



École Doctorale : Sciences du Mouvement Humain (ED 463)  
Institut des Sciences du Mouvement Étienne-Jules MAREY  
UMR CNRS 7287 Aix-Marseille Université

## THÈSE DE DOCTORAT

Présentée en vue de l'obtention du grade de docteur  
en **Sciences du Mouvement Humain**  
dans la spécialité **Physiologie de l'Exercice**

par

**Annabelle CONSTANS**

Étude des effets de programmes d'endurance de haute intensité et de haut volume sur les performances physiques, cognitives ainsi que sur la plasticité musculaire et cérébrale chez le rat sain et ayant subi une ischémie cérébrale

Dirigée par **Patrick DECHERCHI**, *Professeur, Aix-Marseille Université*  
Co-dirigée par **Jérôme LAURIN**, *Maître de Conférences, Aix-Marseille Université*

Soutenue publiquement le **27 mars 2019**

### Composition du jury :

<b>Georges BAQUET</b>	MCF-HDR, Université de Lille	<i>Rapporteur</i>
<b>Anne TESSIER</b>	PR, Université de Bourgogne	<i>Rapporteur</i>
<b>Éric BERTON</b>	PR, Aix-Marseille Université	<i>Examineur</i>
<b>Damien FREYSSENET</b>	PR, Université Jean Monnet	<i>Examineur</i>
<b>Guillaume PY</b>	MCF-HDR, Université de Montpellier	<i>Examineur</i>
<b>Patrick DECHERCHI</b>	PR, Aix-Marseille Université	<i>Directeur de thèse</i>
<b>Jérôme LAURIN</b>	MCF, Aix-Marseille Université	<i>Co-Directeur de thèse</i>



# Abstract

Endurance exercise is essential for different reasons in athlete and also in aging and pathological people. Two training modalities were found: high intensity interval training (HIIT) and moderate intensity aerobic training (MOD). However, the specific outcomes of these modalities on endurance performance, functional capacity and cerebral and muscular plasticity are controversial in literature because many exercise protocols exist. The first study of this manuscript explore the impact of these two training on endurance and functional capacity and also on muscular and cerebral molecular modifications throughout 8 weeks of training in healthy rats. HIIT and MOD programs are work-matched and training intensity are determined thanks to submaximal physiological determinant, the lactate threshold. Our principal results show a superior and fast effect on endurance capacity after HIIT compared to MOD. Hippocampal plasticity is stimulated only after 8 weeks of HIIT. Moreover, muscular modifications appear to be specific to each modality. In addition, a great interest of HIIT is found in cardiovascular people and also in stroke patients for whom evidence of endurance modalities efficiency is still missing. A previous study has shown a beneficial effect of HIIT in the acute phase of stroke compared to MOD, despite incomplete sensorimotor recuperation. Hence, the interest to deepen in second part of this manuscript the impact of two HIIT modalities, short and long HIIT in recovery optimisation. Our results show that two HIIT strongly improve endurance performance and strength of injured paw with a little fast effect for long HIIT. The two modalities seem to induce cerebral angiogenesis and beneficial neuroplasticity measured by the vascular endothelial growth factor (VEGF). However, these two training do not increase sensorimotor and cognitive functions. In perspective, it appears necessary to develop muscular and cerebral outcomes induced by these two HIIT modalities following cerebral ischemia.

**Key words:** high intensity interval training; moderate intensity continuous training; neuroplasticity; sensorimotor activity; stroke; oxidative metabolism.



*« Si vous ne pouvez pas faire de grandes choses,  
faites de petites choses de manière grandiose. »  
Martin Luther King Jr.*



*A mes grands-parents,  
A ma mère,  
A mon père,  
A mon frère.*



## Remerciements professionnels

Ce travail de recherche a été mené au sein du laboratoire de l'Institut des Sciences du Mouvement. Je tiens ici à remercier tout ceux qui m'ont permis de réaliser mais surtout de terminer cette thèse !

Tout d'abord je tiens à remercier sincèrement mes deux directeurs de thèse M. le Professeur Patrick DECHERCHI ainsi que M. le Docteur Jérôme LAURIN, maître de conférence.

Merci Patrick de m'avoir accueillie depuis ma troisième année de licence dans votre équipe et de m'avoir permis de réaliser cette thèse au sein de cette dernière.

Jérôme, bien évidemment mes remerciements « professionnels » seront complétés plus bas... Tout d'abord, merci d'avoir remué ciel et terre pour me permettre de réaliser mon M1, mon M2 et surtout l'ensemble de ces travaux de thèse dans les meilleures conditions possibles. Je n'en serais jamais arrivée là sans vous et sans toutes vos qualités. Cet optimisme quotidien débordant, cette curiosité, ce sens de la persévérance et du dépassement de soi, cette réflexion persistante, cette passion si prononcée pour ce métier de chercheur et de pédagogue qui font de vous quelqu'un de très apprécié par vos collaborateurs mais aussi par toute l'équipe pédagogique sans parler des étudiant(e)s ! Bien évidemment ce n'est qu'une partie de toutes les qualités que vous possédez mais je ne peux toutes les aligner au risque de devoir rédiger une thèse parallèle sur vous... Finalement la conclusion de ce petit paragraphe se résume par une simple phrase : Je n'aurais pu rêver meilleur directeur que vous !

Je remercie également l'ensemble de l'équipe PSNM. Avec une petite attention à M. le Docteur Erick DOUSSET pour votre bonne humeur et votre sens de l'autodérision ainsi que pour toutes ces nombreuses discussions et crises de rire dans le bureau des garçons le midi. Merci également d'avoir toujours pris soin de nous rapporter des produits culinaires de votre Lot !

Merci à M. le Professeur Georges BAQUET, de l'Université de Lille ainsi que Mme. le Professeur Anne TESSIER, de l'Université de Bourgogne, d'avoir accepté d'expertiser et de critiquer mon travail de thèse.

Merci à M. le Professeur Damien FREYSSENET, de l'Université Jean Monnet ainsi que M. le Docteur Guillaume PY, de l'Université de Montpellier, d'avoir accepté de prendre du temps pour juger et critiquer ce travail.

Merci à M. le Professeur Éric BERTON d'avoir accepté de donner de votre temps pour participer à mon jury de thèse. Je vous remercie également d'avoir œuvré pour que les meilleures conditions possibles soient réunies pour effectuer mon travail de recherche.

Merci à M. le Docteur Christophe PELLEGRINO, M. le Professeur Claudio RIVERA BAEZA, Mme. le Docteur Florence MOLINARI et Mme. le Docteur Nadine BRUNEAU de m'avoir aidé à réaliser l'ensemble des analyses cérébrales et de m'avoir apporté une base de connaissance et de réflexion que je ne possédais pas et qui ont été indispensables dans la maturation de mes travaux de thèses.

Merci à M. le Docteur Thomas BRIOCHE pour le temps passé à Marseille et à Montpellier ainsi que pour les nombreux apports méthodologiques et théoriques sur le prélèvement et l'analyse musculaire.

Merci à M. le Professeur Jean-Jacques TEMPRADO pour la collaboration très enrichissante que nous avons réalisée ensemble.

Merci à l'ensemble des services techniques pour m'avoir permis de réaliser à petit coût de nombreux éléments indispensables à la réalisation de mes manips de thèse.

Je remercie plus particulièrement M. Nicolas MASSARD et M. Ludovic VIENNE pour toutes ces attentions, ces discussions et tout ces moments de rire qui ont su égayer mes journées parfois trop matinale. J'espère que le bruit des clés, du tapis roulant et de mes nombreuses périodes de folie en comportement ne vous auront pas trop dérangés durant toutes ces années. Enfin, merci d'avoir toujours fait de votre mieux et au plus vite pour m'inventer et réparer mes éléments de travail.

Merci à M. Sylvain FLOUCAT pour toute l'aide informatique apportée se révélant indispensable tout au long de ma thèse.

Merci à Mme. Nathalie FENOUIL pour la bienveillance quotidienne que tu nous as apporté ! J'espère que tes nouveaux horizons seront enrichissants et remplis de bonheur !

Merci à M. le Docteur Patrick SAINTON, M. le Docteur Guillaume RAO, M. le Professeur Christophe BOURDIN, M. le Docteur Fabrice SARLEGNA, M. le Docteur Lionel BRINGOUX, M. le Professeur Reinoud BOOTSMA, M. le Docteur Remy CASANOVA, M. le Professeur Gilles MONTAGNE, M. le Docteur Jean-Louis VERCHER, M. le Docteur Pascal CARLIER, M. le Docteur Antoine MORICE, Mme. le Docteur Vioaline SEVREZ, Mme. le Docteur Laure FERNANDEZ, Mme. le Docteur Caroline NICOL, Mme. le Docteur Pascale CHAVET pour vos attentions, vos compliments, vos encouragements et tout ce qui a fait de mes journées d'agréables moments. Je remercie plus particulièrement Christophe d'avoir accepté d'être mon parrain de thèse. Tu as su remplir ton rôle à merveille !

Merci à M. le Professeur Laurent GRELOT pour m'avoir passionné à chacun de vos cours magistraux et d'avoir suscité en moi cette envie de poursuivre dans la recherche. Mon seul regret c'est de ne pas avoir eu plus de cours avec vous ! Merci également pour toute la culture STAPS que vous nous avez enseignée et que j'ai essayé moi aussi de transmettre.

Merci à Mme. Dominique PASQUIER, Mme. Catherine PASCAL, Mme. Carole FANCHON et Mme. Nathalie TIERNO qui ont fait partie de mon quotidien d'apprentie pédagogue et qui ont participé également à ce que tout se déroule dans les meilleures conditions.

Merci à Mme. Nathalie ROUSTAN pour toutes ces discussions dans les bons et les mauvais moments. Merci de prendre soin comme tu le fais si bien de chacun d'entre nous, de prendre du temps pour nous connaître, pour qu'à chaque rencontre tu ais un mot gentil à nous dire. Merci pour tout !!

Merci à toutes les autres personnes de l'ISM que j'ai pu oublié et qui par leur bonjour, leur petit mot et leurs encouragements m'auront permis chaque jour de ne pas baisser les bras (ou pas trop) !!

---

## Remerciements personnels

Tout d'abord je tiens à remercier tous les thésards, ingénieurs et autres « jeunes du labo » qui ont croisé ma route dans le labo. J'espère que chacun trouvera sa voie pour la suite !! ;-)

Je remercie Mme. le Docteur Joëlle BARTHELEMY pour tous les conseils pédagogiques que tu m'as donné, pour ton soutien dans mes tracas quotidiens et pour tous ces moments que nous avons partagé ensemble. J'ai tellement apprécié donner des cours à Aubagne, ça restera l'un de mes plus beaux souvenirs, merci encore pour ça. Quelle chance j'ai eu de croiser ta route, tu es formidable... Merci pour tout !

Sylvie & Wil... Je ne peux pas résumer tout ce que j'éprouve envers vous. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout le soutien apporté chaque jour à mon égard, pour toutes vos attentions qui ne sont peut être pas grand chose pour vous mais qui pour moi avaient une portée énorme. Merci, merci, merci d'être vous ! Je vous adore tellement...

Manue & Marine, tout a débuté à l'INMED ! Caro et moi on aurait très certainement bien galéré sans vos aides quotidiennes dans nos séjours « chez vous ». Votre bonne humeur était tellement géniale à côtoyer et très contagieuse !!! Je vous souhaite tellement de réussite pro mais surtout perso à toutes les deux ! Merci les filles ! Puis... faut croire qu'on te manque déjà trop Manue pour que tu aies envie de nous rejoindre chez les STAPS ! Haha... Merci de toutes tes petites attentions au labo et de ton soutien dans cette fin de rédaction.

Comment ne pas remercier aussi ce couple fou Marie-So et Max ! Si vous voulez de nouveau gravir le Cinto appelez moi !! Oh yeaaaah ! Merci pour tous les moments qu'on a partagé ensemble et merci de m'avoir motivé à me mettre à la grimpe. Je serai toujours partante pour un moment sportif avec vous, enfin... C'est pas ce que tu penses Max ! ;-).

Merci à mes amis Alexis, Angie, Claire et Lulu de m'avoir soutenu de près ou de loin pour réaliser tout ça. Vous m'êtes très chers... J'ai qu'une hâte boire des verres avec vous pour fêter la fin de cette histoire !!!

Merci à Sophie, mon essentiel quotidien. T'es rentrée dans ma vie depuis peu pour ne jamais en sortir ! Oè ça fait déclaration d'amour mais j'assume ! En peu de temps tu me connais déjà par cœur. C'est compliqué de se dire qu'on a face à soi un autre soi mais ça fait de nous une équipe de choc ! Malheureusement... Haha ! Tu sais chaque jour, chaque heure et chaque minutes si je vais bien ou non même en étant à 200 km de moi. T'as toujours le bon mot. Merci pour tout ma Fifou !

Manu... T'auras été l'un de mes soutiens quotidiens autant dans ma vie perso que pro ! Tu es l'un de mes piliers ici à Marseille, même si tu ne t'en rends pas forcément compte. Je suis désolée pour ces moments de déprime terrible ! Mais hop la motivation tu arrivais toujours à me la redonner ! J'espère qu'on arrivera à faire ce voyage post-thèse rempli de rando !! Je croise les doigts ! J'espère qu'on ne se lâchera pas et qu'on se fera des sorties course à pied dans le futur, enfin... Quand t'auras atteint mon niveau ! ;-)

Qu'aurais été ma thèse sans elles... Cécile je n'aurais jamais pu sans toi avancer aussi vite mes manips de thèse. Tu m'auras fait rêver à de très nombreuses reprises ! Je rigole encore de tes surnoms sur nos rats entraînés, de ces vidéos d'échelle et de NOR où je te vois péter un câble avec ces pauvres rats. Ma boulette préférée ! J'aurais tellement aimé que tu restes ici au labo avec moi jusqu'à ce que je termine cette page de ma vie. Je languis déjà le jour où je vais assister à ton oral de thèse ! Merci pour tout. Puis, elle, ma mini moi en mieux, Alizée. J'ai aimé ces nombreuses discussions sur nos vies d'étudiantes et sur nos vies perso. Je serai toujours là pour la suite de tes études et pour la suite de ta vie. Je ferai de mon mieux pour t'aider si tu en as besoin. Je t'espère toute la réussite que tu mérites. Tu t'en donnes largement les moyens et je suis très fière de toi ! T'es quand même le top du top de l'étudiante STAPS et arrête de dire le contraire (même si c'est tout à ton honneur !).

Jean-Pierre, tu restes le maillon central de la fac et du labo. Que serait tout ça sans toi ! Tes discussions si... particulières mais tellement marrantes et qui font de toi une personne plus qu'unique. Merci pour ta franchise, ton manque de compassions et tes remarques constructives sur mon physique ! Haha ! Merci de ta gentillesse, de tes nombreuses attentions, des repas, des apéros, des moments à la loge et merci d'être toi même.

Si je peux présenter ce travail aujourd'hui c'est aussi et surtout parce que j'ai eu la chance d'être entourée quotidiennement de trois personnalités complémentaires et indispensables dans mes journées. Caro, Mathieu et Max vous aurez été une moitié de moi. Vous avez su être là dans tous mes moments de joie mais surtout dans tous ces moments difficiles qui m'ont touchée... Vous avez su m'encourager, me soutenir, me motiver, m'écouter, me parler et me mettre des coups de pied aux fesses lorsqu'il le fallait (Oh oui !! ^^) ! Je ne pourrais décrire tous les moments que l'on a partagés ensemble parce qu'ils étaient quotidiens et qu'en plus de trois ans ça fait quand même beaucoup beaucoup beaucoup de moments. J'en garde des souvenirs plein la tête ! *Mes indispensables* !! Je ne pourrais jamais vous rendre tout ce que vous m'avez procuré chaque jour, merci pour tous les amis !

*Oooh ! Toi ma carotte*, tu es un peu comme mon Twix gauche... Plus de quatre ans que je suis collée à toi toute la journée et jamais nous n'en serons venues aux mains... Enfin tu me comprends ! Haha. T'as été un binôme de choc idéal en manip et je te dois tout ! Tu m'as formée et m'as apporté énormément de connaissance. Tu m'as toujours arrangée lorsque j'avais des manips le weekend, tu me soulageais dès que tu le pouvais et tu as toujours fait du mieux que tu as pu pour rendre ma petite vie plus agréable. J'aimais ces moments de craquage complet le vendredi après midi ! Toutes ces bêtises qu'on a faites en manip sans que notre *Big Boss* ne soit au courant !! Même si ça n'a pas toujours été simple en manip, j'en garde aujourd'hui que de très bons souvenirs... Ça me manque ! He oui... Merci pour tout c'était tellement génial de t'avoir à mes côtés.

Jérôme... Si le monde était davantage rempli de personnes comme vous il tournerait certainement bien mieux. Bon, ça entrainerait une faillite de l'industrie musicale commerciale et des *blockbuster* américains mais ça en vaudrait peut être la peine ! Encore merci pour toutes ces nuits, ces week-ends, ces vacances et tout ces autres moments où vous avez pris du temps pour moi au détriment de vos proches. Merci de ce si grand investissement dans ma thèse. Vous avez été tellement essentiel à tout ça. Merci d'avoir cru en moi, j'espère ne pas vous avoir trop déçu. Vous aurez été un soutien de taille dans ma vie professionnelle et personnelle. Merci du fond du cœur Jérôme ! Par contre, n'oubliez pas une chose : « On se calme Jérôme !!! »...

Si j'ai tenu le coup et si j'ai voulu aller jusqu'au bout de ce travail c'est pour eux, pour les rendre fièrs de moi. *Ma famille...* Il est facile de dire qu'on ne la choisi, pour ma part, je n'aurais jamais pu imaginer mieux. Vous êtes ce qui me fait vivre et ce qui me fait avancer dans la vie ! Merci à ma Nonna, à ma mémé Dédé, à mon pépé Claude, à mon père Marc, à ma mère Sylvie, à mon frère Guillaume, à mes oncles Christian, Claude & Marco, à mes tantes Christine, Emmanuelle & Laurence, à mes cousines Claudia, Marion & Mélissa, à mes petites cousines Enola, Mélina, Mila & Zoé, à mes cousins Batiste, Christophe & Dimitri et à tout ceux qui en font parti de près ou de loin... Je vous aime tant ! Bon j'espère qu'après mon oral vous aurez une idée un peu plus précise de ce que j'ai fait pendant 4 ans de ma vie... *J'aurai rêvé que tu sois encore parti nous, nonno...*

*Dans la vie il y a des épreuves à surmonter qui nous recentrent sur l'essentiel. Il est alors bien dommage d'attendre cela pour se rendre compte de nos priorités...*

*Mon petit papa...*

# Publications et communications

## Publications acceptées dans des revues indexées dans le *Journal Citation Report* :

- ✓ **Constans, A\***, Pin-barre, C\*, Temprado, J.-J., Decherchi, P., & Laurin, J. (2016). Influence of Aerobic Training and Combinations of Interventions on Cognition and Neuroplasticity after Stroke. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8.  
\* Annabelle Constans et Caroline Pin-barre sont considérées comme les 2 premiers auteurs de l'article. Elles ont contribué de manière similaire à l'élaboration de la revue.
  
- ✓ Pin-Barre, C., **Constans, A.**, Brisswalter, J., Pellegrino, C., & Laurin, J. (2017). Effects of High- Versus Moderate-Intensity Training on Neuroplasticity and Functional Recovery After Focal Ischemia. *Stroke*, 48(10), 2855–2864.

## Communication dans un congrès national :

- ✓ **Constans, A.**, Pin-Barre, C., Brioché, T., Pellegrino, C., Decherchi, P., & Laurin, J. (2017). Comparison of work-matched high vs. moderate exercise intensity on endurance performance in rat.  
Communication affichée lors du congrès de l'école doctorale « Sciences du Mouvement Humain », Montpellier, France.

