesure par des exercices spécifiques le déclin des fonctions cognitives et sensori-motrices au cours du vieillissement normal, (2) le vieillissement des structures cérébrales n'est pas homogène, certaines zones du cerveau subissent une réduction de volume plus importante que d'autres, (3) le choix du type d'exercices peut-être fait en prenant en compte les interactions des différents effets du vieillissement normal sur l'enveloppe sensorielle et sur les commandes motrices. Nous revisitons ici les différents effets du vieillissement normal sur les voies nerveuses périphériques et centrales. L'étude des potentiels évoqués somesthésiques a permis de mettre en évidence certains effets spécifiques liés à l'âge au niveau de la composante frontale N30, qui reflète l'état physiologique des voies dopaminergiques. Le comportement des circuits neuronaux entre les noyaux de la base, le cervelet et le cortex cérébral ont été résumés afin de mettre en évidence les effets différentiels du vieillissement sur ces structures et leurs implications fonctionnelles respectives dans le contrôle sensori-moteur.

Summary

This article focuses on three basic ideas: (1) it is possible to control in some extent, by specific exercises the decline of the cognitive and sensori-motor functions during normal ageing, (2) the ageing of the cerebral structures is not homogeneous, certain zones of the brain undergo a reduction of volume more important than the others, (3) the choice of the type of exercise may be made by taking into account the interaction between the changes related to ageing in the 'sensory envelop' and in the motor outcome. We review here the different effects of normal ageing on the peripheral and central nervous pathways. The somatosensory evoked potentials studies have allowed deciphering some peculiar ageing effects on the frontal N30 component which also reflect the physiological state of the dopaminergic pathways. The behaviour of the neural circuitry between the basal ganglia, the cerebellum and the cortex were summarized in order to highlight the differential effects of ageing on these structures and their respective involvement in the sensori-motor control.

Introduction

Un des problèmes majeurs de la recherche sur le vieillissement réside dans la différenciation des processus liés au vieillissement normal de ceux résultant d'une évolution pathologique. Cependant, l'ensemble des auteurs (Hedden and Gabrieli, 2004) s'accorde aujourd'hui sur l'idée qu'il est possible de freiner le déclin des fonctions sensori-motrices et cognitives au cours du vieillissement normal en respectant les recommandations suivantes : (1) le maintien d'une activité intellectuelle soutenue, (2) le maintien d'une activité physique aérobie, (3) la réduction du stress chronique qui s'accompagne de la production de glucocorticoïde qui altèrent les neurones de l'hippocampe, (4) le maintien d'une alimentation en acide gras poly et mono-insaturés, en vitamine E, en polyphénols et en antioxydants. Il apparaît aussi comme évident que les sphères cognitives et motrices ne peuvent plus être considérées comme des entités séparées, mais qu'au contraire elles interagissent de façon complexe. Les effets de l'exercice physique sur l'évolution du vieillissement doivent donc être revisités selon un mode cognitivo-moteur intégrant aussi la sphère sensorielle et émotionnelle.

Les effets bénéfiques de l'activité physique sur les fonctions cognitives sont aujourd'hui pleinement reconnus (Colcombe et al 2003). En améliorant les capacités cardiovasculaires, les exercices aérobiques améliorent chez les personnes âgées leurs performances cognitives en protégeant les structures cérébrales sous-jacentes. L'entraînement aérobie augmente le niveau des facteurs neurotrophiques dérivant du cerveau (Neeper et al 1995) qui à leur tour augmentent le taux de survie des neurones (Barde, 1994) le développement synaptique, la plasticité (Lu and Chow, 1999) et le

développement de nouveaux neurones (van Praag et al.1999). L'activité physique s'accompagne très rapidement d'une angiogenèse qui favorise une meilleure oxygénation cérébrale.

Une difficulté supplémentaire réside dans le fait que le vieillissement des structures cérébrales n'est pas homogène, certaines zones du cerveau subissent une réduction de volume plus importante que d'autres. Par exemple, le volume du cortex visuel primaire n'est pratiquement pas modifié au cours de l'âge alors que le cortex pré-frontal et l'hippocampe présentent une réduction plus importante (Raz et al, 2004). Une réduction modérée de 2 % du volume du cervelet par décade a été décrite alors que les régions du pont ne subissent aucune réduction au cours de l'âge (Raz et al 2001). Cette anisotropie de la sénescence cérébrale soulève de nombreux problèmes fonctionnels. Parmi ceux-ci, nous pouvons retenir celui du choix des exercices physiques les plus adéquats en fonction du rôle joué par ces différentes structures cérébrales dans la panoplie des fonctions sensori-motrices.

