

PRÉSERVER LE FONCTIONNEMENT DU CERVEAU ... PAR LA PRATIQUE D'UNE ACTIVITÉ PHYSIQUE ?

G. GARRAUX (1)

RÉSUMÉ : L'amélioration et le maintien des fonctions du cerveau représentent un enjeu majeur des recherches en neurosciences tant les maladies du système nerveux peuvent devenir dévastatrices pour les patients et leur entourage, et représentent un coût important pour la société. Les résultats de plusieurs études observationnelles et interventionnelles suggèrent un effet positif et robuste de la pratique régulière d'une activité physique aérobie sur certaines fonctions cérébrales chez les enfants, les adultes jeunes et lors de la sénescence. Le bénéfice pourrait s'étendre à la prévention de certaines maladies neurodégénératives de l'adulte telles la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Les mécanismes sous-jacents sont encore méconnus bien que les études chez l'animal et, plus récemment, chez l'homme ouvrent de nouvelles pistes. De nombreuses questions doivent être résolues avant la diffusion de recommandations scientifiques précises à grande échelle.

MOTS-CLÉS : *Activité physique - Exercice aérobie - Fonction cérébrale - Vieillesse - Neuroprotection*

PRESERVE BRAIN FUNCTION ... THROUGH PHYSICAL EXERCISE ?

SUMMARY : Over the last few years, there has been an increasing interest in the relationship between brain function and physical exercise. Preliminary evidence from observational and interventional studies in humans suggests a positive and robust effect of chronic aerobic exercise on several brain functions across the entire lifespan. Physical activity and exercise might also serve to reduce the risk of age-associated neurological disorders such as Alzheimer's and Parkinson's diseases. The mechanisms underlying these beneficial effects remain poorly understood. More scientific work is needed before disseminating more specific recommendations to the general population.

KEYWORDS : *Physical activity - Aerobic exercise - Cerebral function - Aging - Neuroprotection*

INTRODUCTION

Environ quatre belges sur dix ont un niveau d'activité physique insuffisant. C'est l'une des conclusions de l'«Enquête de Santé» réalisée en 2004-2005 au niveau fédéral à l'initiative de l'Institut Scientifique de Santé Publique (ISSP) belge <http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/EPIFR/crospfr/hisfr/his04fr/hisfr.pdf> (1). L'ISSP estime qu'il faut promouvoir les activités physiques de loisir et la marche, et encourager les personnes inactives à pratiquer un minimum d'activité physique. L'Institut considère que chaque individu devrait pratiquer quotidiennement au moins 30 minutes d'activité physique. En France, le programme national nutrition-santé (PNSS) du Ministère de la Santé et de la Protection sociale préconise un seuil minimal d'activité physique équivalant à 30 minutes de marche rapide par jour (2). http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/pnns_060906/plan.pdf

Les objectifs sont bien connus. On sait en effet, que la sédentarité est associée à une augmentation du risque de maladies physiques (les maladies cardio-vasculaires, le cancer du côlon, ...), et mentales (par exemple, l'anxiété et la dépression) (3, 4).

La littérature scientifique suggère maintenant l'existence d'une relation positive entre la pratique d'une activité physique d'endurance dite «aérobie» et certains aspects du fonctionnement cérébral. Nous ne parlons pas ici de programmes de révalidation de patients cérébro-lésés dont l'objectif est le développement de stratégies compensatrices d'une atteinte fonctionnelle perceptuelle, motrice, ou cognitive. Notre propos concerne les études scientifiques relatives à un effet neuroprotecteur. Ce faisceau de recherche provient d'études fondamentales chez l'animal, relatives à l'influence de l'environnement sur l'apprentissage, la mémoire et les autres fonctions cérébrales (5). Le moteur de ces études chez l'homme a été alimenté par la nécessité de découvrir des mesures qui permettraient de lutter contre le déclin fonctionnel cérébral des individus âgés, population particulièrement vulnérable à de nombreuses maladies du système nerveux.