# Abréviations

<b>ACC</b>	Artère carotide commune
<b>ACE</b>	Artère carotide externe
<b>ACI</b>	Artère carotide interne
<b>ACM</b>	Artère cérébrale moyenne
<b>ADP</b>	Adénosine diphosphate
<b>AMPA</b>	Alpha-amino-3-hydroxy-méthyl-4-isoxazole propionate
<b>AMPK</b>	<i>Adenosine monophosphate-activated protein kinase</i>
<b>AMPK-<math>\alpha</math></b>	<i>Adénosine Monophosphate-activated Protein Kinase alpha</i>
<b>AO</b>	Artère occipitale
<b>ARNm</b>	Acide ribonucléique messenger
<b>ATP</b>	Adénosine triphosphate
<b>ATS</b>	Artère thyroïde supérieure
<b>AVC</b>	Accident vasculaire cérébral
<b>BCA</b>	<i>Bicinchoninic acid</i>
<b>BDNF</b>	<i>Brain-derived neurotrophic factor</i>
<b><math>\beta</math>-HAD</b>	Bêta-hydroxyacyl CoA déshydrogénase
<b>BHE</b>	Barrière hémato-encéphalique
<b>BPCO</b>	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
<b>BrdU</b>	Bromodésoxyuridine
<b>BSA</b>	<i>Bovin Serum Albumin</i>
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	Calcium
<b>CA3</b>	<i>Carbinic Anhydrase III</i>
<b>CCL11</b>	<i>Eotaxin</i>
<b>CD31</b>	<i>Platelet endothelial cell adhesion molecule</i>
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dioxyde de carbone
<b>COX</b>	Cytochrome C oxydase sous-unité 2 (COX2) et 4 (COX4)
<b>CS</b>	Citrate synthase
<b>CSA</b>	<i>Cross sectional area</i>
<b>CTSB</b>	<i>Cathepsin B</i>
<b>Cyt C</b>	Cytochrome C
<b>DCX</b>	<i>Neuronal migration protein doublecortin</i>
<b>D<sub>max</sub></b>	<i>Maximal Distance</i>
<b>ECL</b>	<i>Enhanced chemiluminescence</i>
<b>EGTA</b>	<i>Ethylene glycol-bis (bêta-aminoethyl ether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid</i>
<b>EPO</b>	Erythropoïétine
<b>ERR-<math>\alpha</math></b>	<i>Estrogen-related receptor alpha</i>
<b>F</b>	Fibre musculaire squelettique de type I (FI), IIa (FIIa) et IIb (FIIf)
<b>Fc</b>	Fréquence cardiaque maximale (Fc <sub>max</sub> ), de réserve (Fc <sub>réserve</sub> ) et au seuil lactique (Fc <sub>SL</sub> )
<b>Fis1</b>	<i>Mitochondrial fission 1 protein</i>
<b>FNDC5</b>	<i>Fibronectin type III domain-containing 5</i>
<b>GABA</b>	Acide $\gamma$ -amino-butérique
<b>GAPDH</b>	<i>Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase</i>
<b>GDNF</b>	<i>Glial cell line-derived neurotrophic factor</i>
<b>GLUT4</b>	Transporteur de glucose 4
<b>HbO<sub>2</sub></b>	Oxyhémoglobine
<b>HCl</b>	Chlorure d'hydrogène

<b>HDL-cholestérol</b>	<i>High density lipoprotein-cholestérol</i>
<b>HIIT</b>	<i>High intensity interval training</i>
<b>IAT</b>	<i>Individual Anaerobic Thershold</i>
<b>Iba-1<sup>+</sup></b>	<i>Ionized calcium-binding adapter molecule 1</i>
<b>IGF-1</b>	<i>Insulin-like growth factor-1</i>
<b>IL</b>	<i>Interleukine 1 bêta (IL-1<math>\beta</math>), 10 (IL-10) et 12p40 (IL-12p40)</i>
<b>KCC2</b>	<i>Potassium-chloride transporter member 5</i>
<b>K<sup>+</sup></b>	Potassium
<b>LDL-Cholestérol</b>	<i>Low density lipoprotein-Cholestérol</i>
<b>LMT</b>	<i>Lactate Minimum Test</i>
<b>LT</b>	<i>Lactate Threshold</i>
<b>MAPK</b>	<i>Mitogen-activated protein kinases</i>
<b>MCAO-r</b>	<i>Middle cerebral artery occlusion-reperfusion</i>
<b>MCT</b>	<i>Monocarboxylate transporter 1 (MCT1) et 4 (MCT4)</i>
<b>MHC<sub>tot</sub></b>	<i>Myosin Heavy Chain total</i>
<b>MOD</b>	Exercice continu d'intensité modérée
<b>MWM</b>	<i>Morris water maze</i>
<b>Na<sup>+</sup></b>	Sodium
<b>NaCl</b>	Chlorure de sodium
<b>NAD<sup>+</sup></b>	Nicotinamide adénine dinucléotide forme oxydée
<b>NADH</b>	Nicotinamide adénine dinucléotide forme réduite
<b>NeuN</b>	<i>Neuronal nuclear antigen</i>
<b>NKCC1</b>	<i>Na-K-Cl co-transporter</i>
<b>NMDA</b>	N-methyl-D-aspartate
<b>NRF1</b>	<i>Nuclear factor-erythroid 2-related factor 1</i>
<b>NT3</b>	<i>Neurotrophin 3</i>
<b>O<sub>2</sub></b>	Dioxygène
<b>OBLA</b>	<i>Onset of Blood Lactate Accumulation</i>
<b>OG</b>	Oreillette gauche
<b>PA</b>	Pression artérielle
<b>PCr</b>	Phosphocréatine
<b>PDK4</b>	<i>Pyruvate Dehydrogenase lipoamide Kinase isozyme 4</i>
<b>PGC-1<math>\alpha</math></b>	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1-alpha</i>
<b>PI3K</b>	Phosphoinositide 3-kinase
<b>PLC-gamma</b>	Phospholipase C-gamma
<b>P<sub>max</sub></b>	Puissance maximale
<b>p38MAPK</b>	<i>p38 mitogen-activated protein kinases</i>
<b>p75<sup>NTR</sup></b>	<i>Neurotrophin receptor p75<sup>NTR</sup></i>
<b>RM1</b>	Charge maximale sur une répétition
<b>SDH</b>	Succinate-déshydrogénase
<b>SDS</b>	Dodécylsulfate de sodium
<b>SIRT1</b>	Sirtuine 1
<b>SIT</b>	<i>Sprint interval training</i>
<b>SL</b>	Seuil lactique
<b>SNC</b>	Système nerveux central
<b>SN</b>	Système nerveux
<b>SUnSET</b>	<i>Surface sensing of translation</i>
<b>SV</b>	Seuil ventilatoire 1 (SV1) et 2 (SV2)
<b>TBS-T</b>	<i>Tris Buffered Saline-Tween</i>

<b>Tfam</b>	<i>Mitochondrial transcription factor A</i>
<b>TGs</b>	Triglycérides
<b>TM</b>	Test de marche de 6 minutes (TM6) ou de 10 minutes (TM10)
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Facteur de nécrose tumorale alpha
<b>TrkB</b>	<i>Tropomyosin-related kinase B</i>
<b>VEGF</b>	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
<b>VES</b>	Volume d'éjection systolique
<b>VG</b>	Ventricule gauche
<b>VMA</b>	Vitesse maximale aérobie
<b>V<sub>max</sub></b>	Vitesse maximale
<b>VO<sub>2</sub></b>	Capacité de consommation d'oxygène maximale (VO <sub>2max</sub> ), de réserve (VO <sub>2réserve</sub> ) et pic (VO <sub>2pic</sub> )
<b>V<sub>SL</sub></b>	Vitesse au seuil lactique
<b>VT</b>	<i>Ventilatory Threshold</i>
<b>VEGF-R2</b>	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2</i>
<b>W</b>	Charge de travail maximale (W <sub>max</sub> ) et au seuil lactique (W <sub>SL</sub> )

# Table des matières

<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 1.....</b>	<b>13</b>
<b>1. Caractéristiques principales d'un entraînement en endurance .....</b>	<b>15</b>
1.1 Grands principes de l'entraînement .....	15
1.2 Les paramètres de la performance.....	15
1.3 L'intensité d'exercice : Paramètre majeur de l'entraînement .....	18
1.4 Identification du seuil lactique .....	21
<b>2. Les deux grands types d'exercice en endurance.....</b>	<b>26</b>
2.1 L'exercice continu d'intensité modérée (MOD) .....	26
2.1.1 Effets des MOD sur les paramètres physiologiques de la performance .....	26
2.1.2 Effets des MOD sur les adaptations métaboliques .....	27
2.1.3 Effets des MOD sur la plasticité musculaire .....	28
2.1.4 Effets des MOD sur la plasticité cérébrale .....	32
2.2 L'exercice fractionné de haute intensité (HIIT).....	41
2.2.1 Effets des HIIT sur les paramètres physiologiques de la performance.....	42
2.2.2 Effets des HIIT sur adaptations métaboliques et musculaires .....	43
2.2.3 Effets des HIIT sur la plasticité cérébrale.....	46
2.3 MOD vs. HIIT .....	50
2.3.1 Comparaison sur les paramètres physiologiques de la performance d'endurance .....	50
2.3.2 Comparaison sur les adaptations métaboliques et musculaires .....	52
2.3.3 Comparaison sur les adaptations cérébrales .....	54
<b>3. Etude N°1 .....</b>	<b>61</b>
3.1 Objectif de l'étude N°1 .....	61
3.2 Matériels et méthodes de l'étude N°1 .....	63
3.2.1 Animaux.....	63
3.2.2 Protocole expérimental .....	64
3.2.3 Tests sensorimoteurs et cognitifs.....	64
3.2.4 Test incrémental sur tapis roulant.....	70
3.2.5 Programme d'endurance : HIIT et MOD.....	72
3.2.6 Mesure de la synthèse protéique totale.....	76
3.2.7 Extraction et analyses des protéines par <i>Western blotting</i> .....	76
3.2.8 Analyses statistiques .....	81
3.3 Résultats .....	83
3.3.1 Tests sensorimoteurs.....	83
3.3.2 Tests cognitifs .....	90
3.3.3 Caractéristiques des protocoles d'endurance .....	90
3.3.4 Test d'effort incrémental .....	91
3.3.5 Analyses des protéines cérébrales et musculaires.....	95
3.4 Discussion de l'étude N°1 .....	114
3.5 Conclusion de l'étude N°1 et intérêts cliniques .....	131
3.6 Ouverture sur l'étude N°2 .....	133

<b>CHAPITRE 2.....</b>	<b>158</b>
<b>1. Caractéristiques des AVC.....</b>	<b>160</b>
1.1 Epistémologie et définitions.....	160
1.2 Physiopathologie : Processus d'altération et mort neuronale .....	162
1.2.1 Infarctus cérébral et pénombre ischémique .....	162
1.2.2 Mécanismes de mort cellulaire et d'excitotoxicité .....	164
1.2.3 Les œdèmes cérébraux et processus inflammatoire.....	165
1.3 Conséquences physiologiques de l'ischémie cérébrale.....	167
<b>2. Recommandations pour les exercices d'endurance chez le patient AVC.....</b>	<b>171</b>
2.1 Intérêt des exercices à dominante aérobie dans la récupération post-AVC .....	171
2.1.1 Période d'initiation de l'exercice d'endurance .....	172
2.1.2 Remise en question des programmes d'endurance suite à un AVC : rôle des HIIT dans la prise en charge post-AVC.....	173
2.2 Les HIIT longs et courts.....	181
2.2.1 Caractéristiques générales des HIIT longs et courts.....	181
2.2.2 Les HIIT et facteurs de risques supplémentaires.....	181
2.2.3 Effets des différents programmes HIIT chez les sujets sains et pathologiques .....	182
2.2.4 Paramètres à privilégier pour déterminer l'intensité des HIIT .....	185
<b>3. Etude N°2 .....</b>	<b>187</b>
3.1 Objectif de l'étude N°2 .....	187
3.2 Matériels et méthodes de l'étude N°2 .....	187
3.2.1 Animaux.....	187
3.2.2 Protocole expérimental .....	189
3.2.3 Protocole d'induction de l'ischémie cérébrale par la MCAo-r.....	190
3.2.4 Choix de la méthode d'ischémie cérébrale .....	193
3.2.5 Tests sensorimoteurs et cognitifs.....	196
3.2.6 Test incrémental sur tapis roulant.....	199
3.2.7 Programme d'endurance : HIIT 4-3 et HIIT 1-1 .....	200
3.2.8 Justifications cliniques de nos modalités d'entraînement.....	203
3.2.9 Extraction et analyses des protéines par <i>Western blotting</i> .....	203
3.2.10 Analyses statistiques .....	205
3.3 Résultats .....	206
3.3.1 Tests sensorimoteurs.....	206
3.3.2 Tests cognitifs .....	216
3.3.3 Caractéristiques des protocoles d'endurance .....	217
3.3.4 Test d'effort incrémental .....	218
3.3.5 Analyses des protéines cérébrales.....	221
3.4 Discussion de l'étude N°2.....	223
3.5 Conclusion de l'étude N°2 .....	230
<b>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>242</b>
<b>ANNEXE 1.....</b>	<b>259</b>
<b>ANNEXE 2.....</b>	<b>260</b>

# Table des illustrations

## Introduction générale

<b>Figure I</b>	<i>Effets généraux d'un entraînement d'endurance</i>	<b>p.3</b>
-----------------	--	------------

## Partie 1

<b>Encadré 1.1</b>	<i>Les différents types de fibres musculaires</i>	<b>p.30</b>
<b>Encadré 1.2</b>	<i>Rôle du VEGF dans l'angiogenèse et la neuroplasticité</i>	<b>p.35</b>
<b>Encadré 1.3</b>	<i>La structure de l'hippocampe et la neurogenèse associée</i>	<b>p.39</b>
<b>Encadré 1.4</b>	<i>Les neurotrophines dans le muscle et le cerveau</i>	<b>p.48</b>
<b>Encadré 1.5</b>	<i>Adaptations cardiovasculaires chez l'individu sain</i>	<b>p.52</b>
<b>Figure 1.1</b>	<i>Illustration des différentes méthodes permettant de mettre en évidence le seuil lactique via la mesure de lactatémie</i>	<b>p.24</b>
<b>Figure 1.2</b>	<i>Vision simplifiée de la spécificité des deux grands types de fibre musculaire</i>	<b>p.29</b>
<b>Figure 1.3</b>	<i>Effet d'un entraînement continu de 6 semaines d'intensité modérée (65 % de <math>VO_{2pic}</math>) sur la capillarisation du muscle vastus lateralis</i>	<b>p.31</b>
<b>Figure 1.4</b>	<i>Illustration de l'effet de différents types de stimulations cognitives sur la neurogenèse hippocampique chez la souris</i>	<b>p.36</b>
<b>Figure 1.5</b>	<i>Expression d'ARNm BDNF dans l'hippocampe de souris ayant réalisé 5 semaines d'entraînement continu d'intensité modérée (14,9 à 16,7 m/min)</i>	<b>p.37</b>
<b>Figure 1.6</b>	<i>Plasticité hippocampique suite à un exercice volontaire chez le rat</i>	<b>p.38</b>
<b>Figure 1.7</b>	<i>Expression protéique de CS, COX et de deux sous-unités (COX 2 et COX 4) ainsi que de l'activité des COX et de la CS dans le muscle vastus lateralis humain suite à 2 semaines d'entraînement HIIT</i>	<b>p.45</b>
<b>Figure 1.8</b>	<i>Les avantages et les inconvénients des HIIT pour le cerveau</i>	<b>p.55</b>
<b>Figure 1.9</b>	<i>Expression protéique de BDNF, VEGF, IGF-1 et EPO cérébral, chez la souris, suite à 6 semaines d'entraînement modéré ou intense</i>	<b>p.57</b>
<b>Figure 1.10</b>	<i>Expression protéique de BDNF et GDNF cérébral, chez le rat, suite à 6 semaines d'entraînement modéré ou intense</i>	<b>p.58</b>
<b>Figure 1.11</b>	<i>Le test de la force de préhension des deux pattes antérieures</i>	<b>p.65</b>
<b>Figure 1.12</b>	<i>Le test du ruban adhésif</i>	<b>p.66</b>
<b>Figure 1.13</b>	<i>Le dispositif du test du Von Frey électronique</i>	<b>p.67</b>
<b>Figure 1.14</b>	<i>Le Test du Novel Object Recognition</i>	<b>p.68</b>
<b>Figure 1.15</b>	<i>Le Test du Y-Maze</i>	<b>p.70</b>
<b>Figure 1.16</b>	<i>Illustration du test d'effort avec prélèvement sanguin</i>	<b>p.72</b>

<b>Figure 1.17</b>	<i>Représentation des deux modalités d'entraînement : l'entraînement fractionné de haute intensité (HIIT) et l'entraînement continu d'intensité modérée (MOD)</i>	<b>p.75</b>
<b>Figure 1.18</b>	<i>Prélèvement des tissus cérébraux et musculaires</i>	<b>p.80</b>
<b>Figure 1.19</b>	<i>Ratio de la force des deux pattes antérieures sur le poids de l'animal exprimé en pourcentage de la valeur PRE</i>	<b>p.84</b>
<b>Figure 1.20</b>	<i>Temps de détection de la pastille pour la patte antérieure gauche (PAG) (A) et pour la patte antérieure droite (PAD) (B) exprimé en seconde</i>	<b>p.86</b>
<b>Figure 1.21</b>	<i>Temps de retrait de la pastille pour la patte antérieure gauche (PAG) (A) et pour la patte antérieure droite (PAD) (B) exprimé en seconde</i>	<b>p.88</b>
<b>Figure 1.22</b>	<i>Pression minimale de détection sur la patte antérieure gauche (PAG) (A) et sur la patte antérieure droite (PAD) (B) exprimée en gramme</i>	<b>p.89</b>
<b>Figure 1.23</b>	<i>Vitesse au seuil lactique (<math>V_{SL}</math>) (A) et vitesse maximale (<math>V_{max}</math>) (B) obtenues lors des tests d'effort, exprimées en pourcentage de la valeur PRE</i>	<b>p.93</b>
<b>Figure 1.24</b>	<i>Expression des protéines Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma Coactivator 1-alpha (PGC-1<math>\alpha</math>) (A), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (B) et Tropomyosine Receptor Kinase B (TrkB) (C) dans l'hippocampe droit, à 4 et 8 semaines</i>	<b>p.96</b>
<b>Figure 1.25</b>	<i>Expression de la protéine Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma Coactivator 1-alpha (PGC-1<math>\alpha</math>) dans le Triceps Brachii, à 4 et 8 semaines</i>	<b>p.99</b>
<b>Figure 1.26</b>	<i>Expression de la protéine p38 Mitogen-Activated Protein Kinases (p38MAPK) dans le Triceps Brachii, à 4 et 8 semaines</i>	<b>p.100</b>
<b>Figure 1.27</b>	<i>Expression de la protéine Cytochrome C Oxidase subunit 4 (COX4) dans le Triceps Brachii, à 4 et 8 semaines</i>	<b>p.101</b>
<b>Figure 1.28</b>	<i>Expression de la protéine Estrogen Related Receptor alpha (ERR-<math>\alpha</math>) dans le Triceps Brachii à 4 et 8 semaines</i>	<b>p.102</b>
<b>Figure 1.29</b>	<i>Expression de la protéine Fibronectin type III Domain-Containing protein 5 (FNDC5) dans le Triceps Brachii, à 4 et 8 semaines</i>	<b>p.103</b>
<b>Figure 1.30</b>	<i>Expression de la protéine Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dans le Triceps Brachii, à 4 et 8 semaines</i>	<b>p.104</b>
<b>Figure 1.31</b>	<i>Expression de la protéine Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dans le Triceps Brachii à 4 et 8 semaines</i>	<b>p.105</b>
<b>Figure 1.32</b>	<i>Expression de la protéine Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGF-R2) dans le Triceps Brachii à 4 et 8 semaines</i>	<b>p.106</b>
<b>Figure 1.33</b>	<i>Expression de la protéine Sirtuin 1 (SIRT 1) dans le Soleus à 4 et 8 semaines</i>	<b>p.108</b>
<b>Figure 1.34</b>	<i>Expression de la protéine Cytochrome C (Cyt C) dans le Soleus, à 4 et 8 semaines</i>	<b>p.109</b>
<b>Figure 1.35</b>	<i>Expression de la protéine Mitochondrial fission protein 1 (Fis 1) dans le Soleus, à 4 et 8 semaines</i>	<b>p.110</b>