Interactivité du vieillissement périphérique et central

La captation et la transmission des sensations périphériques sont essentielles pour pouvoir élaborer une réponse motrice optimale, or il est bien connu que le vieillissement normal s'accompagne d'un ralentissement périphérique et d'une perte de fibres nerveuses sensorielles qu'il est facile de mettre en évidence par l'enregistrement du potentiel de nerf antidromique mesuré au niveau des doigts de la main lors de la stimulation électrique du nerf médian au poignet. La figure 1 illustre ces deux effets majeurs où l'on peut voir à la fois sur le potentiel orthodromique (A) et antidromique (B) l'allongement de la latence et

la diminution importante des potentiels enregistrés chez l'octogénaire par rapport au sujet de 23 ans. Au contraire, ces altérations ne s'accompagnent pas d'une modification des caractéristiques intrinsèques de réfractorité de la fibre nerveuse périphérique. En effet, comme nous pouvons le voir à la figure 2, la récupération de l'amplitude du potentiel correspondant au deuxième stimulus arrivant de plus en plus tard par rapport au stimulus initial est la même chez l'octogénaire que chez le sujet jeune (Desmedt and Cheron, 1980a). Ceci indique que la physiologie intrinsèque des fibres nerveuses périphériques reste normale au cours du vieillissement et que l'altération majeure réside dans la diminution du nombre de fibre et de la perte préférentielle des fibres de plus gros diamètre (celles dont la vitesse de conduction est la plus importante). Nous avons également montré que contrairement à la diminution de la vitesse de conduction périphérique, la vitesse de conduction dans la voie somato-sensorielle centrale était normale chez l'octogénaire (Cheron et Hainaut, 1980).

Les noyaux de la base : sélection sensorielle et décision motrice

Nous venons de voir que les entrées sensorielles sont modifiées au cours du vieillissement normal et que l'intensité de la volée afférente arrivant au niveau du thalamus est très certainement affaiblie. Le thalamus joue un rôle pivot entre sélection des informations sensorielles et le déclenchement des commandes motrices. L'exemple du patient atteint de la maladie de Parkinson et confronté au phénomène du « bloc moteur » est très révélateur du processus d'interaction entre les sphères sensorielle et motrice. Le sujet parkinsonien est parfois littéralement bloqué sur place alors qu'il allait entamer un changement de direction, les ordres moteurs semblent indisponibles, l'action

ne suit plus l'intention. C'est alors qu'il est possible qu'un simple stimulus sensoriel (tel que jeter son mouchoir par terre) suffise à débloquent la séquence de mouvement nécessaire à la poursuite de la marche. Le modèle qui permet de comprendre ce comportement implique une série de boucle fermée entre le cortex, le striatum (SR), le globus pallidus interne (GPi) et externe (GPe), les noyaux sous-thalamiques (STN), la substance noire (SN) et le thalamus (TH) (Fig. 3 A). Une voie directe (excitatrice) relie le cortex cérébral au striatum, de là elle relie le globus pallidus interne (GPi) et la substance noire pars reticulata (SNr) par une connexion inhibitrice. Ces 2 dernières structures exercent une puissante entrée inhibitrice sur le thalamus. L'activation de cette voie directe conduit à désinhiber le thalamus afin qu'il puisse déclencher par son action excitatrice sur le cortex la mise en place des commandes motrices. Une voie indirecte exerce un contrôle parallèle mais de sens opposé à la voie directe. Elle prend également naissance au niveau du cortex cérébral et active le striatum. A partir de là elle inhibe le globus pallidus externe (GPe) qui inhibe à son tour les noyaux sous thalamique (STN). De là, une voie excitatrice puissante active le GPi et la SNr qui inhibent à leur tour le thalamus. L'activation de cette voie indirecte conduit donc à une inhibition thalamique et à l'inhibition de l'action. L'équilibre fonctionnel de ces deux voies est sous le contrôle de la dopamine (DA) produite par les neurones de la substance noire pars compacta (SNc) et qui est libérée en outre dans le striatum. A ce niveau, la dopamine exerce une modulation positive (via les récepteurs D1) sur la voie directe et une modulation négative sur la voie indirecte (via les récepteurs D2). Par cette double action modulatrice la DA favorise en quelque sorte la production de mouvement en facilitant la désinhibition thalamique. La réduction de l'action dopaminergique comme lors de la dégénérescence des neurones de