Alors que l'on distingue les effets aigus (6) des effets chroniques de l'exercice physique sur le fonctionnement du cerveau, nous n'aborderons que les seconds. Après en avoir brossé les grands principes méthodologiques, nous présentons les résultats de quelques études observationnelles et interventionnelles réalisées chez l'homme normal, parfois sur des échantillons importants. Nous abordons ensuite quelques mécanismes qui pourraient sous-tendre l'effet neuroprotecteur de l'activité physique aérobie. Il ne s'agit pas d'une revue exhaustive de la littérature, mais de la présentation d'un groupe d'études représentatives qui abordent ce sujet.

(1) Chef de Clinique, Chercheur Qualifié du FNRS, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, Liège et Centre de Recherches du Cyclotron, Université de Liège.

ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES

D'une manière générale, l'effet de l'activité physique sur le fonctionnement cérébral chez l'homme a été étudié selon deux approches expérimentales distinctes : les études observationnelles et les études interventionnelles.

Un avantage important des études observationnelles est le nombre élevé de participants. L'un des écueils méthodologiques souvent rencontrés concerne la qualité subjective de l'évaluation de l'activité physique des sujets, souvent à l'aide d'un questionnaire. De plus, ces études ne peuvent jamais conclure à l'existence d'une relation de causalité entre les 2 facteurs étudiés. Par exemple, la découverte d'une relation positive entre une réduction du risque de développer la maladie de Parkinson et la pratique d'exercices physiques à un stade pré-symptomatique peut être appréciée selon deux lectures différentes (7) : soit l'activité physique exerce un effet neuroprotecteur, soit les individus prédisposés au développement de la maladie ont, pour des raisons encore inconnues, tendance à éviter la pratique d'une activité physique.

Une telle relation de causalité peut être étayée de façon plus convaincante au moyen d'études interventionnelles. Celles-ci impliquent généralement le suivi longitudinal de 2 groupes d'individus de caractéristiques démographiques et cliniques comparables, l'un étant invité à participer à un programme d'exercices aérobies, l'autre à rester sédentaire ou à pratiquer un programme non aérobie de gymnastique douce ou d'étirements. La durée de l'entraînement peut varier de quelques jours à quelques semaines. Le fonctionnement cérébral est évalué avant et après le programme d'activités au moyen de tests cliniques et de tests de laboratoire (ex : neuroimagerie).

FONCTIONS COGNITIVES CHEZ DES INDIVIDUS NORMAUX

Les résultats des études observationnelles et interventionnelles sont parfois contradictoires. Les raisons de ces différences sont multiples et, souvent, d'ordre méthodologique. Néanmoins, nous disposons maintenant de quelques méta-analyses démontrant un effet positif robuste de l'exercice physique sur un certain nombre de fonctions cognitives (8-10).

ADULTES

Plusieurs études épidémiologiques prospectives sur des échantillons assez larges ont examiné la relation entre les mesures d'activité

physique et la cognition. Par exemple, dans l'étude de Yaffe et coll. (11) menée chez 5.925 femmes âgées de plus de 65 ans, celles avec le niveau d'activité physique le plus élevé au début de l'étude avaient moins de risque de développer un déclin cognitif mesuré sur le MMSE 6 à 8 ans plus tard. La relation persistait après ajustement pour les effets de l'âge, du niveau d'éducation, du diabète, de l'hypertension, du tabagisme et de l'utilisation d'œstrogènes. Cette découverte fut confirmée dans une autre étude de plus petite échelle, mais dans laquelle les mesures des capacités aérobies et des fonctions cognitives furent plus précises. Au moment de l'évaluation initiale, le paramètre prédictif le plus sensible d'un déclin cognitif à 6 ans était le pic de consommation d'oxygène, un marqueur du niveau de l'endurance physique (12).