<b>Figure 1.36</b>	<i>Expression de la protéine Fibronectin type III Domain-Containing protein 5 (FNDC5) dans le Soleus, à 4 et 8 semaines</i>	<b>p.111</b>
<b>Figure 1.37</b>	<i>Expression de la protéine Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dans le Soleus à 4 et 8 semaines</i>	<b>p.112</b>
<b>Figure 1.38</b>	<i>Expression de la protéine Pyruvate Dehydrogenase lipoamide Kinase isozyme 4 (PDK 4) dans le Soleus, à 4 et 8 semaines</i>	<b>p.113</b>
<b>Tableau 1.1</b>	<i>Exemple de <math>VO_{2max}</math> en fonction la pratique physique réalisée à haut niveau</i>	<b>p.16</b>
<b>Tableau 1.2</b>	<i>Performance au marathon et <math>VO_{2max}</math> associé</i>	<b>p.17</b>
<b>Tableau 1.3</b>	<i>Références des effets des MOD sur des individus sains</i>	<b>p.40</b>
<b>Tableau 1.4</b>	<i>Effet d'un entraînement continu d'intensité modérée sur <math>VO_{2pic}</math> ou <math>VO_{2max}</math> chez l'Homme</i>	<b>p.27</b>
<b>Tableau 1.5</b>	<i>Références des effets des HIIT chez les individus sains</i>	<b>p.49</b>
<b>Tableau 1.6</b>	<i>Références sur la comparaison entre HIIT vs. MOD chez les individus sains</i>	<b>p.60</b>
<b>Tableau 1.7</b>	<i>Variation de la <math>V_{SL}</math> et de la <math>V_{max}</math></i>	<b>p.73</b>
<b>Tableau 1.8</b>	<i>Détails de l'intensité de chaque séance d'entraînement HIIT</i>	<b>p.74</b>
<b>Tableau 1.9</b>	<i>Références des anticorps primaires et secondaires utilisés dans l'identification des protéines cérébrales et musculaires</i>	<b>p.82</b>
<b>Tableau 1.10</b>	<i>Résultats des tests cognitifs ainsi que la lactatémie post-test d'effort</i>	<b>p.94</b>
<b>Tableau 1.11</b>	<i>Caractéristiques des différentes séances d'entraînement fractionné de haute intensité (HIIT) et continu d'intensité modérée (MOD)</i>	<b>p.91</b>
<b>Tableau 1.12</b>	<i>Expression des protéines Estrogen Related Receptor alpha (ERR-<math>\alpha</math>) et Cathepsin B (CTSB) dans l'hippocampe droit, à 4 et 8 semaines</i>	<b>p.98</b>
<b>Tableau 1.13</b>	<i>Expression des protéines sans différences significatives dans le Triceps Brachii, à 4 et 8 semaines</i>	<b>p.98</b>
<b>Tableau 1.14</b>	<i>Expression des protéines sans différences significatives dans le Soleus, à 4 et 8 semaines</i>	<b>p.107</b>

## **Partie 2**

<b>Encadré 2.1</b>	<i>Les processus d'apoptose et de nécrose</i>	<b>p.163</b>
<b>Encadré 2.2</b>	<i>Cercle de Willis chez l'Homme et chez le rat</i>	<b>p.193</b>
<b>Figure 2.1</b>	<i>Mécanisme simplifié d'excitotoxicité menant à l'œdème tissulaire</i>	<b>p.166</b>
<b>Figure 2.2</b>	<i>Pourcentage relatif de la <math>V_{SL}</math> et de la <math>V_{max}</math> à J28 normalisé sur J1</i>	<b>p.177</b>
<b>Figure 2.3</b>	<i>Expression des cytokines pro- et anti-inflammatoires (respectivement, IL-10 et IL-12p40) obtenue par Western blotting à partir d'échantillons d'hémisphères lésés et non lésés</i>	<b>p.179</b>
<b>Figure 2.4</b>	<i>Exemple de réponse de la fréquence cardiaque (Fc) suite à des exercices HIIT chez des individus sains</i>	<b>p.182</b>
<b>Figure 2.5</b>	<i>Caractéristiques du monofilament utilisé pour réaliser la MCAo-r</i>	<b>p.191</b>

<b>Figure 2.6</b>	<i>Étapes majeures de la méthode MCAo-r</i>	<b>p.192</b>
<b>Figure 2.7</b>	<i>Le test de la force de préhension</i>	<b>p.197</b>
<b>Figure 2.8</b>	<i>Scores attribués lors du test de l'échelle inclinée</i>	<b>p.198</b>
<b>Figure 2.9</b>	<i>Représentation des deux modalités d'entraînement : l'entraînement fractionné de haute intensité de ratio 4:3 (HIIT 4-3) et de ratio 1:1 (HIIT 1-1)</i>	<b>p.202</b>
<b>Figure 2.10</b>	<i>Ratio de la force des deux pattes antérieures sur le poids de l'animal</i>	<b>p.207</b>
<b>Figure 2.11</b>	<i>(A) Ratio de la force exercée par la patte antérieure gauche (PAG) ou (B) de la patte antérieure droite (PAD) sur le poids de l'animal</i>	<b>p.209</b>
<b>Figure 2.12</b>	<i>Temps de détection de la pastille pour la patte antérieure gauche (PAG) (A) et pour la patte antérieure droite (PAD) (B) exprimé en seconde</i>	<b>p.211</b>
<b>Figure 2.13</b>	<i>Temps de retrait de la pastille pour la patte antérieure gauche (PAG) (A) et pour la patte antérieure droite (PAD) (B) exprimé en seconde</i>	<b>p.213</b>
<b>Figure 2.14</b>	<i>Score de réussite au test de l'échelle inclinée exprimé en pourcentage de la valeur PRE</i>	<b>p.215</b>
<b>Figure 2.15</b>	<i>Vitesse au seuil lactique (<math>V_{SL}</math>) (A) et vitesse maximale (<math>V_{max}</math>) (B) obtenues lors des différents tests d'effort</i>	<b>p.220</b>
<b>Figure 2.16</b>	<i>Expression de la protéine Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dans l'hippocampe droit</i>	<b>p.221</b>
<b>Tableau 2.1</b>	<i>Recommandations actuelles pour les patients AVC</i>	<b>p.172</b>
<b>Tableau 2.2</b>	<i>Références justifiant l'exercice HIIT sur des patients AVC et des individus sains</i>	<b>p.186</b>
<b>Tableau 2.3</b>	<i>Détails des différents scores neurologiques permettant le classement des animaux post-ischémie cérébrale</i>	<b>p.189</b>
<b>Tableau 2.4</b>	<i>Moyennes obtenues lors des tests cognitifs du Novel Object Recognition test (NOR) et de Y-maze</i>	<b>p.217</b>
<b>Tableau 2.5</b>	<i>Caractéristiques des différentes séances d'entraînement HIIT 4-3 et HIIT 1-1</i>	<b>p.217</b>
<b>Tableau 2.6</b>	<i>Expression des protéines sans différences significatives dans l'hippocampe droit</i>	<b>p.222</b>

## **Conclusion et perspectives**

<b>Figure II</b>	<i>L'index de reconnaissance</i>	<b>p.248</b>
<b>Figure III</b>	<i>Vitesse au seuil lactique (<math>V_{SL}</math>) et vitesse maximale (<math>V_{max}</math>) obtenues lors des tests d'effort, exprimées en pourcentage de la valeur PRE</i>	<b>p.250</b>
<b>Tableau I</b>	<i>Détails de l'intensité de chaque séance d'entraînement HIIT chez le rat âgé</i>	<b>p.247</b>
<b>Tableau II</b>	<i>Caractéristiques des différentes séances d'entraînement fractionné de haute intensité (HIIT) et continu d'intensité modérée (MOD)</i>	<b>p.249</b>







# **Introduction Générale**

**L'intérêt de l'exercice  
d'endurance chez le  
sujet sain et  
pathologique**



La sédentarité représente l'une des cinq principales causes de mortalité dans le monde et est donc considérée comme une pandémie mondiale (Myers, 2003). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, environ 6 % des décès mondiaux ( $\approx$  5 millions de personnes) seraient liés à l'inactivité physique<sup>1</sup> (Blair, 2009 ; Haskell et al., 2007).

Ainsi, pratiquer une activité physique<sup>2</sup> régulière fait aujourd'hui consensus dans la littérature scientifique, ce qui est aussi bien valable pour l'enfant, l'adulte sain, la personne vieillissante et/ou pathologique. Parmi les différentes façons de pratiquer, les exercices d'endurance jouent un rôle essentiel pour préserver/améliorer la qualité de vie en optimisant la capacité aérobie<sup>3</sup>. En effet, ces exercices représentent un outil non-pharmacologique majeur pour prévenir des risques de troubles cardiovasculaires, métaboliques et neurologiques. Cet effet préventif de l'exercice d'endurance est expliqué par les répercussions physiologiques multifactorielles (e.g. systèmes cardiovasculaire, respiratoire, musculaire, métabolique et cérébral ; **Figure 1**) (Larson et al., 2006 ; Milanović, Sporiš, & Weston, 2015 ; Piepoli et al., 2016). Au niveau cérébral, il est important de souligner que l'exercice d'endurance influencerait positivement les fonctions cognitives<sup>4</sup> chez le sujet sain. Néanmoins, il existe des controverses quant à l'influence de l'endurance sur les fonctions cognitives comme nous le verrons dans ce manuscrit (Kramer & Erickson, 2007).

A ce jour, les recommandations actuelles de l'*American College of Sports Medicine* et de l'*American Heart Association* pour les adultes (18-64 ans) et les personnes vieillissantes (65 ans et plus) préconisent 5 séances par semaine d'exercice aérobie d'intensité modérée (30 min/jour) ainsi que 3 séances par semaine d'activité physique dite intense (20 min/jour)

---

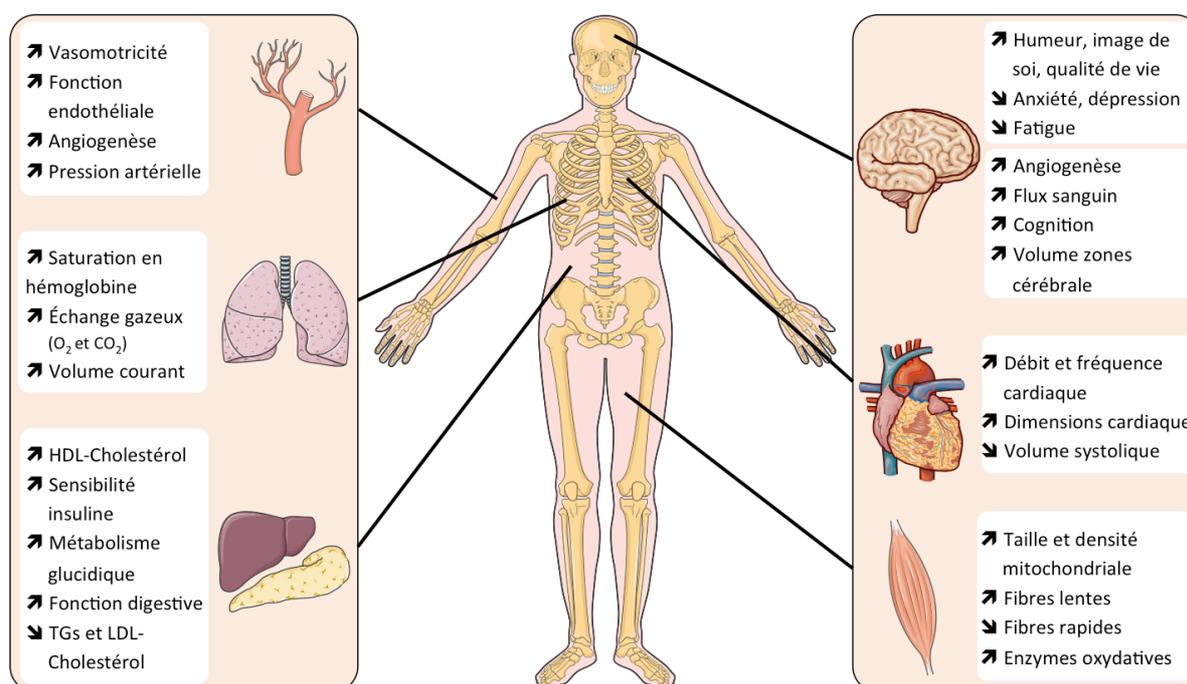
<sup>1</sup> La sédentarité ou inactivité physique se définit comme une production de mouvement insuffisante par les muscles squelettiques, n'induisant aucune dépense énergétique (Caspersen, Powell, & Christenson, 1985).

<sup>2</sup> L'activité physique peut être défini comme tout mouvement corporel réalisé grâce aux contractions des muscles squelettiques augmentant la dépense énergétique. Cela inclus le travail musculaire nécessaire au maintien postural, à la marche, à la réalisation d'activité quotidienne, de loisir et sportive (Saunders et al., 2009).

<sup>3</sup> Capacité à distribuer l'oxygène (O<sub>2</sub>) aux muscles pour que ces derniers l'utilisent dans le but de générer de l'ATP via le métabolisme aérobie tout au long de l'exercice (Armstrong & Barker, 2010).

<sup>4</sup> La cognition rassemble plusieurs catégories tel que l'attention, les fonctions exécutives (planification, organisation, inhibition, control), la capacité visuospatiale, la mémoire et le langage (Cumming, Marshall, & Lazar, 2013).

(Cavalcante et al., 2017). Pour accroître les effets bénéfiques, il est conseillé d'augmenter la durée des exercices à 300 min/semaine pour ceux d'intensité modérée et 150 min/semaine pour ceux d'intensité élevée. Généralement, un exercice sollicitant majoritairement la voie aérobie a une durée minimale de 20 min et est réalisé à une intensité fixée entre 60-80 % de la Fréquence cardiaque maximale ( $F_{c_{max}}$ ) (Carter, Banister, & Blaber, 2003). C'est l'exercice continu d'intensité modérée (MOD).



**Figure 1 :** Effets généraux d'un entraînement d'endurance. ↗ Amélioration ou augmentation ; ↘ Diminution ;  $CO_2$  : Dioxyde de carbone ; HDL-Cholestérol : *High density lipoprotein*-Cholestérol ; LDL-Cholestérol : *Low density lipoprotein*-Cholestérol ;  $O_2$  : Dioxygène ; TGs : Triglycérides. D'après Byrne & Byrne, 1993 ; Coffey & Hawley, 2007 ; Duijts et al., 2011 ; Egan & Zierath, 2013 ; Erickson, Leckie, & Weinstein, 2014 ; Erickson et al., 2009 ; Fiuza-Luces et al., 2013 ; Fox, 1999 ; Gremeaux et al., 2012 ; Hawley et al., 2014 ; Howald et al., 1985 ; Pereira et al., 2007 ; Rowe, Safdar, & Arany, 2014 ; Thomas et al., 2012 ; Warburton, 2006 ; Wilmore, Costill, & Kenney, 2009.

Cependant, il a déjà été observé que les performances d'endurance peuvent être modérées et peuvent stagner au cours d'une période d'entraînement basée sur des MOD. Afin d'éviter ce plateau de performance, il est nécessaire de diversifier l'entraînement. Pour cela, les exercices fractionnés de haute intensité<sup>1</sup> (ou *High Intensity Interval Training*, HIIT) peuvent être utilisés pour renforcer les gains de performance et les adaptations physiologiques associées (Ross, Porter, & Durstine, 2016). De nombreuses études ont comparé les MOD avec les HIIT afin de clarifier leurs effets spécifiques sur la performance et les différentes fonctions physiologiques (Helgerud et al., 2007 ; Poole & Gaesser, 1985). Néanmoins, les répercussions de ces modalités d'exercice restent à ce jour controversées concernant l'évolution de la performance d'endurance au cours de la période d'entraînement et les mécanismes de plasticité musculaire<sup>2</sup> et cérébrale<sup>3</sup> (Daussin et al., 2008 ; Granata et al., 2016 ; Nokia et al., 2016). Ces nombreuses controverses peuvent être partiellement expliquées par les divergences méthodologiques comme, entre autres, l'individualisation des intensités de travail, les paramètres utilisés pour déterminer les intensités, la standardisation des entraînements et les analyses moléculaires et cellulaires effectuées (Koufaki et al., 2014 ; Kramer & Erickson, 2007 ; Mann, Lamberts, & Lambert, 2013 ; Pattyn et al., 2017).

L'objectif de ce travail doctoral est d'apporter des réponses aux controverses concernant la performance d'endurance et les adaptations musculaires et cérébrales spécifiques aux différents exercices d'endurance chez des animaux sains et pathologiques (ischémie cérébrale). Cela pourrait contribuer à éclaircir leurs intérêts respectifs dans une

---

<sup>1</sup> Les HIIT sont définis comme des séries d'exercice brèves et intenses entrecoupées de périodes de récupération actives ou passives (Bonsu & Terblanche, 2016). Nous développerons cette définition tout au long de cette thèse.

<sup>2</sup> La capacité des fibres musculaires à procéder à des changements cyto-architecturaux ainsi que de contenu en isoformes de protéines spécifiques du muscle en réponse à des changements de types et de taux d'activités (Booth & Baldwin, 2011).

<sup>3</sup> Cela fait référence à la neuroplasticité c'est-à-dire à l'ensemble des processus fonctionnels et structurels soutenant la réorganisation du système nerveux central ou périphérique qui interviennent en réponse à des stimulations intrinsèques ou extrinsèques. La neurogenèse ne représente qu'un des éléments de la neuroplasticité. La plasticité neuronale fait intervenir, entre autres, certains facteurs neurotrophiques dont nous reparlerons tout au long du manuscrit. En d'autres termes, la neuroplasticité inclut toutes les modifications biochimiques et morphologiques observées dans l'encéphale, la moelle épinière et les nerfs périphériques qui lui permettent de s'adapter aux différentes contraintes.

population donnée. Pour cela, les études sont réalisées sur le rat qui est couramment utilisé pour mettre en évidence l'influence de l'exercice sur la neuroplasticité (*Kramer & Erickson, 2007*). Ces expérimentations sont complémentaires de celles réalisées chez l'Homme, surtout au niveau des analyses moléculaires cérébrales. Le modèle animal présente aussi l'avantage de s'affranchir des divers troubles associés, des antécédents familiaux et sportifs des sujets qui ne sont pas contrôlables dans les études mais qui peuvent influencer les résultats. De plus, il est possible de baser les intensités d'exercice sur des repères physiologiques communs aux deux espèces (seuil lactique par exemple), ce qui optimise le transfert des données de l'animal vers l'Homme.

**L'objectif du premier chapitre de cette thèse est de comparer, durant 8 semaines d'entraînement chez le rat jeune sain, les effets des MOD avec ceux des HIIT (dont la charge de travail est standardisée) sur l'évolution de la performance d'endurance, des performances sensorimotrices et cognitives ainsi que sur les adaptations musculaires et cérébrales.**

Ainsi l'hypothèse serait que les HIIT seraient la forme d'exercice entraînant une augmentation supérieure et plus rapide des capacités d'endurance et des paramètres sensorimoteurs. Cela pourrait d'une part être liée à des adaptations musculaires différentes entre les 2 modalités. De même, la plasticité cérébrale bénéfique serait davantage stimulée par l'exercice HIIT contribuant à l'amélioration de la cognition.