la SNc dans la maladie de Parkinson entraîne une prépondérance de la voie indirecte sur la voie directe conduisant à une inhibition de l'action. La réduction importante du volume du striatum au cours du vieillissement normal (Raz et al., 2003) pourrait dans une moindre mesure également favoriser l'inhibition de l'action. Dans ce contexte, il est intéressant d'envisager des exercices physiques incluant un plus grand nombre de stimuli sensoriels afin de faciliter la désinhibition thalamique et le déclenchement des séquences d'action motrices.

L'onde frontale N30 : un témoin biologique du vieillissement cérébral

L'enregistrement des potentiels évoqués somesthésiques (PES) et en particulier de la composante frontale N30 est indiquée pour évaluer au cours de l'âge la capacité du cortex à répondre aux influx sensoriels (Desmedt and Cheron 1980b). On assiste en effet à une réduction de l'amplitude de l'onde N30 au cours du vieillissement normal, réduction accrue chez des sujets atteints de démence sénile (Figure 4 et 5). L'amplitude de l'onde frontale N30 reflète aussi l'état des voies dopaminergiques (Cheron et al 1994, 2000) et pourrait être utilisée comme témoin biologique de la prépondérance des processus d'action par rapport à l'inhibition des mouvements. Les générateurs corticaux de l'onde N30 ont été localisés dans le cortex pré frontal (Kanovsky et al 2003), une zone cérébrale impliquée dans la programmation et l'élaboration des commandes motrices. Or, c'est cette même région du cerveau qui subit des modifications de volume importantes au cours du vieillissement normal (Kennedy and Raz, 2005). Selon ces derniers auteurs, l'habileté motrice au cours de l'âge dépend de la perte de volume de cette partie du cortex cérébral.

Le cervelet : équilibre, coordination, apprentissage sensori-moteur et cognition

Comme l'hippocampe, le cervelet subit une réduction de volume qui s'accélère au cours du vieillissement normal. Thach proposait récemment (*Thach, 1998*) que le rôle du cervelet consiste à produire le substrat neuronal nécessaire à la combinaison d'éléments de réponses isolées au sein de groupement plus large, de telle sorte que face à un contexte sensoriel ou " expérientiel " particulier, le déclenchement automatique d'une réponse combinée et coordonnée soit possible.

Les développements les plus récents montrent que si une fonction commune du cervelet n'a pu encore être démontrée, le contrôle cérébelleux semble s'exercer selon un spectre croissant, incluant non seulement l'organisation temporelle de la motricité, l'apprentissage moteur mais aussi les processus d'acquisition sensorielle et le contrôle cognitif (*Mauk et al 2000*). Dans une perspective de modélisation Wolpert et al (1998) ont récemment proposé que le cervelet initie après apprentissage la mise en place de modèles internes de type inverse et direct (*forward*) afin de résoudre des problèmes spécifiques rencontrés dans le contrôle moteur. La conversion d'une trajectoire désirée de la main ou de l'œil en une commande motrice appropriée en est un exemple.

L'implication du cervelet n'est plus limitée à ces seuls aspects moteurs. Les expériences par les techniques de neuro-imageries ont montré l'implication du cervelet dans la mémoire de travail, l'apprentissage explicite et implicite ainsi que dans le langage (*Desmond and Fiez, 1998*). Un concept de « dysmétrie de la pensée » a été proposé dans le cadre du syndrome cognitif et affectif cérébelleux (*Schmahmann, 1998*).