Les résultats de certaines études interventionnelles sont contradictoires. Une méta-analyse sur le sujet révèle néanmoins que l'exercice physique affecte positivement et spécifiquement certaines fonctions cognitives (8). L'effet est généralement plus marqué chez les femmes, pour des programmes d'activités physiques d'au moins 6 mois, pour des séances hebdomadaires d'au moins 45 minutes, et pour des séances comprenant une combinaison d'activités aérobies et de renforcement musculaire. L'effet positif de l'activité physique n'est pas uniforme sur toutes les fonctions cognitives : il est plus marqué sur les tâches qui impliquent les fonctions exécutives, c'est-à-dire des fonctions cognitives impliquées dans le contrôle du comportement telles que la planification des actions, la gestion des ressources mentales, la flexibilité comportementale, l'inhibition comportementale et la mise à jour de la mémoire de travail. Cette observation est intéressante, car on assiste généralement à un déclin des fonctions exécutives au cours du vieillissement.

Dans une autre méta-analyse, aucun lien de proportionnalité n'a été observé entre le degré d'amélioration des fonctions cognitives et des performances physiques (10). L'explication réside partiellement dans le fait que la mesure des performances physiques utilisée dans ces études n'était généralement pas spécifique des modifications qui surviennent au sein du système nerveux central.

ENFANTS ET JEUNES ADULTES

Les études chez des individus jeunes sont plus rares que celles conduites chez des adultes âgés. Dans leur méta-analyse, Sibley et Etnier (9) ont conclu à un effet positif de l'activité

physique sur certaines performances cognitives d'enfants de 4 à 18 ans, en bonne santé, dans les 8 domaines cognitifs étudiés à l'exception des capacités mnésiques. Les résultats d'une autre étude de ce type (13), suggèrent que l'effet prédomine, comme chez les adultes (vide supra), sur les fonctions exécutives dont on sait que le développement joue un rôle important dans la maturation sociale et cognitive. Un effet positif de l'activité physique sur certaines fonctions intellectuelles a été également observé dans une étude interventionnelle randomisée comparant l'effet d'une activité intense (40 minutes/jour) à celui d'une activité plus faible (20 minutes/jour) chez 94 enfants en surpoids (14).

Plusieurs études ont examiné la relation entre l'activité physique et les résultats scolaires. Dans une étude réalisée aux USA chez 259 élèves de 3^{ème} et 5^{ème} primaires, les performances à des tests physiques étaient corrélées aux résultats scolaires y compris en mathématiques et en lecture (15). De plus, contrairement à certaines idées reçues, le temps dédié à la pratique des programmes d'éducation physique à l'école ne semble pas avoir d'impact négatif sur les performances scolaires et pourrait même les améliorer (16).

Les études scientifiques réalisées chez les adultes âgés de 25 à 40 ans demeurent assez rares. Cette tranche d'âge est souvent utilisée comme référence dans les études observationnelles transversales. Les résultats de l'une d'entre elles suggèrent que la capacité aérobie est un facteur prédictif des capacités cognitives, indépendamment de l'effet négatif de l'âge sur ces 2 variables (17). Dans une étude observationnelle longitudinale réalisée chez 1.919 individus, le niveau d'activité physique et de loisirs (jeu de bridge, cinéma, ...) à l'âge de 36 ans était un facteur prédictif des capacités de mémoire verbale évaluée à l'âge de 43 ans (18). Le bénéfice des activités de loisirs semblait renforcé par la pratique d'une activité physique soutenue et diminuait en cas d'interruption de celle-ci.

PRÉVENTION DE CERTAINES MALADIES NEUROLOGIQUES CHRONIQUES

MALADIE D'ALZHEIMER

Plusieurs études épidémiologiques longitudinales menées en Amérique du Nord et en Europe ont montré que l'activité physique permet de diminuer le risque ou de retarder le développement de la maladie d'Alzheimer (19).