Il est intéressant de rappeler que les méthodes d'entraînement des sportifs sont une source d'inspiration majeure pour l'élaboration des programmes de rééducation des patients présentant des pathologies cardiovasculaires, métaboliques et neurologiques. Dans ce

manuscrit, différentes stratégies d'entraînement en endurance seront également évaluées chez des animaux ayant subi une ischémie cérébrale, mimant ainsi les grandes caractéristiques d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. L'AVC représente en France la première cause de handicap moteur à long terme chez l'adulte, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité (de Pourville, 2016). Ces déficits moteurs et/ou cognitifs tendent à accentuer la sédentarité des patients, aggravant ainsi leur aptitude aérobie déjà très affectée, à freiner la récupération fonctionnelle et à augmenter les récurrences d'AVC et autres complications métaboliques et cardiovasculaires (Danielsson, Willén, & Sunnerhagen, 2007).

L'activité physique est un rempart majeur contre le déconditionnement physique des patients AVC, et plus particulièrement l'entraînement en endurance (Billinger et al., 2014 ; Hawley et al., 2014). Cependant, les recommandations actuelles en termes d'exercice d'endurance reposent encore sur des données majoritairement empiriques bien que les connaissances scientifiques ne cessent d'augmenter dans ce domaine. Ainsi, les exercices post-AVC les plus efficaces ne sont pas encore clairement déterminés, y compris au cours des phases aiguës et subaiguës<sup>1</sup> où la qualité de la prise en charge est déterminante pour la récupération. Pourtant, plusieurs auteurs ont montré que les MOD peuvent améliorer les fonctions cardiorespiratoires, métaboliques, musculaires, motrices et cognitives (Billinger, Coughenour, Mackay-Lyons, & Ivey, 2012 ; Laurin & PinBarre, 2014 ; Marzolini et al., 2018 ; Pang, Charlesworth, Lau, & Chung, 2013). D'autres auteurs indiquent que l'efficacité de ces exercices reste très limitée et insuffisante comme nous le développerons dans le deuxième chapitre de cette thèse (Chen & Rimmer, 2011 ; Ploughman et al., 2005). Ces résultats divergents ont incité les scientifiques à évaluer la faisabilité et la pertinence d'autres stratégies d'entraînement, dont les HIIT (Boyne et al., 2013, 2016). À ce jour, des progrès significatifs sont observés dans la plupart des études mais l'importance des gains induits par les HIIT par

---

<sup>1</sup> Les 6 premiers mois chez le patient AVC.

rapport aux MOD reste à déterminer pour justifier de leur utilisation en clinique. Il est important de rajouter, là encore, qu'une disparité méthodologique très importante persiste dans la littérature en termes d'intensité et de durée d'exercice.

Pour cela, la qualité des exercices d'endurances proposées aux patients AVC doit être davantage étudiée au travers de leurs répercussions physiologiques. Cela inclut les répercussions cérébrales qui restent peu claires alors que l'amélioration des fonctions cérébrales est cruciale dans la récupération du patient. Au début de ma thèse, j'ai été fortement impliquée dans une étude comparant ces 2 types d'exercice sur la plasticité cérébrale après une ischémie cérébrale réalisée chez le rat. Je détaillerai au cours de ce manuscrit les résultats qui n'ont pas été présentés dans la thèse de Caroline Pin-Barre et qui ont complété cette étude. Nos conclusions traduisent un intérêt majeur pour la recommandation des HIIT dans la phase aigüe et subaigüe de cette pathologie (*Pin-Barre et al., 2017*). En revanche, la récupération n'étant pas complète, cette stratégie d'entraînement peut être optimisée en variant les caractéristiques des HIIT c'est-à-dire la durée et le nombre des séries de haute intensité, l'intensité des séries ainsi que le temps et le mode de récupération (*Buchheit & Laursen, 2013a, 2013b*). Plusieurs preuves indiquent que les HIIT dont les séries d'effort sont longues pourraient avoir des répercussions physiologiques différentes comparées aux HIIT avec des séries plus courtes (jusqu'à une minute maximum par série) chez le sportif (*Buchheit & Laursen, 2013a, 2013b*). Il semble donc pertinent d'adapter ces modalités d'entraînement aux rats ayant une ischémie cérébrale afin de déterminer quelle stratégie d'HIIT serait la plus prometteuse pour faire suite à nos travaux précédents.

**C'est pourquoi la deuxième partie de cette thèse s'intéresse à la comparaison des deux grandes formes d'exercice HIIT (court et long) chez le rat ayant subi une occlusion de l'artère cérébrale moyenne pour mettre en évidence une possible supériorité de l'une de ces formes d'exercice sur les gains de performance, les paramètres fonctionnels et la plasticité cérébrale.**

Cette étude se différencie méthodologiquement de notre étude précédente (*Pin-Barre et al., 2017*) sur plusieurs points : 1) un test d'effort intermédiaire est rajouté à la fin de la première semaine d'exercice pour réajuster plus finement les vitesses d'entraînement de la deuxième semaine, 2) les mesures au niveau moléculaire se font sur l'hippocampe uniquement, et non sur l'hémisphère entier. Cela permet de se centrer sur une des zones clés de la neuroplasticité et des fonctions cognitives<sup>1</sup> et 3) des tests cognitifs sont ajoutés aux tests sensorimoteurs de par l'impact de l'entraînement en endurance observé sur les performances cognitives, comme développé dans notre revue de littérature (*Constans et al., 2016*).

En sachant que les HIIT longs permettent aux sujets de maintenir une consommation d'oxygène (VO<sub>2</sub>) élevée sur une plus longue période pendant l'exercice, l'hypothèse est que les HIIT longs seraient la forme la plus efficace pour limiter les effets délétères lors de la phase aiguë/subaiguë de l'ischémie cérébrale.

---

<sup>1</sup> La cognition rassemble plusieurs catégories tel que l'attention, les fonctions exécutives (planification, organisation, inhibition, control), la capacité visuo-spatiale, la mémoire et le langage (*Cumming, Marshall, & Lazar, 2013*).

## Références

- Armstrong, N., & Barker, A. R. (2010). Endurance Training and Elite Young Athletes. In N. Armstrong & A. M. McManus (Eds.), *Medicine and Sport Science* (Vol. 56, pp. 59–83). Basel: S. KARGER AG. Retrieved from
- Billinger, S. A., Arena, R., Bernhardt, J., Eng, J. J., Franklin, B. A., Johnson, C. M., ... Council on Clinical Cardiology. (2014). Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, *45*(8), 2532–2553.
- Billinger, S. A., Coughenour, E., Mackay-Lyons, M. J., & Ivey, F. M. (2012). Reduced cardiorespiratory fitness after stroke: biological consequences and exercise-induced adaptations. *Stroke Research and Treatment*, *2012*, 959120.
- Blair, S. N. (2009). Physical inactivity: the biggest public health problem of the 21st century. *British Journal of Sports Medicine*, *43*(1), 1–2.
- Bonsu, B., & Terblanche, E. (2016). The training and detraining effect of high-intensity interval training on post-exercise hypotension in young overweight/obese women. *European Journal of Applied Physiology*, *116*(1), 77–84.
- Booth, F. W., & Baldwin, K. M. (2011). Muscle Plasticity: Energy Demand and Supply Processes. *Comprehensive Physiology*.
- Boyne, P., Dunning, K., Carl, D., Gerson, M., Khoury, J., & Kissela, B. (2013). High-Intensity Interval Training in Stroke Rehabilitation. *Topics in Stroke Rehabilitation*, *20*(4), 317–330.
- Boyne, P., Dunning, K., Carl, D., Gerson, M., Khoury, J., Rockwell, B., ... Kissela, B. (2016). High-Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training in Ambulatory Chronic Stroke: A Feasibility Study. *Physical Therapy*.
- Buchheit, M., & Laursen, P. B. (2013a). High-Intensity Interval Training, Solutions to the Programming Puzzle: Part I: Cardiopulmonary Emphasis. *Sports Medicine*, *43*(5), 313–338.
- Buchheit, M., & Laursen, P. B. (2013b). High-Intensity Interval Training, Solutions to the Programming Puzzle: Part II: Anaerobic Energy, Neuromuscular Load and Practical Applications. *Sports Medicine*, *43*(10), 927–954.
- Byrne, A., & Byrne, D. G. (1993). The effect of exercise on depression, anxiety and other mood states: a review. *Journal of Psychosomatic Research*, *37*(6), 565–574.
- Carter, J. B., Banister, E. W., & Blaber, A. P. (2003). Effect of Endurance Exercise on Autonomic Control of Heart Rate: *Sports Medicine*, *33*(1), 33–46.
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports (Washington, D.C.: 1974)*, *100*(2), 126–131.
- Cavalcante, P. A. M., Gregnani, M. F., Henrique, J. S., Ornellas, F. H., & Araújo, R. C. (2017). Aerobic but not Resistance Exercise Can Induce Inflammatory Pathways via Toll-Like 2 and 4: a Systematic Review. *Sports Medicine - Open*, *3*(1).
- Chen, M.-D., & Rimmer, J. H. (2011). Effects of Exercise on Quality of Life in Stroke Survivors: A Meta-Analysis. *Stroke*, *42*(3), 832–837.

- Coffey, V. G., & Hawley, J. A. (2007). The Molecular Bases of Training Adaptation: *Sports Medicine*, 37(9), 737–763.
- Constans, A., Pin-barre, C., Temprado, J.-J., Decherchi, P., & Laurin, J. (2016). Influence of Aerobic Training and Combinations of Interventions on Cognition and Neuroplasticity after Stroke. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8.
- Cumming, T. B., Marshall, R. S., & Lazar, R. M. (2013). Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, 8(1), 38–45.
- Danielsson, A., Willén, C., & Sunnerhagen, K. S. (2007). Measurement of Energy Cost by the Physiological Cost Index in Walking After Stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 88(10), 1298–1303.
- Daussin, F. N., Zoll, J., Dufour, S. P., Ponsot, E., Lonsdorfer-Wolf, E., Doutreleau, S., ... Richard, R. (2008). Effect of interval versus continuous training on cardiorespiratory and mitochondrial functions: relationship to aerobic performance improvements in sedentary subjects. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 295(1), R264–R272.
- de Pourville, G. (2016). Coût de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 8(2), 161–168.
- Duijts, S. F. A., Faber, M. M., Oldenburg, H. S. A., van Beurden, M., & Aaronson, N. K. (2011). Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors-a meta-analysis. *Psycho-Oncology*, 20(2), 115–126.
- Egan, B., & Zierath, J. R. (2013). Exercise Metabolism and the Molecular Regulation of Skeletal Muscle Adaptation. *Cell Metabolism*, 17(2), 162–184.
- Erickson, K. I., Leckie, R. L., & Weinstein, A. M. (2014). Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiology of Aging*, 35, S20–S28.
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K. S., ... Kramer, A. F. (2009). Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, 19(10), 1030–1039.
- Fiuza-Luces, C., Garatachea, N., Berger, N. A., & Lucia, A. (2013). Exercise is the Real Polypill. *Physiology*, 28(5), 330–358.
- Fox, K. R. (1999). The influence of physical activity on mental well-being. *Public Health Nutrition*, 2(3A), 411–418.
- Granata, C., Oliveira, R. S. F., Little, J. P., Renner, K., & Bishop, D. J. (2016). Training intensity modulates changes in PGC-1 $\alpha$  and p53 protein content and mitochondrial respiration, but not markers of mitochondrial content in human skeletal muscle. *The FASEB Journal*, 30(2), 959–970.
- Gremeaux, V., Gayda, M., Lepers, R., Sosner, P., Juneau, M., & Nigam, A. (2012). Exercise and longevity. *Maturitas*, 73(4), 312–317.
- Haskell, W. L., Lee, I.-M., Pate, R. R., Powell, K. E., Blair, S. N., Franklin, B. A., ... Bauman, A. (2007). Physical Activity and Public Health: Updated Recommendation for Adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39(8), 1423–1434.
- Hawley, J. A., Hargreaves, M., Joyner, M. J., & Zierath, J. R. (2014). Integrative Biology of Exercise. *Cell*, 159(4), 738–749.

- Helgerud, J., Høydal, K., Wang, E., Karlsen, T., Berg, P., Bjerkaas, M., ... Hoff, J. (2007). Aerobic high-intensity intervals improve VO<sub>2</sub>max more than moderate training. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(4), 665–671.
- Howald, H., Hoppeler, H., Claassen, H., Mathieu, O., & Straub, R. (1985). Influences of endurance training on the ultrastructural composition of the different muscle fiber types in humans. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, 403(4), 369–376.
- Koufaki, P., Mercer, T., George, K., & Nolan, J. (2014). Low-volume high-intensity interval training vs continuous aerobic cycling in patients with chronic heart failure: A pragmatic randomised clinical trial of feasibility and effectiveness. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 46(4), 348–356.
- Kramer, A. F., & Erickson, K. I. (2007). Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(8), 342–348.
- Larson, E. B., Wang, L., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Crane, P., & Kukull, W. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of Internal Medicine*, 144(2), 73–81.
- Laurin, J., & PinBarre, C. (2014). Physiological Adaptations Following Endurance Exercises after Stroke: Focus on the Plausible Role of High-Intensity Interval Training. *International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, s3(01).
- Mann, T., Lamberts, R. P., & Lambert, M. I. (2013). Methods of Prescribing Relative Exercise Intensity: Physiological and Practical Considerations. *Sports Medicine*, 43(7), 613–625.
- Marzolini, S., Brooks, D., Oh, P., Jagroop, D., MacIntosh, B. J., Anderson, N. D., ... Corbett, D. (2018). Aerobic With Resistance Training or Aerobic Training Alone Poststroke: A Secondary Analysis From a Randomized Clinical Trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 32(3), 209–222.
- Milanović, Z., Sporiš, G., & Weston, M. (2015). Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO<sub>2</sub>max Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Sports Medicine*, 45(10), 1469–1481.
- Myers, J. (2003). Exercise and Cardiovascular Health. *Circulation*, 107(1).
- Nokia, M. S., Lensu, S., Ahtiainen, J. P., Johansson, P. P., Koch, L. G., Britton, S. L., & Kainulainen, H. (2016). Physical exercise increases adult hippocampal neurogenesis in male rats provided it is aerobic and sustained: Aerobic exercise promotes adult neurogenesis. *The Journal of Physiology*, 594(7), 1855–1873.
- Pang, M. Y. C., Charlesworth, S. A., Lau, R. W. K., & Chung, R. C. K. (2013). Using aerobic exercise to improve health outcomes and quality of life in stroke: evidence-based exercise prescription recommendations. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 35(1), 7–22.
- Pattyn, N., Beckers, P. J., Cornelissen, V. A., Coeckelberghs, E., De Maeyer, C., Frederix, G., ... Vanhees, L. (2017). The effect of aerobic interval training and continuous training on exercise capacity and its determinants. *Acta Cardiologica*, 72(3), 328–340.
- Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., ... Small, S. A. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(13), 5638–5643.

- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., ... Verschuren, W. M. M. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, *37*(29), 2315–2381.
- Pin-Barre, C., Constans, A., Brisswalter, J., Pellegrino, C., & Laurin, J. (2017). Effects of High- Versus Moderate-Intensity Training on Neuroplasticity and Functional Recovery After Focal Ischemia. *Stroke*, *48*(10), 2855–2864.
- Ploughman, M., Granter-Button, S., Chernenko, G., Tucker, B. A., Mearow, K. M., & Corbett, D. (2005). Endurance exercise regimens induce differential effects on brain-derived neurotrophic factor, synapsin-I and insulin-like growth factor I after focal ischemia. *Neuroscience*, *136*(4), 991–1001.
- Poole, D. C., & Gaesser, G. A. (1985). Response of ventilatory and lactate thresholds to continuous and interval training. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985), *58*(4), 1115–1121.
- Ross, L. M., Porter, R. R., & Durstine, J. L. (2016). High-intensity interval training (HIIT) for patients with chronic diseases. *Journal of Sport and Health Science*, *5*(2), 139–144.
- Rowe, G. C., Safdar, A., & Arany, Z. (2014). Running Forward: New Frontiers in Endurance Exercise Biology. *Circulation*, *129*(7), 798–810.
- Saunders, D. H., Greig, C. A., Mead, G. E., & Young, A. (2009). Physical fitness training for stroke patients. In The Cochrane Collaboration (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd.
- Thomas, A. G., Dennis, A., Bandettini, P. A., & Johansen-Berg, H. (2012). The Effects of Aerobic Activity on Brain Structure. *Frontiers in Psychology*, *3*.
- Warburton, D. E. R. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *Canadian Medical Association Journal*, *174*(6), 801–809.
- Wilmore, J. H., Costill, D. L., & Kenney, L. W. (2009). *Physiologie du sport et de l'exercice*. De Boeck.







# Chapitre 1

Influence de l'intensité et de la durée d'exercice sur les performances d'endurance, les paramètres fonctionnels et cognitifs ainsi que sur la plasticité cérébrale et musculaire chez le rat jeune sain

## Sommaire

---

- 1. Caractéristiques principales d'un entraînement en endurance**
  - 2. Les deux grands types d'exercice en endurance**
  - 3. Etude N°1 : Comparaison d'un exercice HIIT et MOD chez des rats sains sur les paramètres de la performance, fonctionnels et cognitifs ainsi que sur la plasticité musculaire et cérébrale**
-



Ce chapitre est focalisé sur la comparaison des 2 grandes méthodes d'entraînement d'endurance : l'exercice continu d'intensité modérée (MOD) et l'exercice fractionné d'intensité élevée (*High Intensity Interval Training* ou HIIT). La première étude de ce manuscrit est centrée sur leurs effets spécifiques concernant l'évolution de la capacité aérobie, les paramètres fonctionnels ainsi que sur les répercussions moléculaires au niveau cérébral et musculaire chez le rat. Il ne s'agira pas de déterminer laquelle de ces 2 méthodes il faudrait utiliser ou pas, mais bien de dégager leur complémentarité en termes de répercussions physiologiques sur une période d'entraînement de 8 semaines. Bien que ces exercices soient comparés depuis plusieurs années, il subsiste de nombreuses controverses quant à leurs effets aussi bien sur les capacités d'endurance que sur les répercussions musculaires et cérébrales. Il est important d'éclaircir ces différents points pour optimiser leur utilisation chez les sujets sains (double intérêt : sportif mais aussi préventif pour les dysfonctionnements cardiovasculaires, musculaires et cérébrales). Après avoir présenté les exercices d'endurance en question, les résultats contradictoires de la littérature scientifique seront discutés. Nous verrons ensuite comment notre première étude va tenter de répondre, du moins en partie, aux controverses en utilisant d'une part des repères physiologiques, et non empiriques, pour construire nos protocoles d'entraînement chez le rat, et d'autre part, en analysant la plasticité musculaire et cérébrale sur les mêmes animaux.

## 1. Caractéristiques principales d'un entraînement en endurance

### 1.1 Grands principes de l'entraînement

Pour optimiser les gains de performance d'endurance, il est maintenant largement admis que l'entraînement doit être individualisé en termes de fréquence, de durée, d'intensité, et de temps de récupération (*Teixeira-Coelho et al., 2017 ; Wenger & Bell, 1986 ; Wilmore, Costill, & Kenney, 2009*). Bien que ce constat semble évident, beaucoup d'études sur le modèle animal n'en tiennent pas compte. En effet, un exercice basé sur des paramètres non-individualisés (intensité et durée identiques pour tous les participants) n'engendre pas systématiquement les mêmes gains de performance entre les individus (*Mann, Lamberts, & Lambert, 2013*).