L'exemple du cervelet nous semble donc important car c'est une structure qui est indispensable au maintien de l'équilibre du corps, à la coordination multi-segmentaire et à l'apprentissage sensori-moteur. Cette structure est en effet directement impliquée dans le traitement en ligne des informations sensorielles ainsi que dans l'élaboration des commandes motrices. Les cellules principales du cervelet (les cellules de Purkinje) exercent un contrôle indirect sur le cortex moteur en inhibant la voie di-synaptique excitatrice reliant les neurones des noyaux cérébelleux (NC) au cortex en passant par le thalamus (TH) (Figure 3B). Le cortex cérébelleux pilote à la fois les entrées en provenance de l'enveloppe sensorielle et les stratégies motrices les plus appropriées. Cette double fonction est assurée par deux types de fibres afférentes cérébelleuses très spécifiques (les fibres moussues et les fibres grimpantes) et par un seul type de sortie (les axones des cellules de Purkinje, (CP)). Chaque partie du corps dispose d'un module cérébelleux dédié dont une des fonctions réside dans l'optimisation du comportement sensori-moteur. Lorsqu'une action motrice ou que le maintien d'une position corporelle est inadéquat, des signaux sensoriels sont véhiculés vers l'olive inférieure (OI) bulbaire qui décharge de façon rythmique un influx excitateur sur les cellules de Purkinje (entrée fibre grimpante). Cet influx olivaire va moduler le comportement de la cellule de Purkinje en réponse à l'autre entrée excitatrice en provenance des fibres moussues. Le signal inhibiteur de la cellule de Purkinje sera alors capable d'adapter, de corriger ou d'anticiper le comportement sensori-moteur le plus adéquat.

Différents modèles de souris sont disponibles et ils offrent un champ d'investigation extrêmement prometteur pour les études fondamentales et appliquées relatives aux processus du vieillissement dans le domaine de l'exercice physique. Des tests comportementaux tels que le *rotorod* (l'animal doit se maintenir en équilibre sur une barre circulaire rotatoire) permet de mettre en évidence des effets très importants liés à l'âge (Caston et al 2003). Les animaux confrontés à cette tâche motrice réagissent au début par un comportement réflexe de maintien d'un équilibre statique alors qu'avec l'apprentissage ils élaborent une stratégie proactive qui consiste à marcher dans le sens contraire à la rotation de la barre. Cette dernière stratégie leur permet de rester longtemps sur la barre. Les effets du vieillissement sur l'habileté motrice surviennent très rapidement et altèrent principalement la fonction réflexe contrôlée par une boucle cérébello-rubro-olivo-cérébelleuse, alors que la fonction proactive dépendante d'une boucle cérébello-thalamo-ponto-cérébelleuse reste peu altérée par l'âge.

Conclusions pratiques :

En conclusion, ces constatations expérimentales semblent indiquer que la pratique des exercices physiques et des sports devrait favoriser l'entraînement des comportements réflexes d'équilibration et de sollicitation des entrées sensorielles multiples afin de conserver par effet d'apprentissage le fonctionnement des boucles passant par les noyaux de la base, les noyaux olivaires et le cervelet. La conservation d'un volume normal au niveau du cortex visuel primaire au cours de l'âge devrait être exploitée en développant par exemple des procédures d'entraînement utilisant la réalité virtuelle. Il serait bien indiqué : (1) de développer des procédures de renforcement de l'enveloppe sensorielle

par des approches kinésithérapeutiques et l'utilisation de stimulations artificielles (matrices sensorielles actives), (2) d'utiliser les propriétés plastiques du cerveau par des exercices impliquant les boucles olivo-cérébelleuses (équilibre, ajustement) en y intégrant les exercices rythmiques, (2) de développer des exercices facilitant des procédures de feedback sensori-moteur, (3) de faciliter les déclenchements de comportements moteurs alternés, (4) de travailler les rythmes et les coordinations.