L'étude ACT (Adult Changes in Thought) réalisée aux Etats-Unis chez 1.740 personnes âgées

de plus de 65 ans, a montré que l'incidence de la démence était de 13,0 pour 1.000 personnes-année pour les personnes qui pratiquaient une activité physique à raison de 3 séances hebdomadaires ou plus, alors qu'elle était de 19,7 pour 1.000 personnes-année pour les personnes qui pratiquent moins de 3 par semaine (20). Les résultats de l'étude CSHA (Canadian Study of Health and Aging), réalisée sur un échantillon de 4.615 personnes âgées de plus de 65 ans, suggèrent que le niveau d'instruction et la pratique régulière d'une activité physique pouvaient être considérés comme deux facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer (21). En Europe, l'étude FINE (Finland, Italy, and the Netherlands Elderly) sur une durée de 10 ans, a montré que le déclin cognitif de 295 personnes âgées de plus de 70 ans, évalué à l'aide du Mini Mental State Examination (MMSE), était plus important chez les personnes qui avaient diminué l'intensité et le volume journalier d'activité physique (22). Des résultats très comparables ont été rapportés dans l'étude longitudinale ZES (Zutphen Elderly Study) menée chez 347 personnes âgées de 65 à 84 ans. Le déclin cognitif mesuré à l'aide du MMSE était plus élevé pour les individus qui pratiquaient moins d'une heure d'activité physique par jour par comparaison à ceux qui avaient un volume d'activité physique plus élevé (23). Dans l'étude MoVIES (Monongahela Valley Independent Elders Survey), réalisée sur 929 personnes âgées de plus de 65 ans, le déclin cognitif, toujours mesuré à l'aide du MMSE, était deux fois moins élevé chez les individus qui pratiquaient une activité physique aérobie de durée supérieure à 30 minutes au moins 3 fois par semaine, par comparaison à ceux qui ne pratiquaient aucune activité physique (24).

MALADIE DE PARKINSON

La présomption d'un effet neuroprotecteur de l'activité physique sur le cerveau ne se limite pas aux fonctions cognitives et à leur perturbation au cours de la sénescence et de la sénilité. La maladie de Parkinson en est un autre exemple.

Les résultats des études prospectives observationnelles initiales sur ce sujet sont controversés (25-27), mais les biais méthodologiques y sont nombreux (par exemple, le diagnostic avait été confirmé par un neurologue dans une seule d'entre elles). Une étude longitudinale récente réalisée chez plus de 140.000 participants montre, de façon moins équivoque, que les individus qui pratiquaient, au moment de l'inclusion, une activité physique d'intensité moyenne à rigoureuse comme le vélo, la natation, le tennis, avaient un risque de développer la maladie de 40% inférieur

à ceux qui avaient déclaré ne pas pratiquer d'activité physique ou une activité physique légère comme la marche ou la danse (7).

Ce résultat rejoint les observations d'un risque accru de développer la maladie de Parkinson chez les individus qui exercent une activité professionnelle considérée comme sédentaire (par exemple, les enseignants, les médecins, les fonctionnaires, ...) (26, 28, 29) et d'un risque moindre chez ceux dont l'activité professionnelle nécessite un certain degré d'activité physique (par exemple les ouvriers du bâtiment) (30, 31).