De plus, les exercices doivent évoluer au cours du temps pour entretenir les adaptations physiologiques induites par l'entraînement en manipulant l'intensité et le volume d'exercice au cours des cycles d'entraînement (*Hills, Byrne, & Ramage, 1998*). L'individualisation et la progressivité de la prescription sont à la base de la « dose-réponse » d'un exercice (*Hills, Byrne, & Ramage, 1998*).

### 1.2 Les paramètres de la performance

Les adaptations physiologiques engendrées par l'entraînement d'endurance sont principalement reflétées au travers des 3 paramètres physiologiques de la performance : le  $VO_{2max}$ , les seuils ventilatoires (SV) / lactique (SL) et l'économie de course. Ces paramètres expliquent près de 70 % des différences de performance chez des athlètes d'endurance (*Midgley, McNaughton, & Jones, 2007*). Premièrement, le  $VO_{2max}$  représente la capacité maximale de consommation d'oxygène par l'organisme entier. Il est dépendant de la capacité

de l'individu à transporter et à utiliser l'O<sub>2</sub> pour synthétiser de l'adénosine triphosphate (ATP) par la voie aérobie dont l'activité mitochondriale est indispensable (*Wenger & Bell, 1986*). Au plus le VO<sub>2max</sub> est important, au plus la capacité aérobie maximale est élevée (*Edwards, Clark, & Macfadyen, 2003*). Il est maintenant admis que le VO<sub>2max</sub> n'est pas le prédicteur majeur de la performance d'endurance car 1) les meilleures performances ne sont pas associées à un haut VO<sub>2max</sub>, 2) une amélioration de la performance d'endurance peut être observée en l'absence d'une augmentation de VO<sub>2max</sub> (plateau de VO<sub>2max</sub>) chez les athlètes de haut niveau (*Jones, 2006*) et 3) le désentraînement<sup>1</sup> peut induire une diminution de la performance sans affecter significativement le VO<sub>2max</sub> (**Tableau 1.1 ; Tableau 1.2**). La performance peut donc s'accroître même si le VO<sub>2max</sub> plafonne (*Bassett & Howley, 2000 ; Ghosh, 2004 ; Plato et al., 2008 ; Weltman et al., 1989*). Cependant, un VO<sub>2max</sub> élevé reste indispensable pour obtenir des performances élevées (*Svedahl & MacIntosh, 2003*). C'est pourquoi il est important d'observer l'évolution d'autres paramètres de la performance tel que le premier seuil ventilatoire (SV1) pour cerner le niveau d'endurance d'un individu.

<b>Pratique physique</b>	<b>Age et genre (années)</b>	<b>VO<sub>2max</sub> (ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>)</b>
Tennis man <i>(Smekal et al., 2001)</i>	♂ : 26,0 ± 3,7 ans	57,3 ± 5,1
Triathlètes <i>(Millet et al., 2002)</i>	24,3 ± 25,2 ans	69,7 ± 3,6
Marathonien <i>(Davies &amp; Thompson, 1979)</i>	♂ : 33,0 ± 6,3 ans ♀ : 29,8 ± 7,8 ans	72,5 ± 3,8 58,2 ± 4,8
Athlètes mixtes (Football, karaté, athlétisme et nageur) et sédentaire <i>(Unal et al., 2005)</i>	♂ : 19,46 ± 2,9 ans	Athlète : 62,51 ± 5,09 Sédentaire : 50,05 ± 3,40
Kayak <i>(Borges et al., 2015)</i>	♂ et ♀ : 17,0 ± 1,2 ans	57,0 ± 8,0

**Tableau 1.1 : Exemple de VO<sub>2max</sub> en fonction la pratique physique réalisée à haut niveau.**

<sup>1</sup> Les caractéristiques du désentraînement dépendent de la durée d'arrêt de l'entraînement ou d'un entraînement insuffisant et du niveau du sujet. Globalement, cela se traduit par une diminution de l'efficacité cardiovasculaire, pulmonaire et musculaire à l'effort induisant une diminution de la performance d'endurance (*Mujika & Padilla, 2000*).

Le SV1 se définit comme un décrochage du débit ventilatoire lors d'un test effort incrémental en réponse aux variations métaboliques des muscles squelettiques actifs. Il reflète partiellement la contribution du métabolisme anaérobie lors d'un effort incrémental (*Brito Vieira et al., 2014 ; Hopker, Jobson, & Pandit, 2011*). Lorsque ce seuil est déplacé vers des intensités plus élevées, la performance d'endurance est fréquemment améliorée, y compris chez les sportifs de haut niveau (*Faude, Kindermann, & Meyer, 2009 ; Gaskill et al., 2001 ; Tamburís et al., 2016*). La vitesse correspondante au SV1 représente la vitesse au-delà de laquelle la perception d'un effort continu (à vitesse supérieure au SV1) sera considérée comme plus élevée et la durée d'effort sera écourtée par rapport à un effort dont la vitesse sera inférieure au SV1. Les mécanismes physiologiques sont peu connus et restent fortement controversés (concernant le mécanisme de la production de CO<sub>2</sub> par l'association des bicarbonates et des ions H<sup>+</sup> issus de la contribution anaérobie à l'effort) (*Wasserman, 1986*).

Références	Performance	VO <sub>2max</sub> (%)
<i>Costill &amp; Fox, 1969</i>	2h27	75
<i>Costill et al., 1971</i>	<b>2h08</b>	<b>86</b>
<i>Davies &amp; Thompson, 1979</i>	<b>2h13</b>	<b>86</b>
<i>Farrell et al., 1979</i>	2h46	75
<i>Maughan &amp; Leiper, 1983</i>	2h35	74
<i>Sjödín &amp; Svedenhag, 1985</i>	<b>2h21</b>	<b>80</b>
<i>Wells, Hecht, &amp; Krahenbuhl, 1981</i>	3h12	76

**Tableau 1.2 : Performance au marathon et VO<sub>2max</sub> associé.** Ce tableau relève le fait que les meilleures performances au marathon sont associées à un pourcentage de VO<sub>2max</sub> important. Ces performances sont fréquemment associées à des seuils ventilatoires obtenus à des intensités élevés.

Le 3<sup>ème</sup> paramètre influençant la performance d'endurance est l'économie de course. Cette économie se définit comme le coût énergétique associé à un travail donné. Elle est fréquemment mesurée à partir de la consommation d'O<sub>2</sub> (*Mpholwane, 2007*). L'économie de course est dépendante des paramètres métaboliques, cardiorespiratoires, biomécaniques et

neuromusculaires (Barnes & Kilding, 2015 ; Foster & Lucia, 2007 ; Lacour & Bourdin, 2015).

### 1.3 L'intensité d'exercice : Paramètre majeur de l'entraînement

La modification de l'intensité d'exercice peut impacter fortement les gains de performance (Bentley, Newell, & Bishop, 2007 ; Midgley et al., 2007). Par exemple, des athlètes s'entraînant 45 km/semaine peuvent augmenter leur performance malgré la diminution de leur volume de travail à 15 km/semaine par l'augmentation de l'intensité de travail (Iaia et al., 2009). Plusieurs auteurs suggèrent que l'intensité d'exercice apparaît comme plus importante que sa durée pour prévenir de troubles cardiovasculaires (Tanasescu et al., 2002 ; Wisløff et al., 2006). Il est nécessaire de rappeler que l'intensité influence obligatoirement la durée de l'exercice. Ainsi, lorsque l'on confronte 2 exercices d'intensité différente, l'effet de la durée est également pris en compte.

**Paramètres physiologiques maximaux.** Généralement, l'intensité d'exercice est déterminée à partir de paramètres maximaux tels que le  $VO_{2max}$  ou la puissance maximale ( $P_{max}$ )<sup>1</sup>. Ces paramètres sont classiquement obtenus lors d'un test d'effort incrémental réalisé sur tapis roulant ou ergocycle (Balducci et al., 2016 ; Bentley et al., 2007 ; Tsukamoto et al., 2016). Malheureusement, l'atteinte de ces paramètres exige que le sujet fournisse un effort maximal dépendant de sa motivation et de son implication lors de l'exercice incrémental (Bosch, Holzapfel, & Traustadottir, 2015 ; Faude et al., 2009 ; Meyer et al., 2005 ; Roecker et al., 1998). Il en est de même chez l'animal où les paramètres physiologiques maximaux ne sont pas systématiquement atteints lors d'un test d'effort. En effet, on observe une variation

---

<sup>1</sup> La puissance maximale se réfère à la plus haute intensité d'exercice développée par le sujet (Hawley & Noakes, 1992).

de l'ordre de 30 à 40 % de la capacité des animaux à continuer l'épreuve d'effort après l'atteinte du  $VO_{2max}$  (Høydal et al., 2007).

**Paramètres sous-maximaux.** Pour les raisons évoqués précédemment, plusieurs auteurs préfèrent se baser sur des paramètres sous-maximaux comme le seuil lactique (SL) ou le seuil ventilatoire n°1 (SV1) qui sont atteignables par la majorité des sujets sains comme pathologiques à l'inverse des paramètres maximaux, pour justifier du niveau de performance d'endurance (Baptista et al., 2005 ; Domínguez et al., 2018 ; Faude et al., 2009 ; Hall et al., 2016 ; Meyer et al., 2005 ; Pierce et al., 1990 ; Roecker et al., 1998 ; Sales et al., 2017 ; Svedahl & MacIntosh, 2003 ; Weltman et al., 1989). En effet, le concept de SL et SV1 a été proposé par Wasserman et McIlroy dans le but de déterminer une intensité de travail pour des patients cardiovasculaires n'entraînant ni risque pour leur santé ni stress physiologique important (Wasserman & Mcilroy, 1964).

Le SV1<sup>1</sup> se définit comme l'intensité pour laquelle l'augmentation du débit ventilatoire devient disproportionnée par rapport à l'augmentation de la charge de travail appliquée (ou de  $VO_2$ ) lors d'un test d'effort incrémental (Svedahl & MacIntosh, 2003). La production disproportionnée de  $CO_2$  par rapport à l'intensité d'exercice correspond également à l'intensité où la production de lactate devient elle aussi exagérée (Hopker et al., 2011). En revanche, on ne peut pas dire que le SL engendre le SV1 car les mécanismes physiologiques sous-jacents diffèrent (Hopker et al., 2011 ; Meyer et al., 2005). En effet, chez des individus sains, ces deux seuils n'arrivent pas forcément à la même intensité. Il en est de même chez les patients atteints de la maladie de McArdle (pathologie métabolique entraînant une altération de la capacité à produire du lactate) où il est observé un SV1 mais pas de SL (Svedahl & MacIntosh, 2003). Pour autant, il est reconnu qu'une intensité fixée en dessous du SV1

---

<sup>1</sup> Le SV1 n'est mesuré que chez l'Homme à partir d'un appareil d'échanges gazeux. A notre connaissance, aucun n'appareil adapté aux rongeurs permet de le mesurer (Carvalho et al., 2005).

permet de ne pas augmenter la lactatémie malgré la demande énergétique et la production de  $\text{CO}_2$ . Au-dessus de ce seuil, la production de lactate devient supérieure à son utilisation par le métabolisme aérobie, et par concomitance il y a également production d'ions  $\text{H}^+$ .

L'intensité ou la vitesse associée au SL ( $V_{\text{SL}}$ ) correspond à l'intensité maximale où la consommation et la production de lactate par les fibres musculaires squelettiques restent équilibrées (Svedahl & MacIntosh, 2003). Au-delà de ce seuil, la lactatémie<sup>1</sup> augmente de façon disproportionnée par rapport à l'intensité d'exercice fixée (Meyer et al., 2005). Cela se traduit donc par un point d'inflexion de la courbe de lactatémie par rapport à l'intensité de travail. Ce SL est très fortement corrélé avec l'augmentation importante de la contribution du métabolisme anaérobie lors de l'effort reflétant l'initiation de la sensation de fatigue (Brito Vieira et al., 2014). De plus, un exercice réalisé à une intensité fixée par le pourcentage de  $\text{VO}_{2\text{max}}$  peut engendrer un stress physiologique différent chez les individus. En effet, l'accumulation de lactate peut être différente pour un même pourcentage de  $\text{VO}_{2\text{max}}$  car certains sujets peuvent être à une intensité inférieure au SL et d'autres à une intensité supérieure (Francis, 1989). Ainsi, les sujets ne se retrouvent pas dans les mêmes conditions physiologiques lors de l'effort. Le SL peut donc être considéré comme un indicateur de performance aérobie plus pertinent que  $\text{VO}_{2\text{max}}$  (Brito Vieira et al., 2014). Comme mentionné précédemment, il arrive un moment dans la préparation où l'entraînement ne permet plus d'augmenter le  $\text{VO}_{2\text{max}}$  chez les athlètes de niveau confirmé. Pourtant, la  $V_{\text{SL}}$  continue d'être repoussée vers des vitesses plus élevées (Baptista et al., 2005 ; Edwards et al., 2003 ; Ghosh, 2004 ; Plato et al., 2008 ; Svedahl & MacIntosh, 2003).

Chez le rat, le SL est également utilisé comme un marqueur de performance et est considéré comme un outil de référence pour déterminer l'intensité de course (Carvalho, Masuda, & Pompeu, 2005; Pin-Barre et al., 2017). Comme chez l'Homme, la vitesse

---

<sup>1</sup> Lactatémie : concentration de lactate sanguin (en mmol/l).

maximale ( $V_{\max}$ ) atteinte et le  $VO_2$  correspondant dépendent également de facteurs individuels comme la capacité aérobie et la motivation de l'animal (Høydal et al., 2007). Par exemple, Billat et collaborateurs ont montré chez la souris une variation de 30 à 40 % de la  $V_{\max}$  une fois le  $VO_{2\max}$  atteint (Billat et al., 2005). De plus, la mesure du  $VO_{2\max}$  chez le rongeur demande des ressources matérielles coûteuses à l'inverse de la mesure du SL (Carvalho et al., 2005).

### 1.4 Identification du seuil lactique

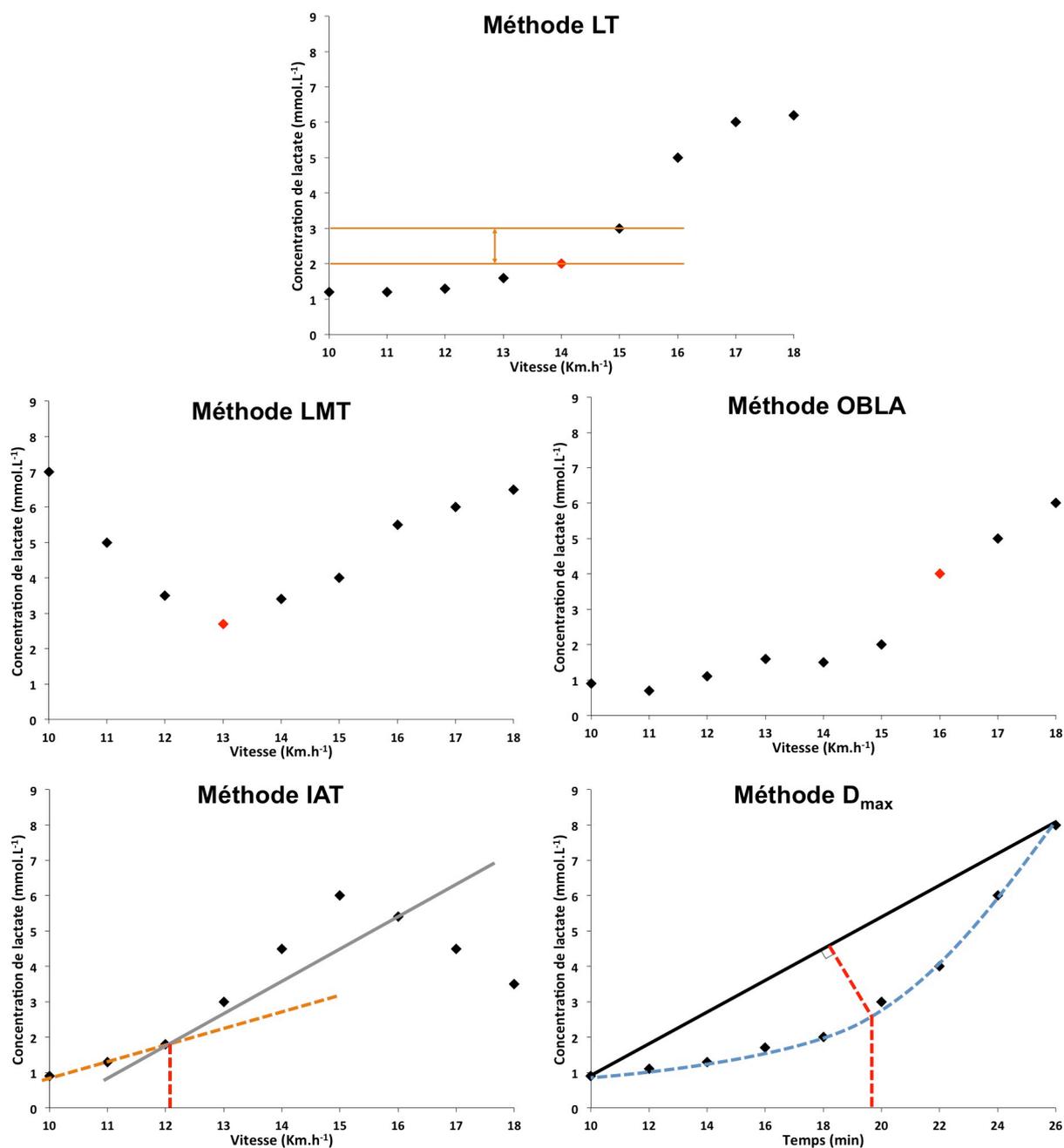
Le test d'effort incrémental est le protocole standard utilisé pour déterminer ce paramètre physiologique sous-maximal. Cependant, les caractéristiques du test (charge de départ, durée et amplitude de l'incrémental) sont essentielles bien qu'aucun consensus ne soit établi. Par exemple, une durée de palier autour de 3 min n'est pas favorable à la mesure de  $VO_{2\max}$  mais convient à la mesure du SL (Bentley et al., 2007). La détection du SL est obtenu à l'aide de différentes méthodes présentant chacune des limites d'identification liées aux critères d'identification de l'intensité d'exercice correspondante (Figure 1.1) (Baptista et al., 2005 ; Billat et al., 2005 ; Plato et al., 2008 ; Svedahl & MacIntosh, 2003). Ces différentes méthodes sont :

- *Lactate Minimum Test* (LMT) : après une récupération de  $\pm 8$  min à la suite d'un effort de haute intensité amenant à une hyperlactatémie, un test d'effort incrémental est réalisé permettant d'obtenir une courbe en « U » de lactatémie dont le point minimum correspond à la concentration de lactate la plus faible (Messias et al., 2017). Cette concentration est théoriquement représentative du SL. L'obtention de la valeur est protocole dépendant et affecte de manière conséquente

les résultats (longueur de palier, intensité de départ et temps de récupération). En revanche, seul un test suffit pour l'obtenir (*Svedahl & MacIntosh, 2003*).