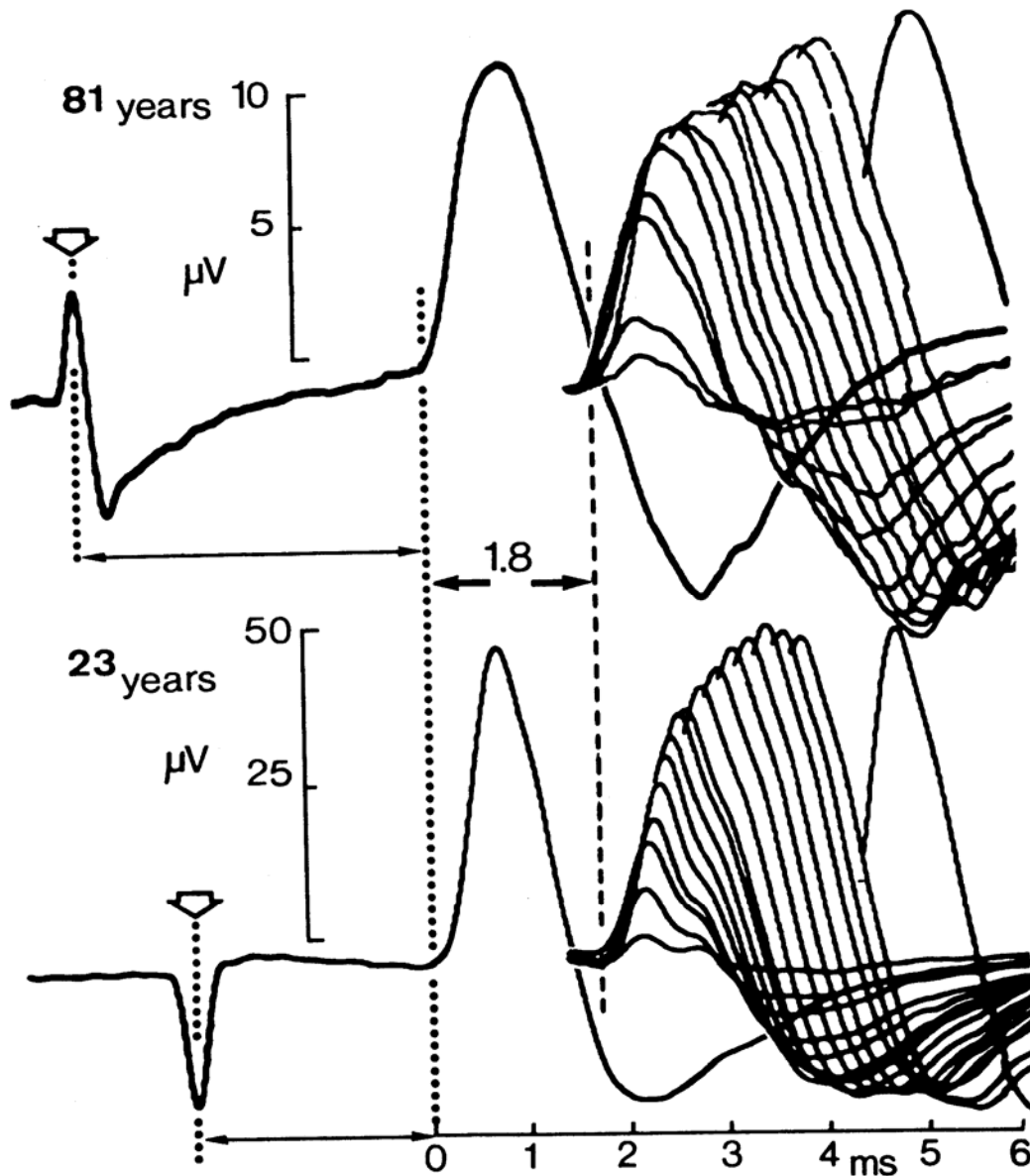


Figure 2 Préservation au cours du vieillissement des caractéristiques de réfractorité du potentiel antidromique mesuré au niveau nerf médian. Les potentiels produits par le deuxième choc ont été superposés. Le premier potentiel antidromique déclenché par le deuxième choc n'est visible qu'après un délai de 1.8 s. La récupération de l'amplitude est mesurée en augmentant successivement le délai de 0.1 s. Notons que malgré la réduction très importante de l'amplitude du potentiel chez l'octogénaire, la récupération s'effectue dans un temps quasi identique.