MÉCANISMES

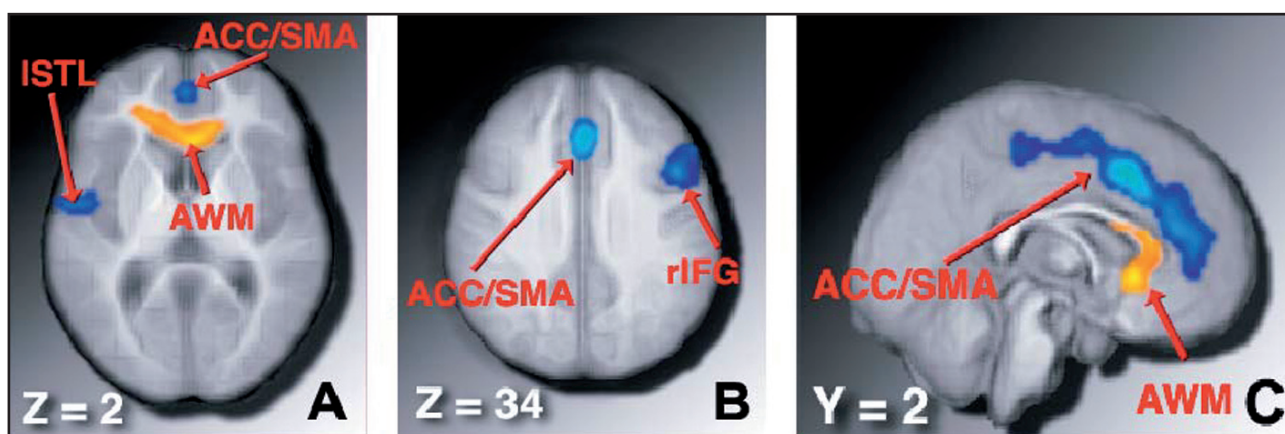
Les mécanismes qui président à la relation entre exercices physiques et fonctions cérébrales restent encore méconnus. Les données disponibles proviennent principalement d'études chez l'animal (32).

Au niveau moléculaire, l'effet bénéfique de l'exercice physique sur certaines fonctions cérébrales pourrait être médié par des facteurs de croissance. Chez les rongeurs, l'exercice physique chronique pratiqué sous certaines conditions expérimentales augmente l'expression de gènes qui codent pour des facteurs de croissance comme le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) au niveau de l'hippocampe (33). D'autres modifications ont été rapportées à l'échelon moléculaire comme une augmentation de l'insulin growth factor (IGF-1) (34) dont on sait qu'elle stimule l'angiogenèse. Les études chez l'animal ont également souligné le rôle de certains neurotransmetteurs. Les catécholamines cérébrales,

telles la dopamine et la norépinéphrine, ont reçu une attention particulière.

A l'échelon cellulaire, l'activité physique chronique pourrait favoriser la neurogenèse chez des individus sains (35, 36) et la neuroprotection dans certains modèles animaux lésionnels (37-39). Chez la souris entraînée à courir pendant la gestation, on assisterait à une augmentation transitoire des phénomènes de neurogenèse de l'hippocampe du nouveau-né (40).

Chez l'homme, ce domaine de recherche a connu un intérêt croissant au cours de ces dernières années (41). Il s'agit principalement, mais pas exclusivement, d'études par imagerie cérébrale. L'équipe de Kramer et coll. est particulièrement prolifique sur ce sujet. Dans l'une de leurs expériences, ces auteurs ont utilisé l'IRM anatomique pour mesurer l'effet d'un programme d'exercices aérobies pratiqués 1 heure/jour, 3 jours/semaine, pendant 6 mois sur la substance grise et la substance blanche cérébrale (42). A la fin de la période d'entraînement, ils ont observé une augmentation du volume de substance grise dans certaines régions du cortex frontal et temporal dans le groupe de sujets assignés au programme aérobique par comparaison au groupe contrôle assigné au programme de gymnastique douce (Fig. 1). Des résultats similaires ont été observés au niveau de la substance blanche frontale. On ignore cependant si ces modifications anatomiques étaient directement corrélées à l'amélioration concomitante des performances cognitives. Dans une étude indépendante, la même équipe a mesuré l'effet d'un programme aérobique sur l'activité cérébrale mesurée par IRM fonctionnelle pendant une tâche d'attention. La distribution des zones d'augmentation de l'acti-



vité cérébrale pendant la tâche se rapprochait de celle des sujets jeunes dans le groupe de sujets âgés assignés au programme aérobie, mais pas dans le groupe contrôle (43). Dans une étude par IRM fonctionnelle conduite par une autre équipe, les modifications du volume sanguin cérébral dans le gyrus dentelé de l'hippocampe de 11 individus normaux après 3 mois d'entraînement aérobie étaient corrélées avec l'amélioration des capacités physiques et, surtout, des performances à un test d'apprentissage verbal et de mémoire (44). Dans une expérience pratiquée parallèlement chez des souris, ces auteurs ont montré que l'augmentation de volume sanguin cérébral de l'hippocampe paraissait liée à une augmentation locale de la neurogenèse. Bien que les résultats de toutes ces études aient été accueillis avec un certain enthousiasme, la plupart demandent à être répliqués.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Chez les individus normaux, un entraînement physique aérobie semble exercer des effets bénéfiques sur la cognition dans toutes les tranches d'âges de la vie. Cette activité physique pourrait de surcroît retarder l'apparition ou diminuer le risque de développement de certaines maladies chroniques du système nerveux central.