- Seuil Lactique (SL) : Cette méthode permet d'identifier l'intensité d'exercice correspondante au seuil lactique, c'est-à-dire la vitesse associée à une augmentation de la lactatémie au-delà des valeurs basales. Cette augmentation de lactatémie est fixée à 1 mM par rapport à la valeur basale (*Svedahl & MacIntosh, 2003*). Ainsi, le point d'inflexion de la courbe correspondant à la vitesse associée au SL est défini comme l'intensité optimale à laquelle la production et l'élimination du lactate restent équilibrées. Au-delà, la production devient supérieure à la consommation de lactate (dans les tissus oxydatifs). Nous utilisons cette méthode pour déterminer les vitesses associées au SL.
- *Onset of Blood Lactate Accumulation* (OBLA) : OBLA est l'intensité d'exercice où la lactatémie atteint 4 mM lors d'un test d'effort incrémental. Le désavantage principal de cette méthode est lié au fait que la concentration fixe de 4 mM de lactate peut être atteinte pour une intensité très supérieure à celle qu'un individu est capable de maintenir durant un exercice. De plus, une lactatémie fixe met de côté les différences individuelles (*Svedahl & MacIntosh, 2003*). Un athlète aura une lactatémie plus faible qu'une personne sédentaire à haute intensité (*Ghosh, 2004*) ce qui lui entrainera une incapacité à maintenir l'intensité d'atteinte des 4 mM. Les avantages de cette méthode sont l'objectivité et une concentration fixée bien plus élevée que la lactatémie de repos (*Svedahl & MacIntosh, 2003*). Mais cette méthode est très dépendante de la durée et de la valeur d'incrémental de l'intensité ce qui fait d'elle un mauvais indicateur pour déterminer le SL (*Billat et al., 1994 ; Yoshida et al., 1987*).

- *Individual Anaerobic Thershold (IAT)* : Pour obtenir l'IAT, une ligne tangente est tracée sur la courbe de lactate (établie lors d'un unique test d'effort incrémental et de la récupération passive suivant ce test) entre la valeur qui précède la première augmentation de lactatémie et la première valeur de lactate dans la période de récupération qui est inférieure à la valeur maximale de lactatémie. Le point d'intersection de ces deux courbes nous donne l'IAT. Cette méthode est peu sensible aux petites variations et très dépendante du protocole mis en place mais nécessite qu'un seul test d'effort (*Svedahl & MacIntosh, 2003*).
- *Maximal Distance (D<sub>max</sub>)* : Les valeurs de lactate en fonction de la fréquence cardiaque (Fc), du VO<sub>2max</sub> ou de la durée d'exercice sont notées au cours d'un test d'effort incrémental. Une ligne droite est tracée entre la première et la dernière valeur. Le SL correspond à l'intensité permettant la plus grande perpendiculaire à la ligne droite (*Cheng et al., 1992 ; Fabre et al., 2013 ; Plato et al., 2008*).



**Figure 1.1 :** Illustration des différentes méthodes permettant de mettre en évidence le seuil lactique via la mesure de lactatémie (Adaptée de Svedahl & MacIntosh, 2003 et Fabre et al., 2013). D<sub>max</sub> : Maximal Distance ; IAT : Individual Anaerobic Threshold ; LMT : Lactate Minimum Test ; LT : Lactate Threshold (Seuil lactique); OBLA : Onset of Blood Lactate Accumulation.

Chez le rat, la mise en évidence du SL peut être réalisée comme évoqué précédemment. Pour palier aux inconvénients de chacune des méthodes (*Billat et al., 2005 ; Cunha et al., 2009*), certains auteurs utilisent la méthode du Maximal Lactate Steady State (MLSS)<sup>1</sup>, mais comme chez l'Homme, elle est chronophage et demande la réalisation de plusieurs exercices à intensité constante séparés de période de récupération de plusieurs jours (*Almeida et al., 2012 ; Cunha et al., 2009*). Cela peut être limitant lorsque l'entraînement ou la rééducation doit être débutée rapidement, comme nous le verrons dans le deuxième chapitre de cette thèse. Comme la mesure du SV1 demande des ressources matérielles qui n'existent pas encore chez le rongeur (*Carvalho et al., 2005*), certains auteurs se tournent vers la détermination du SL par l'utilisation de la méthode du MLT qui est réalisée via un exercice de nage (*de Araujo et al., 2013 ; Messias et al., 2017 ; Voltarelli, Gobatto, & de Mello, 2002*) ou par la méthode du SL qui est réalisée sur tapis roulant (*Billat et al., 2005 ; Carvalho et al., 2005 ; Goutianos et al., 2015*). Ainsi, il est possible de distinguer les intensités modérées relatives aux MOD et les hautes intensités utilisées dans les exercices HIIT. De manière surprenante, excepté pour notre étude (*Pin-Barre et al., 2017*), une seule autre étude récente se base sur le SL pour déterminer les intensités de course des animaux (*Luo et al., 2018*). Comme nous le verrons dans les paragraphes qui suivent, nous utilisons cette méthode pour élaborer notre protocole de course sur tapis roulant.

---

<sup>1</sup> Le MLSS correspond à l'intensité maximale d'exercice où la concentration de lactate sanguin n'augmente plus lors d'un exercice à intensité constante. Cela équivaut à un équilibre entre le transport de lactate dans le sang et son utilisation. Le MLSS est une méthode très coûteuse en temps car elle demande plusieurs séances d'exercice d'une durée d'au moins 20 min à une intensité se trouvant entre 50 % et 90 % de  $VO_{2pic}$  (*Billat et al., 2003 ; Faude, Kindermann, & Meyer, 2009 ; Svedahl & MacIntosh, 2003*).

## 2. Les deux grands types d'exercice en endurance

### 2.1 L'exercice continu d'intensité modérée (MOD)

L'exercice aérobie le plus recommandé est l'exercice MOD : 20-30 min minimum, 3 à 5 jours/semaine à une intensité de 40% à 80% de la  $F_{c_{max}}$  ou de  $VO_{2réserved}$  (Binder et al., 2008 ; Gormley et al., 2008 ; Piepoli et al., 2016 ; Weltman et al., 1989) (Tableau 1.3). De nombreuses études ont mis en évidence les effets multifactoriels de cet exercice qui vont être abordés maintenant.

#### 2.1.1 Effets des MOD sur les paramètres physiologiques de la performance

**Chez l'Homme.** Plusieurs études ont montré chez le sujet sédentaire qu'un entraînement MOD de 6 à 12 semaines induit une amélioration variable du  $VO_{2pic}/VO_{2max}$  selon les sujets et le protocole d'entraînement (Tableau 1.4) (Andersen & Henriksson, 1977 ; Carter et al., 2001; Cocks et al., 2013). Cela est lié en partie à une amélioration des paramètres cardiorespiratoires et vasculaires (Bouaziz et al., 2017 ; Perini et al., 2002). En revanche, Schrauwen et collaborateurs ne montrent aucune amélioration de  $VO_{2max}$  après 12 semaines d'entraînement ce qui est contradictoire avec les études précédentes (Schrauwen et al., 2002). L'intensité correspondante au SL est également repoussée vers des vitesses plus élevées chez des sédentaires, ce qui est plus rarement le cas chez le sportif de haut niveau d'endurance (Suter et al., 1995). D'autres paramètres de la performance sont également améliorés suite à cet entraînement comme la  $P_{max}$  et l'économie de course (Cocks et al., 2013 ; Williams & Ferris, 2012). En revanche, chez le sportif de haut niveau, une stagnation de la performance peut être observée même en augmentant le volume des séances (Laursen & Jenkins, 2002).

**Chez le rat (sain).** L'entraînement MOD permet également d'augmenter les paramètres de la performance comme le  $VO_{2max}$  et favorise le recul de l'apparition du SL vers des intensités plus élevées (Brito Vieira et al., 2014; Perkkio et al., 1985). En revanche, la cinétique d'évolution de la performance n'est pas connue. Ainsi, l'atteinte du plateau de performance d'endurance n'a pas été mise en évidence chez le rongeur suite à un protocole MOD. Pourtant, cela permettrait de déterminer le moment où un changement d'exercice entretiendrait les gains de performance. Ce type d'informations sur la cinétique des gains de performance en fonction d'un exercice donné peut jouer un rôle important pour la planification d'entraînement comme de réentraînement.

	Genre	PRE	POST	Références
$VO_{2max}$ (mL.Kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	♂	49,0 ± 1,1	56,6 ± 1,7	Andersen et Henriksson., 1977
$VO_{2pic}$ (mL.Kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	♂	41,5 ± 6,7	48,7 ± 4,6	Carter et al., 2001
	♀	31,9 ± 3,9	41,5 ± 2,1	
$VO_{2pic}$ (mL.Kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	♂	41,7 ± 4,1	48,2 ± 5,0	Cocks et al., 2013

**Tableau 1.4 :** Effet d'un entraînement continu d'intensité modérée sur  $VO_{2pic}$  ou  $VO_{2max}$  chez l'Homme.

### 2.1.2 Effets des MOD sur les adaptations métaboliques

**Chez l'Homme.** Les MOD provoquent une augmentation de l'épargne des réserves en glycogène à une intensité sous-maximale. Cela est possible grâce à l'augmentation de la mobilisation des réserves lipidiques et des acides gras libres diminuant ainsi le taux de triglycérides et de cholestérol total ce qui limite les facteurs de risques de morbidité comme par exemple un accident ischémique (Bouaziz et al., 2017 ; Hawley et al., 2014 ; Howald et al., 1985 ; Schrauwen et al., 2002). Toujours chez des individus sains, 16 semaines de MOD

engendrent une diminution du poids corporel, du tissu adipeux abdominal, des triglycérides plasmatiques et une amélioration de la sensibilité à l'insuline (*Short et al., 2003*).

**Chez l'animal (sain).** Très peu d'études à notre connaissance se sont focalisées sur ces aspects chez l'animal sain. Au bout de 8 semaines d'entraînement, le taux d'utilisation du lactate augmente *via* la néoglucogénèse, améliorant ainsi l'élimination et l'oxydation du lactate lors de l'exercice (*Brito Vieira et al., 2014 ; Donovan & Pagliassotti, 1989*).

### 2.1.3 Effets des MOD sur la plasticité musculaire

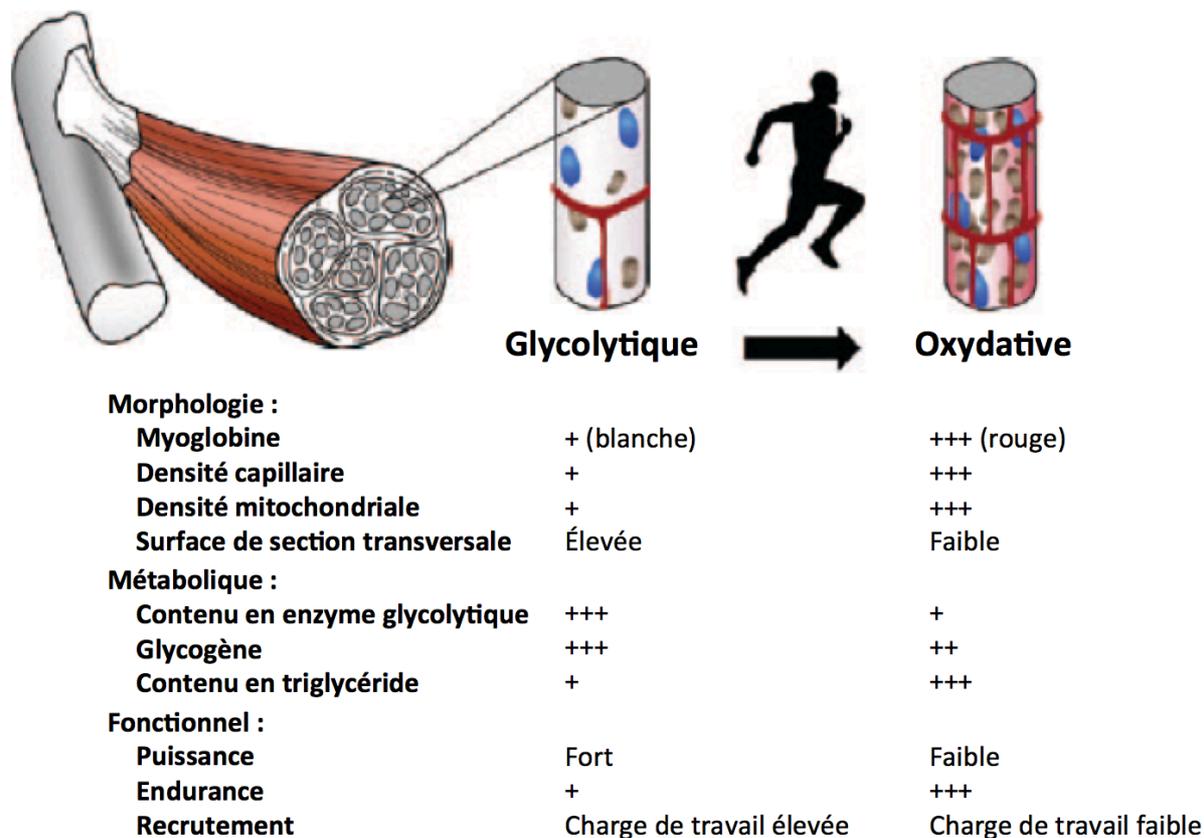
**Chez l'Homme.** Howald et collaborateurs montrent qu'un exercice continu sur 6 semaines augmente le pourcentage des fibres oxydatives du *vastus lateralis* et diminue le pourcentage de fibre musculaire de type IIb (FIIb) (*Howald et al., 1985*) (**Encadré 1.1**). En effet, le pourcentage de fibres musculaires de type IIa (FIIa) augmente alors que celui des FIIb diminue suite à un entraînement MOD (*Andersen & Henriksson, 1977*). En contradiction avec ces résultats, deux études ne montrent aucune modification de la distribution des fibres musculaires dans le *vastus lateralis* (*Andersen & Henriksson, 1977 ; Suter et al., 1995*). Par ailleurs, une densité en mitochondries plus élevée est observée pour l'ensemble des fibres musculaires (FI, FIIa et FIIb : +35 %, + 55 % et +52 %, respectivement) (*Howald et al., 1985*). Ce résultat est en accord avec l'étude d'Henriksson et Reitman, qui montre une augmentation de l'activité de la succinate-déshydrogénase (SDH) dans les FI du *vastus lateralis*, reflet de sa capacité oxydative (*Henriksson & Reitman, 1976*). Plusieurs études révèlent également une augmentation de l'activité des enzymes mitochondriales (*e.g.* CS<sup>1</sup>, COX<sup>2</sup>, Succinate oxydoréductase et  $\beta$ -HAD<sup>3</sup>) ainsi que des enzymes de la  $\beta$ -oxydation et du

<sup>1</sup> Citrate synthase. Cette protéine est un marqueur de la capacité aérobie et de la densité mitochondriale (*Leek et al., 2001*).

<sup>2</sup> Cytochrome C oxydase.

<sup>3</sup> Bêta-hydroxyacyl CoA deshydrogénase

cycle de Krebs dans le *vastus lateralis* (**Figure 1.2**) (Andersen & Henriksson, 1977 ; Carter et al., 2001).



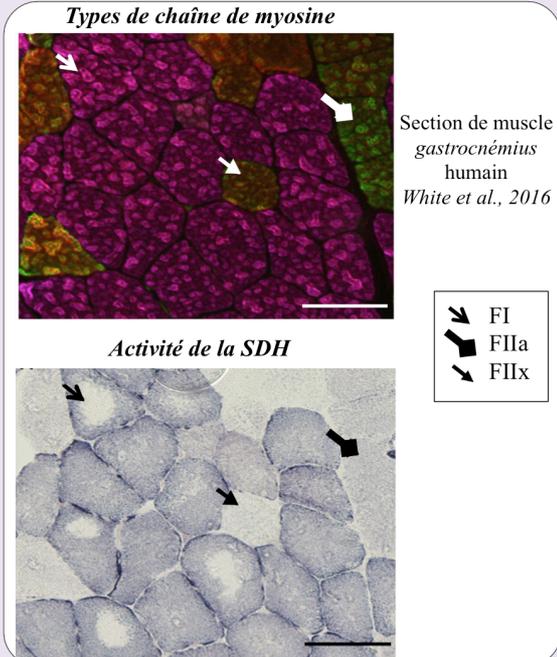
**Figure 1.2 :** Vision simplifiée de la spécificité des deux grands types de fibre musculaire (Rowe, Safdar, & Arany, 2014).

Cet entraînement permet également d'augmenter la CSA<sup>1</sup> (*cross sectional area*) de l'ensemble des fibres musculaires (Andersen & Henriksson, 1977). Là encore, ce résultat est controversé. En effet, Cocks et collaborateurs ainsi que Suter et collaborateurs ne montrent aucune modification de la CSA des fibres musculaires après un entraînement MOD (Cocks et al., 2013 ; Suter et al., 1995).

<sup>1</sup> Surface de section transversale qui est le reflet d'une hypertrophie musculaire (Huang et al., 2016).

### Composition des fibres musculaires

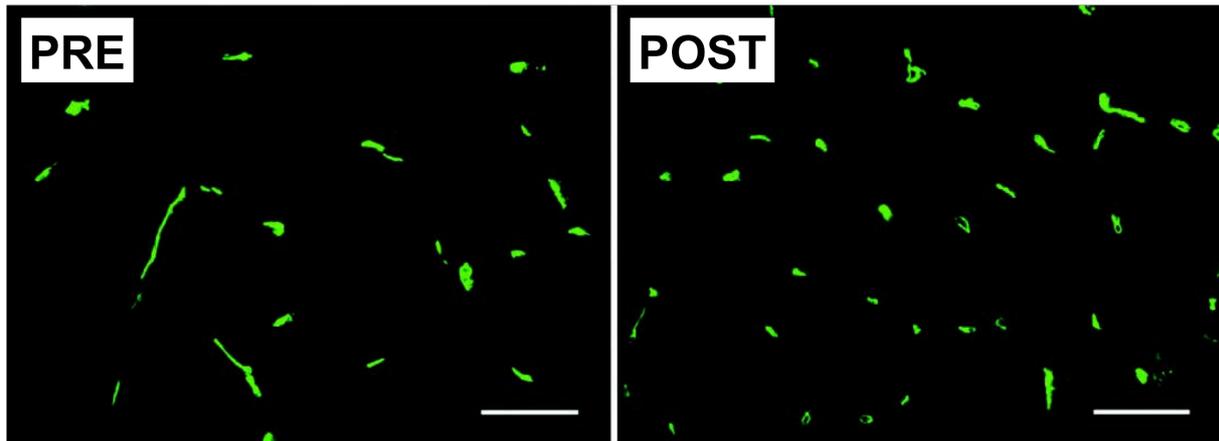
Les fibres musculaires de type I (FI) ont une composition en myoglobine et mitochondrie très importante. La synthèse d'adénosine triphosphate est principalement réalisée à partir du métabolisme aérobie. Le nombre de capillaire y est important ce qui leur donne une couleur rouge. Elles sont résistantes à la fatigue et leur vitesse de contraction est faible (Marini & Veicsteinas, 2010 ; Yan et al., 2011). Les fibres musculaires de type IIa (FIIa) possèdent un grand nombre de mitochondries et capillaires sanguins (les rendant également assez rouges). En revanche, elles sont riches aussi bien en succinate déshydrogénase (SDH) (protéine mitochondriale) qu'en enzymes glycolytiques et sont donc moins résistantes à la fatigue même si leur profil oxydatif peut être proche de celui des FI. Les fibres musculaires de type IIx/IIc (FIIx/IIc) sont très glycolytiques. Chez le rat, les FIIx/IIc possèdent beaucoup de SDH et leur vitesse de contraction est à l'intermédiaire des fibres IIa et IIb. Chez l'Homme, le contenu en SDH des FIIx/IIc est beaucoup plus faible amenant à un métabolisme glycolytique qui les rend très rapides et très fatigables. En revanche, les fibres musculaires de type IIb (FIIb), retrouvées uniquement chez le rat, sont les fibres les plus rapides et glycolytiques. Elles paraissent blanches au microscope (Marini & Veicsteinas, 2010 ; Yan et al., 2011).