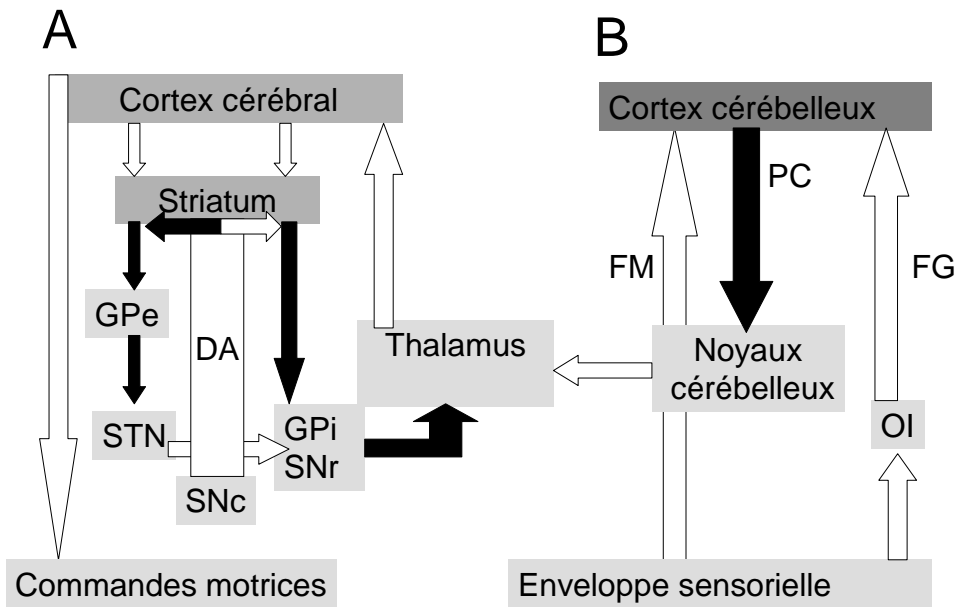


Figure 3 Schéma des boucles reliant les noyaux de la base (A) et le cervelet (B) au cortex cérébral. Les flèches ouvertes représentent les connections excitatrices, les flèches noires les connections inhibitrices. Abréviations : GPe, globus pallidus externe ; GPi, globus pallidus interne ; DA, dopamine ; STN, noyaux sous-thalamique ; SNc, substance noire *pars compacta* ; SNr, substance noire *pars reticulata* ; OI, Olive inférieure ; PC, cellule de Purkinje ; FM, fibre moussue ; FG, fibre grimpante.