Les mécanismes qui président à cette relation chez l'homme demeurent méconnus. De plus, de nombreuses incertitudes persistent dans la manière d'optimiser cette relation (par exemple, la durée de l'activité physique, sa fréquence, son intensité, son type). On ignore de plus si le bénéfice de l'activité physique s'estompe après son interruption. Avant de proposer des recommandations plus précises, il sera également nécessaire de mieux comprendre les interactions avec des facteurs diététiques, sociaux et économiques et génétiques ainsi qu'avec les capacités cognitives individuelles de base (réserve cognitive). De plus, très peu d'études ont été consacrées à l'identification des variables psychosociales et des stratégies qui (dé)favorisent l'adhésion des individus sédentaires à des programmes d'activité physique.

Quand on connaît les coûts directs et indirects des maladies chroniques du cerveau dans la société (ex : à l'échelon européen, le coût annuel des démences est estimé à 55 milliards d'euros (45)) en regard du coût réduit et de l'accessibilité aisée à activité physique régulière, les résultats de ces recherches pourraient avoir d'importantes répercussions sur les politiques d'éducation et de soins.

BIBLIOGRAPHIE

1. <http://www.iph.fgov.be/epidemio/EPIFR/crospfr/hisfr/his04fr/hisfr.pdf>
2. http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/pnns_060906/plan.pdf
3. Dunn AL, Trivedi MH, O'Neal HA.— Physical activity dose-response effects on outcomes of depression and anxiety. *Med Sci Sports Ex*, 2001, **33**, S587-S597.
4. Penedo FJ, Dahn JR.— Exercise and well-being : a review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Curr Opin Psychiatry*, 2005, **18**, 189-193.
5. Rosenzweig MR, Bennett EL.— Psychobiology of plasticity: Effects of training and experience on brain and behavior. *Beh Brain Res*, 1996, **78**, 57-65.
6. Coles K, Tomporowski PD.— Effects of acute exercise on executive processing, short-term and long-term memory. *J Sports Sci*, 2008, **26**, 333-344.
7. Thacker EL, Chen H, Patel AV, et al.— Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008, **23**, 69-74.
8. Colcombe S, Kramer AF.— Fitness effects on the cognitive function of older adults : A meta-analytic study. *Psycho Sci*, 2003, **14**, 125-130.
9. Sibley BA, Etnier JL.— The relationship between physical activity and cognition in children : A meta-analysis. *Ped Ex Sci*, 2003, **15**, 243-256.
10. Etnier JL, Nowell PM, Landers DM, Sibley BA.— A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Res Rev*, 2006, **52**, 119-130.
11. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K.— A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med*, 2001, **161**, 1703-1708.
12. Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, Tager IB.— A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2003, **51**, 459-465.
13. Tomporowski PD, Davis CL, Miller PH, Naglieri JA.— Exercise and Children's Intelligence, Cognition, and Academic Achievement. *Educ Psychol Rev*, 2008, **20**, 111-131.
14. Davis CL, Tomporowski PD, Boyle CA, et al.— Effects of aerobic exercise on overweight children's cognitive functioning: A randomized controlled trial. *Res Quarterly Exerc Sport*, 2007, **78**, 510-519.
15. Castelli DM, Hillman CH, Buck SM, Erwin HE.— Physical fitness and academic achievement in third- and fifth-grade students. *J Sport Exerc Psychol*, 2007, **29**, 239-252.
16. Ahamed Y, Macdonald H, Reed K, et al.— School-based physical activity does not compromise children's academic performance. *Med Sci Sports Exerc*, 2007, **39**, 371-376.
17. Newson RS, Kemp EB.— Cardiorespiratory fitness as a predictor of successful cognitive ageing. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2006, **28**, 949-967.
18. Richards M, Hardy R, Wadsworth ME.— Does active leisure protect cognition? Evidence from a national birth cohort. *Soc Sci Med*, 2003, **56**, 785-792.