**Encadré 1.1 :** Les différents types de fibres musculaires.

De plus, il est montré dans le *vastus lateralis* une angiogenèse après 4, 6 et 8 semaines de MOD sur ergocycle (Figure 1.3) (Andersen & Henriksson, 1977 ; Baum et al., 2015 ; Cocks et al., 2013 ; Hoier et al., 2012). Cette angiogenèse musculaire permet d'une part, d'augmenter l'apport en O<sub>2</sub>, en substrats énergétiques et en hormones et favorise également le transport du lactate et l'élimination des déchets métaboliques (Cocks et al., 2013 ; Hudlicka, Brown, & Egginton, 1992). Cependant, certains auteurs indiquent que les taux d'acide ribonucléique messenger (ARNm) et du contenu protéique de *vascular endothelial growth factor* (VEGF) ne sont pas augmentés. Un des auteurs suggère que l'augmentation des capillaires serait possible grâce au contenu en VEGF déjà existant dans les muscles et qu'une augmentation de ce contenu ne serait pas nécessaire pour induire une angiogenèse (Hoier et al., 2012). En revanche, ce résultat n'est pas retrouvé suite à 6 mois de MOD, où le nombre de capillaires musculaires reste inchangé (Suter et al., 1995).

Chez des personnes âgées non-pathologiques, l'entraînement en endurance limite l'altération de la fonction mitochondriale et augmente la vascularisation des muscles squelettiques permettant de ce fait de limiter la diminution progressive de la capacité oxydative (Iversen *et al.*, 2011 ; Kang *et al.*, 2013).



**Figure 1.3** : Effet d'un entraînement continu de 6 semaines d'intensité modérée (65 % de  $VO_{2pi}$ ) sur la capillarisation du muscle vastus lateralis (visible par le marquage *Ulex europaeus*-FITC conjugated lectin vert) (Cocks *et al.*, 2013).

**Chez l'animal.** L'étude chez le rongeur a permis de confirmer et/ou compléter les connaissances déjà acquises chez l'Homme. En effet, les MOD conduisent à l'amélioration de la capacité oxydative du muscle *gastrocnemius* via une augmentation du contenu en protéines oxydatives (*e.g.* Cyt C, COX4<sup>1</sup>, CS, SIRT1<sup>2</sup>, PGC-1 $\alpha$ <sup>3</sup>, NRF1<sup>4</sup>, Tfam<sup>5</sup>) mais également favorise le maintien de la qualité mitochondriale (mesurée par Fis1<sup>6</sup>) ainsi que du ratio

<sup>1</sup> Cytochrome C oxidase sous unité 4. Elle est utilisée comme marqueur de masse mitochondriale (Marton *et al.*, 2015).

<sup>2</sup> Sirtuine 1. De la famille des sirtuine, elle est augmentée par l'exercice physique et à un rôle anti-apoptotique et anti-inflammatoire (Huang *et al.*, 2016 ; Ziaaldini *et al.*, 2015). Elle active également PGC-1 $\alpha$  par déacétylation (Kang *et al.*, 2013).

<sup>3</sup> Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1-alpha

<sup>4</sup> Nuclear factor-erythroid 2-related factor 1.

<sup>5</sup> Mitochondrial transcription factor A

<sup>6</sup> Mitochondrial fission 1 protein. C'est une protéine membranaire qui une fois liée à la *Dynamin related protein 1* (localisée dans le cytosol) va permettre la séparation de la mitochondrie en un nouvel organite. Cette séparation a lieu lorsqu'il y a des dommages ou une anomalie sur la membrane mitochondriale. Ainsi la nouvelle unité mitochondriale créée va subir une autophagie permettant de maintenir une bonne qualité mitochondriale. Ce processus s'oppose à la fusion mitochondriale qui permet de créer deux mitochondries fonctionnelles (Bori *et al.*, 2012 ; Drake, Wilson, & Yan, 2016 ; Ziaaldini, Hosseini, & Fathi, 2017).

NAD<sup>+</sup>/NADH<sup>1</sup> et de l'activité d'AMPK<sup>2</sup> (Huang et al., 2016 ; Marton et al., 2015 ; Suwa et al., 2008). De même, une augmentation de l'expression d'ARNm ainsi qu'une augmentation protéique de PGC-1 $\alpha$  et de *p38 mitogen-activated protein kinases* (p38 MAPK<sup>3</sup>) sont observées dans le muscle *soleus* et *plantaris* (Malek et al., 2013 ; Shin et al., 2015). Ceci est en accord avec Malek et collaborateurs qui montrent dans le muscle *quadriceps femoris* une augmentation du pourcentage de FI (Malek et al., 2013).

Ce type d'entraînement permet également d'augmenter, dans les muscles *quadriceps femoris*, *gastrocnemius* et *soleus*, la CSA des fibres musculaires. Cette hypertrophie musculaire amènerait à une amélioration de la force produite (Huang et al., 2016 ; Malek et al., 2013). De même, le nombre de récepteurs au VEGF dans le muscle *plantaris* peut augmenter sans changement du taux de VEGF (Encadré 1.2) (Malek et al., 2013). Ce dernier résultat est en contradiction avec une étude montrant sur le muscle *soleus* une augmentation de l'expression d'ARNm du VEGF (Shin et al., 2015). De plus, le nombre de capillaires dans le muscle *quadriceps femoris* suite à des MOD augmente également (Malek et al., 2013).

#### 2.1.4 Effets des MOD sur la plasticité cérébrale

**Chez l'Homme.** Plusieurs semaines de MOD sont maintenant connues pour optimiser les fonctions cognitives chez la personne âgée telles que les mémoires à court et long terme ainsi que les fonctions exécutives (Chapman et al., 2013 ; Leckie et al., 2014). De plus, un entraînement de 6 semaines conduit à une amélioration de la mémoire visuo-spatiale chez le jeune adulte sain (Stroth et al., 2009). Ces améliorations cognitives peuvent être liées à la plasticité cérébrale. Chez l'Homme, très souvent, cette dernière est évaluée indirectement par la mesure des débits sanguins cérébraux (Hamadate et al., 2011). Plusieurs études indiquent

<sup>1</sup> Ratio nicotinamide adénine dinucléotide forme oxydée / nicotinamide adénine dinucléotide forme réduite

<sup>2</sup> Adenosine monophosphate-activated protein kinase

<sup>3</sup> p38MAPK est un régulateur de l'activité de PGC-1 $\alpha$  par phosphorylation (Kang & Li Ji, 2012).

que l'entraînement d'endurance induit une augmentation des débits sanguins cérébraux en quelques semaines (*Voss et al., 2013*). Pourtant, d'autres auteurs montrent chez des personnes âgées qu'après 3 mois d'entraînement aérobie les concentrations sanguines de VEGF et de *platelet derived growth factor-C* ne sont pas modifiées et ne sont pas corrélées aux modifications du volume hippocampique induites par l'entraînement.

Par ailleurs, les effets des MOD sur la plasticité cérébrale sont évalués à partir des concentrations plasmatiques de plusieurs facteurs neurotrophiques tels que le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) et l'*insulin-like growth factor-1* (IGF-1) (*Cotman, Berchtold, & Christie, 2007*). Certains auteurs concluent que les MOD amènent à une augmentation de la concentration de BDNF plasmatique à partir de la 5<sup>ème</sup> semaine d'entraînement (*Seifert et al., 2010 ; Zoladz et al., 2008*). Cependant, des controverses à ce sujet sont observées car Williams et collaborateurs démontrent que la quantité de BDNF plasmatique n'est pas modifiée après 12 semaines d'entraînement (*Williams & Ferris, 2012*). Ces observations sont en accord avec les travaux de Schiffer et collaborateurs où un entraînement de 12 semaines n'induit aucun changement de la concentration plasmatique de BDNF et d'IGF-1 (*Schiffer et al., 2009*). Par ailleurs, il a aussi été observé chez les personnes âgées que les concentrations plasmatiques de BDNF ne sont pas modifiées contrairement aux modifications plasmatiques d'IGF-1 qui sont positivement corrélées au volume de l'hippocampe (*Maass et al., 2016*). Il peut être intéressant de préciser que la mesure du BDNF plasmatique ne peut pas nous renseigner sur son origine car le cerveau n'est pas le seul à synthétiser cette protéine. En effet, le BDNF est également considérée comme une myokine libérée pendant l'effort (*Cuppini et al., 2007 ; Matthews et al., 2009 ; Pedersen et al., 2009*). Néanmoins, le BDNF d'origine musculaire ne semble pas provenir du muscle. Il est donc difficile d'interpréter une augmentation ou une diminution de BDNF plasmatique. Les études chez le rongeur peuvent apporter des informations complémentaires importantes pour dégager les mécanismes

cérébraux impliquant les neurotrophines, principalement le BDNF, qui vont favoriser la neuroplasticité cérébrale et qui ne peuvent pas être déterminés chez l'Homme (*Belviranlı & Okudan, 2018 ; Constans et al., 2016 ; Gomez-Pinilla, Vaynman, & Ying, 2008 ; Neeper et al., 1996 ; Vaynman, Ying, & Gomez-Pinilla, 2003*). Afin que la complémentarité entre ces études soit la plus pertinente possible, rappelons qu'il paraît essentiel d'élaborer des protocoles d'entraînement chez le rongeur qui se basent sur des repères physiologiques facilement transférables à l'Homme (comme le SL que nous utilisons), ce qui est encore très peu le cas dans la littérature.

**Chez le rongeur.** L'amélioration des capacités cognitives pourrait être expliquée en partie par l'augmentation de l'expression des facteurs neurotrophiques tels que le BDNF et l'IGF-1 dans le gyrus denté de l'hippocampe suite à une période d'entraînement en favorisant ainsi la neurogenèse et la plasticité synaptique (*Kobilo et al., 2011 ; Voss et al., 2013*). Comme le montre la **Figure 1.4**, les MOD effectués sur roue ou sur tapis roulant représentent un moyen privilégié pour promouvoir la neuroplasticité dans le gyrus denté de l'hippocampe par rapport à d'autres formes de stimulations cognitives (enrichissement du milieu) (**Encadré 1.3**).

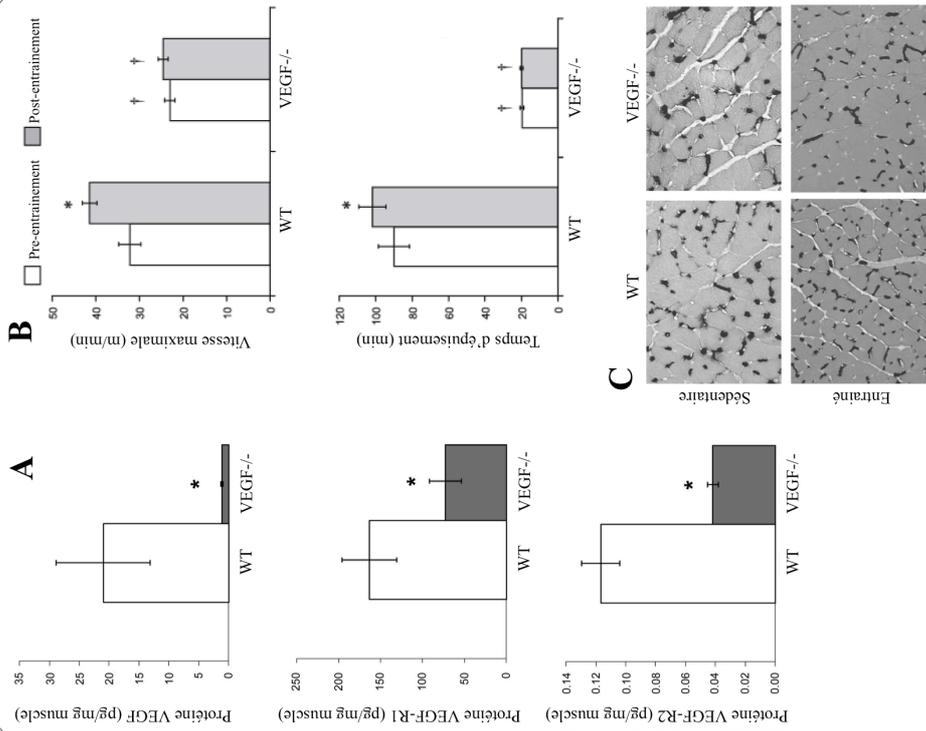
## Facteur clé de l'angiogenèse et la neuroplasticité : le VEGF

Le système vasculaire est responsable de l'approvisionnement de l'organisme en O<sub>2</sub> et nutriments. La formation de nouveaux vaisseaux sanguins est divisée en deux composants. Le premier, la vasculogénèse, qui est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'hémangioblaste différenciés soit en cellule sanguine soit en cellule mature endothéliale. Cette dernière est réalisée à l'état embryonnaire et s'établit au niveau du cœur et du plexus vasculaire primitif ainsi qu'autour des membranes. Le deuxième composant est l'angiogénèse, où la formation de nouveaux réseaux vasculaires s'établit à partir d'un bourgeonnement de vaisseau déjà existant. Cette dernière est responsable du remodelage et de l'expansion du réseau vasculaire déjà créé. L'angiogénèse joue un rôle majeur dans la cicatrisation et la réparation tissulaire. Cependant, une angiogénèse excessive ou insuffisante est délétère pour le système biologique (e.g. métastase tumorale si elle est en excès ou problème coronaire et AVC ischémique si elle est insuffisante) (Korivi et al., 2010 ; Yan et al., 2011). De plus, il est important de noter que le *vascular endothelial growth factors* (VEGF) et ses récepteurs *VEGF receptor 1* et 2 (*VEGF-R1* et 2) sont indispensables à la vasculogénèse et l'angiogénèse (Korivi et al., 2010 ; Ojver et al., 2015).

Au niveau cérébral, le VEGF améliore la perfusion vasculaire par l'augmentation de la délivrance en O<sub>2</sub>. Il permet également par son action sur la survie de l'endothélium d'augmenter de nombreux facteurs neurogéniques régulant la neurogénèse. Le VEGF augmente également l'angiogénèse cérébrale (liée étroitement à la neurogénèse et à la fonction synaptique) ainsi que la cognition (E, Burns, & Swerdlow, 2014 ; Constans et al., 2016 ; Morland et al., 2017). En effet, l'amélioration des fonctions cognitives est liée à l'influence que le VEGF a sur la plasticité synaptique, la migration cellulaire, la stimulation de la pousse des neurites et la myélinisation. Il a été montré que ce dernier peut également optimiser le mécanisme de potentialisation à long terme dans le gyrus denté de l'hippocampe (Licht et al., 2011).

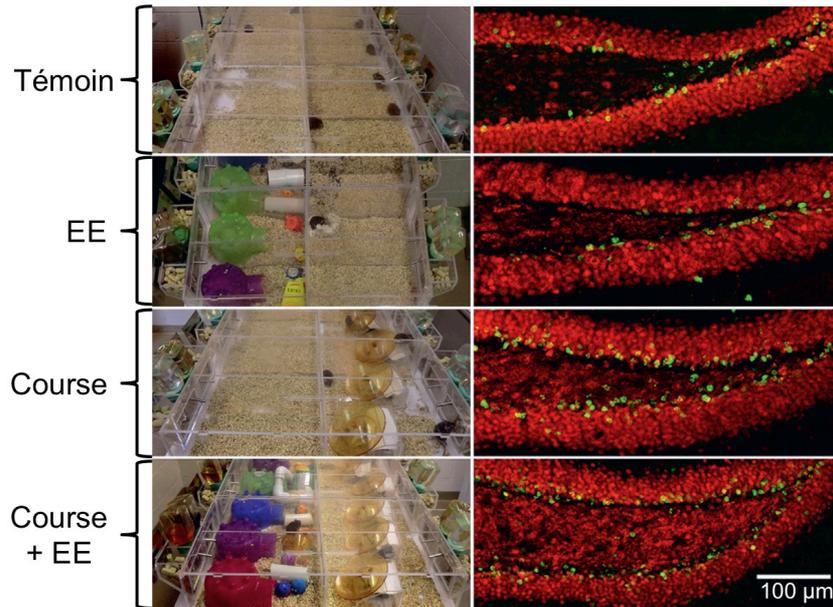
L'exercice d'endurance dans le muscle conduit à une angiogénèse par la combinaison de cytokines, de facteurs de croissance, d'hypoxie, d'hyperglycémie et de contraintes de cisaillement et mécanique des fibres musculaires (Yan et al., 2011 ; Ejfthimiadou et al., 2004 ; Korivi et al., 2010 ; Ojver et al., 2015). Cette angiogénèse est possible par l'augmentation de l'activité de plusieurs facteurs angiogéniques tel que le *tissue inhibitor of matrix metalloproteinase* et le *thrombospondin-1* ainsi que le VEGF et ses récepteurs (Gustafsson, 2011). Le VEGF en favorisant l'angiogénèse optimise l'apport en O<sub>2</sub> et en substrats énergétiques à l'organisme (Yan et al., 2011 ; Schnyder & Handschin, 2015 ; Taylor et al., 2016 ; Bloor, 2005). Ainsi au plus le VEGF sera exprimé suite à un exercice d'endurance, au plus les processus oxydatifs et la performance d'endurance seront améliorés. De même, son récepteur le VEGF-R2 serait fortement retrouvé chez les athlètes d'endurance et permettrait de compléter la réponse angiogénique (Bloor, 2005 ; Malek et al., 2013). En effet, chez la souris dépourvue de VEGF (*VEGF-/-*) ayant suivi 6 semaines d'entraînement, la vitesse maximale de course (V<sub>max</sub>) et le temps d'épuisement ne sont pas modifiés alors qu'ils sont augmentés de 20 et 13 % (respectivement) chez les souris *wild-type* (WT) (Ojfert et al., 2010). De même, la densité capillaire n'est pas modifiée suite à ce type d'exercice (Ojfert et al., 2010 ; Delavar et al., 2014 ; Amaral, Papanek, & Greene, 2001).

Avec l'augmentation de l'intensité de travail et donc de la demande métabolique, de la désaturation en O<sub>2</sub> et de l'augmentation des débits sanguins musculaires, il paraît raisonnable de penser que les HIIT pourraient être un puissant stimulateur de l'angiogénèse (Andersen & Saltin, 1985 ; Jensen, Papanek, & Greene, 2004). Cependant, il a été montré chez des sujets sédentaires, un effet similaire des HIIT et des MOD sur l'angiogénèse (Cocks et al., 2013). D'autres auteurs ont montré une diminution de VEGF après des HIIT bien que la performance sur 5 km soit améliorée (Gliemann et al., 2015). Ainsi, les effets de l'intensité d'exercice sur le VEGF reste donc à préciser.



Résultats de l'étude de Ojfert et al., 2010. A) L'expression protéique du VEGF et de ses récepteurs (VEGF-R1 et R2) suite à 6 semaines d'exercice d'endurance dans le *gastrocnemius* de souris *VEGF-/-* est inférieure aux WT. B) La V<sub>max</sub> et le temps d'épuisement ne sont pas modifiés après entraînement chez les souris *VEGF-/-* et sont inférieurs aux WT dont les paramètres sont améliorés. C) Augmentation de l'angiogénèse suite à l'exercice, non modifiée chez les souris *VEGF-/-*.