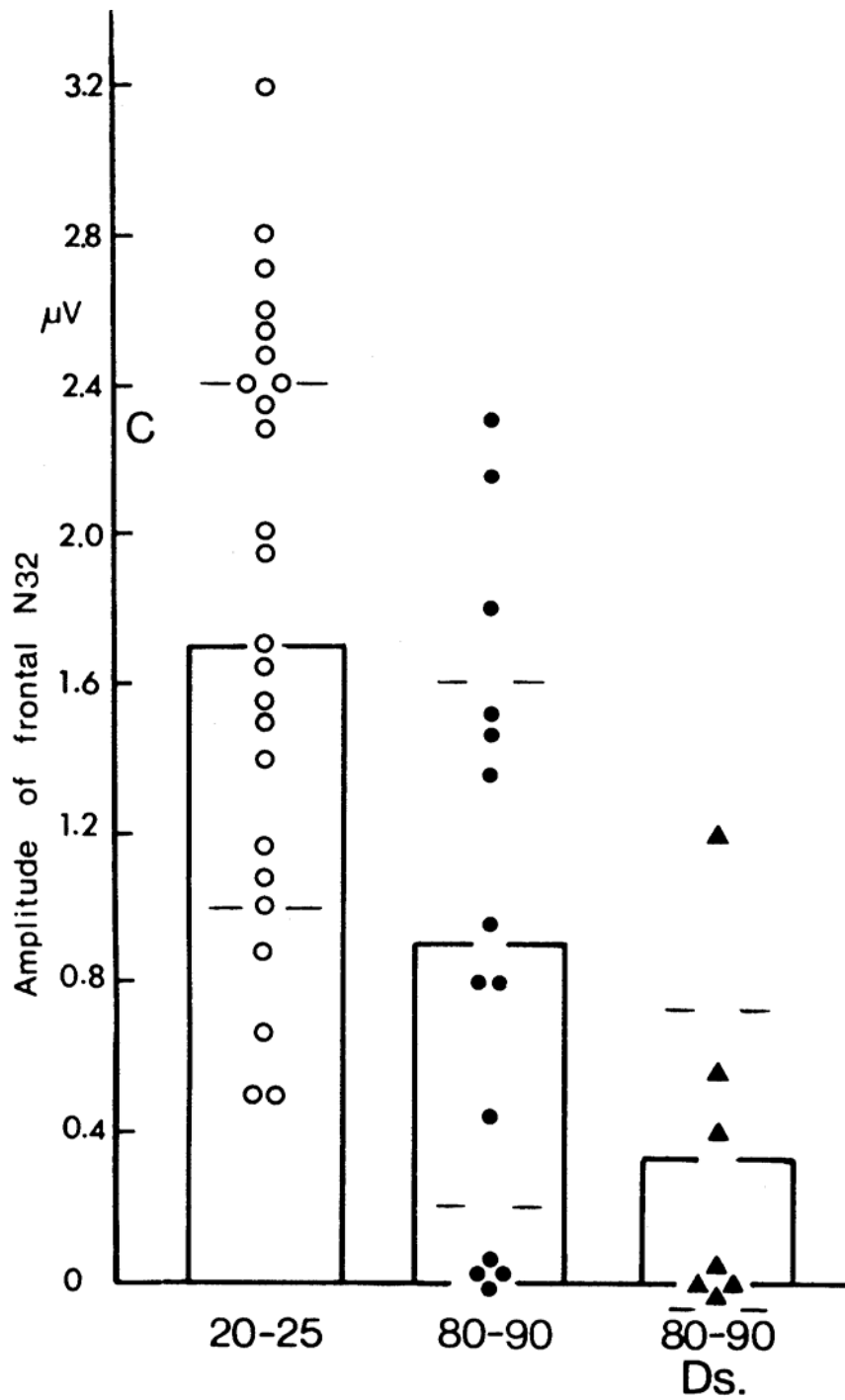


Figure 4. Effet du vieillissement normal et pathologique sur l'amplitude de l'onde frontale N30 du potentiel évoqué somesthésique. Histogramme de l'amplitude du N30 pour une population de sujets jeunes de 20 à 25 ans (cercle), de sujets normaux de 80 à 90 ans et de sujets de 80 à 90 ans atteints de démence sénile.