19. Rockwood K, Middleton L.— Physical activity and the maintenance of cognitive function. *Alzheimers & Dementia*, 2007, **3**, S38-S44.
20. Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al.— Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*, 2006, **144**, 73-81.
21. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al.— Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*, 2002, **156**, 445-453.
22. van Gelder BM, Tijhuis MA, Kalmijn S, et al.— Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men: the FINE Study. *Neurology*, 2004, **63**, 2316-2321.
23. Schuit AJ, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D.— Physical activity and cognitive decline, the role of the apolipoprotein e4 allele. *Med Sci Sports Exerc*, 2001, **33**, 772-777.
24. Lytle ME, Vander BJ, Pandav RS, et al.— Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2004, **18**, 57-64.
25. Sasco AJ, Paffenbarger RS, Gendre I, Wing AL.— The role of physical exercise in the occurrence of Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 1992, **49**, 360-365.
26. Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, et al.— Physical activity and the risk of Parkinson disease. *Neurology*, 2005, **64**, 664-669.
27. Logroscino G, Sesso HD, Paffenbarger RS, Lee IM.— Physical activity and risk of Parkinson's disease: a prospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, **77**, 1318-1322.
28. Schulte PA, Burnett CA, Boeniger MF, Johnson J.— Neurodegenerative diseases: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. *Am J Public Health*, 1996, **86**, 1281-1288.
29. Tsui JK, Calne DB, Wang Y, et al.— Occupational risk factors in Parkinson's disease. *Can J Public Health*, 1999, **90**, 334-337.
30. Kirkey KL, Johnson CC, Rybicki BA, et al.— Occupational categories at risk for Parkinson's disease. *Am J Ind Med*, 2001, **39**, 564-571.
31. Frigerio R, Elbaz A, Sanft KR, et al.— Education and occupations preceding Parkinson disease: a population-based case-control study. *Neurology*, 2005, **65**, 1575-1583.
32. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA.— Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*, 2007, **30**, 464-472.
33. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F.— Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci*, 2004, **20**, 2580-2590.
34. Lopez-Lopez C, LeRoith D, Torres-Aleman I.— Insulin-like growth factor I is required for vessel remodeling in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, **101**, 9833-9838.
35. van Praag H, Kempermann G, Gage FH.— Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci*, 1999, **2**, 266-270.
36. 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**, 13427-13431.
37. Stummer W, Weber K, Tranmer B, et al.— Reduced mortality and brain damage after locomotor activity in gerbil forebrain ischemia. *Stroke*, 1994, **25**, 1862-1869.
38. Dobrossy MD, Dunnett SB.— Motor training effects on recovery of function after striatal lesions and striatal grafts. *Exp Neurol*, 2003, **184**, 274-284.
39. Smith AD, Zigmond MJ.— Can the brain be protected through exercise? Lessons from an animal model of parkinsonism. *Exp Neurol*, 2003, **184**, 31-39.
40. Bick-Sander A, Steiner B, Wolf SA, et al.— Running in pregnancy transiently increases postnatal hippocampal neurogenesis in the offspring. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, **103**, 3852-3857.
41. Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF.— Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 2008, **9**, 58-65.
42. Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, et al.— Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, **61**, 1166-1170.
43. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, et al.— Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, **101**, 3316-3321.
44. Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, et al.— An *in vivo* correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, **104**, 5638-5643.
45. Olesen J, Baker MG, Freund T, et al.— Consensus document on European brain research. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, **77**, 1-49.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr G. Garraux, Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.