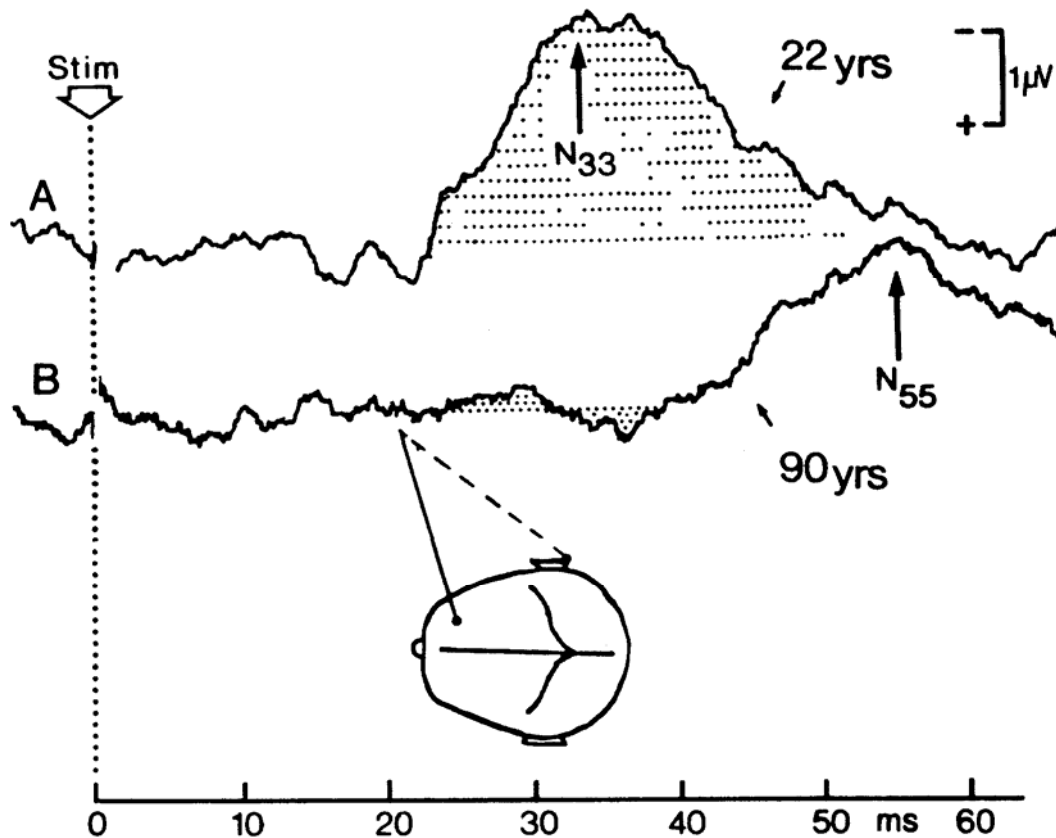


Figure 5. Comparaison entre le potentiel évoqué enregistré en région frontale chez un sujet de 22 ans (A) et chez un sujet de 90 ans (B).

Références

1 Barde YA. Neurotrophins: a family of proteins supporting the survival of neurons. *Prog Clin Biol Res* 1994; 390 : 45-56.

2 Caston J, Hilber P, Chianale C, Mariani J. Effect of training on motor abilities of heterozygous staggerer mutant (Rora(+)/Rora(sg)) mice during aging. *Behav Brain Res* 2003; 141 : 35-42.

3 Cheron G, Hainaut K. Les effets du vieillissement sur le système sensori-moteur chez l'homme normal. *J Biophys Med Nucl* 1980; 4 : 149-154.

4 Cheron G, Dan B, Borenstein S. Sensory and motor interfering influences on somatosensory evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 2000; 17 : 280-94.

5 Cheron G, Piette T, Thiriaux A, Jacquy J, Godaux E. Somatosensory evoked potentials at rest and during movement in Parkinson's disease: evidence for a specific apomorphine effect on the frontal N30 wave. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 92 : 491-501.

6 Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58 : 176-80.

7 Desmedt JE, Cheron G. Somatosensory pathway and evoked potentials in normal human aging. In: *Clinical uses of cerebral, brainstem and spinal somatosensory evoked potentials*. *Progr Clin Neurophysiol* 1980; 7 : 162-169.

8 Desmedt JE, Cheron G. Somatosensory evoked potentials to finger stimulation in healthy octogenarians and in young adults: wave forms, scalp topography and transit times of parietal and frontal components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; 50 : 404-25.

9 Desmond JE, Fiez JA. Neuroimaging studies of the cerebellum: language, learning and memory. *Trends Cognit Sci* 1998; 2 : 355-362.

10 Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5 : 87-96.

11 Kanovsky P, Bares M, Rektor I. The selective gating of the N30 cortical component of the somatosensory evoked potentials of median nerve is different in the mesial and dorsolateral frontal cortex: evidence from intracerebral. *Clin Neurophysiol* 2003; 114 : 981-91.

12 Kennedy KM, Raz N. Age, sex and regional brain volumes predict perceptual-motor skill acquisition. *Cortex* 2005; 41 : 560-9.

13 Lu B, Chow A. Neurotrophins and hippocampal synaptic transmission and plasticity. *J Neurosci Res* 1999; 58 : 76-87.

14 Mauk MD, Medina JF, Nores WL, Ohyama T. Cerebellar function: coordination, learning or timing? *Curr Biol* 2000; 10 : 522-525.

15 Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman C. Exercise and brain neurotrophins. *Nature* 1995; 373 : 109.

16 Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Williamson A, Acker JD. Age and sex differences in the cerebellum and the ventral pons: a prospective MR study of healthy adults. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22 : 1161-7.

17 Raz N, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Gunning-Dixon F, Acker JD. Differential aging of the human striatum: longitudinal evidence. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24 : 1849-56.

18 Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Rodrigue KM, Williamson A, Acker JD. Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiol Aging* 2004; 25 : 377-96.

19 Schmahmann JD. Dysmetria of thought: clinical consequences of cerebellar dysfunction on cognition and affect. *Trends Cognit Sci* 1998; 2 : 362-371.

20 Thach WT. What is the role of the cerebellum in motor learning and cognition? *Trends Cognit Sci* 1998; 2 : 331-337.

21 van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96 : 13427-31.

22 Wolpert DM, Miall RC, Kawato M. Internal models in the cerebellum. *Trends Cognit Sci* 1998; 2 : 338-347.