### Encadré 1.2 : Rôle du VEGF dans l'angiogénèse et la neuroplasticité

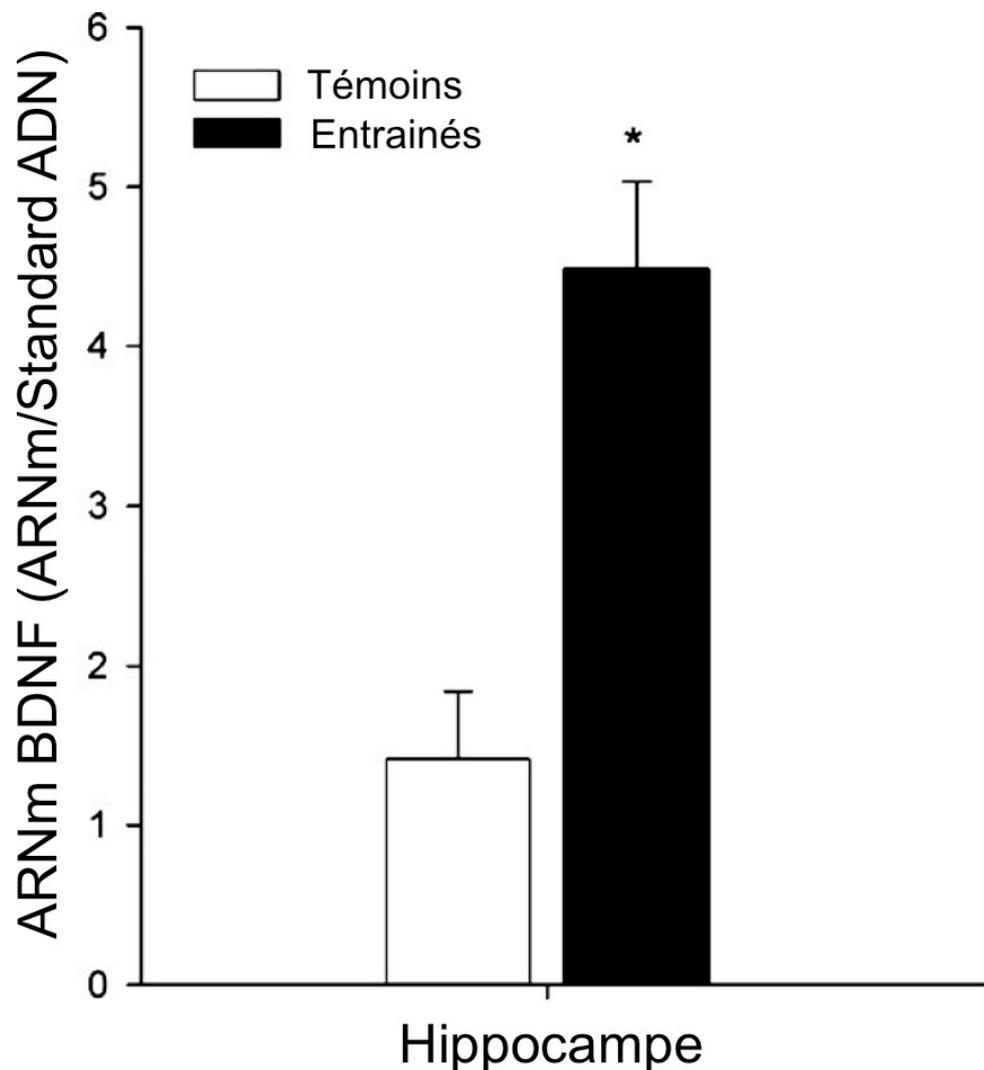


**Figure 1.4 :** Illustration de l'effet de différents types de stimulations cognitives sur la neurogenèse hippocampique chez la souris (Voss et al., 2013). L'exercice d'endurance semble plus efficace pour augmenter la neurogénèse dans le GD (visible par un marquage rouge neuronal nuclear antigen (NeuN) et vert bromodésoxyuridine (BrdU)), couplé ou non avec l'enrichissement du milieu qu'un environnement enrichi seul. Témoin : Aucun enrichissement et roue ; EE : Environnement enrichi uniquement ; Course : Roue uniquement ; Course + EE : Course + environnement enrichi.

Quelques jours d'exercice volontaire sur roue suffisent à augmenter l'expression d'ARNm du BDNF dans le cortex et l'hippocampe et augmente également le contenu en ARNm d'AMPK et d'IGF-1 (Figure 1.5 ; Figure 1.6) (Alomari et al., 2013 ; Asl et al., 2008 ; Ballard, 2017 ; Gomez-Pinilla et al., 2008 ; Neeper et al., 1996 ; Russo-Neustadt et al., 2000 ; Seifert et al., 2010). En plus d'agir sur le BDNF, les MOD favorisent la libération d'IGF-1 circulant<sup>1</sup> et la synthèse de protéines de la chaîne respiratoire mitochondriale, d'AMPK et de PGC-1 $\alpha$  dans le cortex et l'hippocampe (Bayod et al., 2011 ; Uysal et al., 2005). Ces protéines favorisent ainsi la prolifération et la différenciation des cellules neuroprogénitrices engendrant une augmentation du nombre de neurones hippocampiques (Bayod et al., 2011). Ces observations sont fréquemment accompagnées d'une amélioration de la

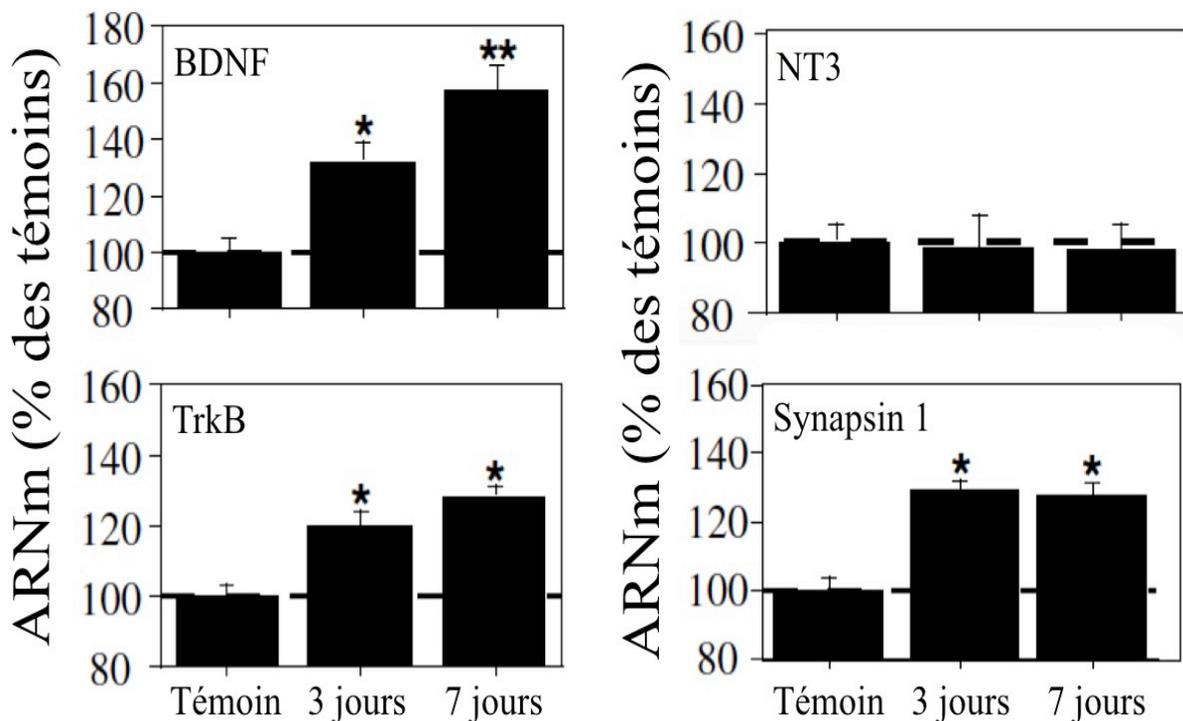
<sup>1</sup> Le foie synthétise l'IGF-1 circulant qui va être libéré dans la circulation sanguine lui permettant d'atteindre le système nerveux central par sa capacité à passer la barrière hémato-encéphalique. Cette protéine est également synthétisée directement dans l'encéphale. Ainsi, l'IGF-1 central et périphérique peuvent induire un effet neuroprotecteur. L'IGF-1 originaire du foie influence également de nombreuses fonctions physiologiques dont l'hypertrophie musculaire.

mémoire spatiale et de l'apprentissage évaluée fréquemment à partir du test du *Morris Water Maze* (MWM) (Alomari et al., 2013 ; Asl et al., 2008 ; Uysal et al., 2005). De manière intéressante, bloquer l'action du récepteur spécifique au BDNF, le *tropomyosin-related kinase B* (TrkB), durant une période d'entraînement favorise l'inhibition de l'augmentation d'ARNm du BDNF altérant les performances sur le test de MWM ce qui montre le lien entre l'exercice et le BDNF (Vaynman, Ying, & Gomez-Pinilla, 2004).



**Figure 1.5 :** Expression d'ARNm BDNF dans l'hippocampe de souris ayant réalisé 5 semaines d'entraînement continu d'intensité modérée (14,9 à 16,7 m/min) (Seifert et al., 2010). \* Différence significative des ARNm BDNF dans l'hippocampe des souris entraînées par rapport au groupe témoin post-entraînement.

Ainsi, l'entraînement continu d'intensité modérée permet donc une amélioration de nombreux paramètres tel que les fonctions cognitives, musculaires et vasculaires ainsi que la plasticité cérébrale. Or, les résultats sur ces paramètres restent controversés et pourraient expliquer en partie le désaccord existant dans la littérature concernant l'amélioration des paramètres de la performance. Néanmoins, la performance d'endurance est tout de même améliorée post-entraînement, bien qu'elle tende rapidement à stagner (Laursen & Jenkins, 2002). L'une des méthodes les plus efficaces pour améliorer la performance est de modifier l'intensité d'exercice (Laursen & Jenkins, 2002 ; Moore et al., 2010). Actuellement, le type d'exercice reconnu pour augmenter la capacité aérobie est l'exercice HIIT mais il revêt différentes formes (Laursen & Jenkins, 2002).



**Figure 1.6 : Plasticité hippocampique suite à un exercice volontaire chez le rat (Vaynman et al., 2003).** La synthèse de BDNF est augmentée dès 3 jours post-exercice volontaire. Son action est conditionnée par l'activité de son récepteur TrkB qui est également plus importante après l'entraînement. Leur association est bénéfique pour la récupération. On peut voir également que les mécanismes qui améliorent la transmission synaptique par le marqueur *synapsin 1* (révèle l'augmentation de l'activité synaptique hippocampique car cette protéine est impliquée dans la libération des neurotransmetteurs) sont aussi très rapides puisque des effets sont déjà visibles à partir de 3 jours (Vaynman et al., 2003). Il est à noter que cet entraînement effectué sur roue ne modifie pas l'expression d'une autre neurotrophine, la *neurotrophin 3* (NT3). Le BDNF est donc la neurotrophine « privilégiée » de l'exercice d'endurance.

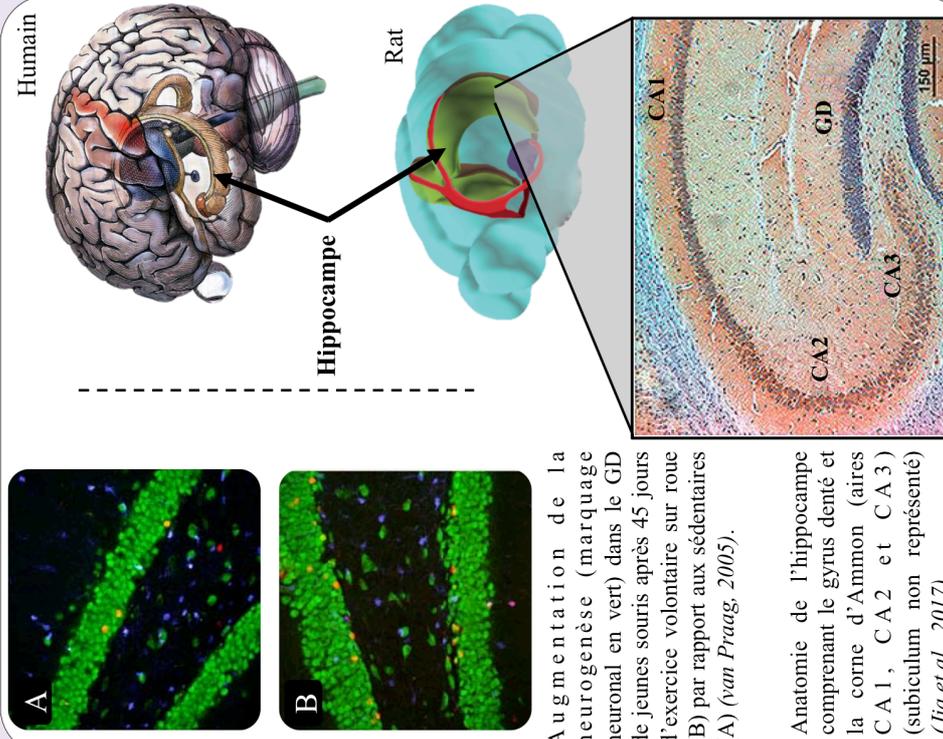
## Le gyrus denté de l'hippocampe et la neurogenèse

L'hippocampe fait partie des structures cérébrales les plus étudiées chez l'Homme et chez le rongeur du fait que c'est une zone où la neurogenèse reste active à l'âge adulte (chez les mammifères), avec la zone sous-ventriculaire (Bond, Ming, & Song, 2015). Les zones qui composent l'hippocampe ont été décrites par le neuroanatomiste Santiago Ramon y Cajal en 1893 puis par son disciple Raphael Lorente de Nó en 1934. C'est de ce dernier qu'est tirée la nomenclature actuelle des différentes parties de l'hippocampe. Ainsi, il a été mis en évidence que la connectivité cellulaire dans cette structure s'établit par un circuit tri-synaptique. L'information est véhiculée du cortex entorhinal au gyrus denté (GD) puis du GD à l'aire 3 de la corne d'Ammon (CA3) et de CA3 à CA1 (Anacker & Hen, 2017). À noter que cette structure chez l'Homme est 100 fois plus grosse que celle du rat (Andersen et al., 2007).

L'hippocampe est reconnu pour être un centre important de la cognition et de l'apprentissage. En effet, il joue un rôle majeur dans la mémoire (e.g. mémoire spatiale, épisodique, déclarative, de reconnaissance, d'association contextuelle, olfactive, de discrimination ainsi que la mémoire à court et long terme), l'apprentissage ainsi que dans la perception visuelle et la navigation spatiale (Bird & Burgess, 2008 ; Gu, Janoschka, & Ge, 2012 ; Lieberwirth et al., 2016 ; Postle, 2016 ; Squire & Cave, 1991 ; van Praag, 2008). Les troubles de l'humeur seraient également associés à une altération de cette structure (Ihunwo, Tembo, & Dzamalata, 2016). Chez le modèle murin, le rôle de l'hippocampe dans la mémorisation est étudié au travers de tests cognitifs comme le Y-maze mettant en avant la mémoire spatiale mais également via le test de la reconnaissance d'objet nouveau (NOR) permettant d'évaluer la mémoire de reconnaissance d'objet (Bannerman et al., 2004 ; Broadbent et al., 2010 ; Broadbent, Squire, & Clark, 2004 ; Cohen et al., 2013 ; Lazarov & Hollands, 2016 ; van Praag, 2008).

L'amélioration des fonctions cognitives pourrait être liée à la neurogenèse hippocampique se déroulant dans la zone sous-granulaire du GD (Bergmann, Spalding, & Frisén, 2015 ; van Praag, 2008). Chaque jour près de 700 neurones sont créés dans le GD humain (Anacker et Hen, 2017 ; Ihunwo, Tembo, & Dzamalata, 2016). En revanche, il a été montré chez le rat, que le mois suivant la création de nouveaux neurones, seul 20 à 40 % d'entre eux survivent. Ainsi, ces neurones nouvellement créés vont jouer un rôle fonctionnel dans l'hippocampe en établissant de nouvelles connexions (plasticité structurelle). La plasticité synaptique, au travers de la potentialisation à long terme, est à la base du rôle primordial de l'hippocampe dans l'apprentissage et la mémoire (Gu, Janoschka, & Ge, 2012).

La neurogenèse dans le GD peut être modifiée par des facteurs externes et internes multiples tels que le stress, l'âge, l'environnement et l'activité physique (Kempermann, Song, & Gage, 2015 ; van Praag, 2008). En effet, l'activité physique contribue à l'augmentation dans l'hippocampe de la plasticité synaptique et de la neurogenèse (i.e. la prolifération, la survie et la différenciation neuronale) via l'augmentation de l'expression de facteurs neurotrophiques comme le BDNF ou l'IGF-1 ainsi que de facteurs angiogéniques tel que le VEGF, qui va favoriser également la neurogenèse (Lieberwirth et al., 2016 ; Pereira et al., 2007 ; Seifert et al., 2010 ; van Praag, 2005 ; van Praag, 2008). Par exemple, chez la souris, 6 semaines d'exercice volontaire sur roue et 12 semaines d'entraînement en endurance chez l'Homme conduisent à une augmentation du flux sanguin cérébral dans le GD corrélié avec une neurogenèse hippocampique (Pereira et al., 2007).



Augmentation de la neurogenèse (marquage neuronal en vert) dans le GD de jeunes souris après 45 jours d'exercice volontaire sur roue (A) par rapport aux sédentaires (B) (van Praag, 2005).

Anatomie de l'hippocampe comprenant le gyrus denté et la corne d'Ammon (aires CA1, CA2 et CA3) (subiculum non représenté) (Jia et al., 2017).

Encadré 1.3 : La structure de l'hippocampe et la neurogenèse associée.

Exercice MOD					
Homme					
Références	Ergomètre	Volume	Fréquence	Intensité	Durée
Andersen & Henriksson, 1977	Ergocycle	8 semaines	4 séances / semaine	80 % $VO_{2max}$	40 min
Baum et al., 2015	Ergocycle	8 semaines	5 séances / semaine	90 - 95 % $F_{Cmax}$	30 min
Carter et al., 2001	Ergocycle	7 semaines	5 séances / semaine	60 % $VO_{2pic}$	60 min
Chapman et al., 2013	Vélo et tapis roulant	12 semaines	3 séances / semaine	50 - 75 % $F_{CVO_{2max}}$	50 min
Cocks et al., 2013	Ergocycle	6 semaines	5 séances / semaine	65 % $VO_{2pic}$	40 - 60 min
Henriksson & Reitman, 1976	Ergocycle	7 à 8 semaines	3 séances / semaine	72 à 79 % $VO_{2max}$	27 min
Hoier et al., 2012	Ergocycle	4 semaines	3 séances / semaine	60 - 68 % $VO_{2max}$	60 min
Howald et al., 1985	Ergocycle	6 semaines	5 séances / semaine	72 ± 7% $VO_{2max}$	30 min
Leckie et al., 2014	Marche à pied	12 mois	3 séances / semaine	50 - 75 % $F_{Creserve}$	40 min
Schiffer et al., 2009	Course à pied	12 semaines	3 séances / semaine	80 % $F_{CSL}$	45 min
Schrauwen et al., 2002	Ergocycle	12 semaines	3 séances / semaine	40 % $VO_{2max}$	47,5 ± 2,5 min
Seifert et al., 2010	Ergocycle, course à pied, natation et rameur	12 semaines	Tous les jours	70 % $F_{Cmax}$	60 min
Short et al., 2003	Ergocycle	16 semaines	4 séances / semaine	80 % $F_{Cmax}$	40 min
Stroth et al., 2009	Course à pied	6 semaines	3 séances / jour	70 - 100 % SV1	30 min
Suter et al., 1995	Course à pied	6 mois	4 séances / semaine	75 % $VO_{2max}$	30 min
Williams & Ferris, 2012	Course à pied	12 semaines	3 séances / semaine	65 - 70 % $F_{Cmax}$	30 min
Zoladz et al., 2008	Ergocycle	5 semaines	4 séances / semaine	90 % $VO_{2SL}$	40 min
Rat					
Alomari et al., 2013	* Nage forcée	6 semaines	* 5 séances / semaine	-	* 30 min
Asl et al., 2008	* Roue	6 semaines	* Exercice volontaire	-	* Exercice volontaire
Bayod et al., 2011	Tapis roulant	9 mois	6 séances / semaine	22 m/min	60 min
Bayod et al., 2011	Tapis roulant	36 semaines	5 séances / semaine	12 m/min	30 min
Brito Viera et al., 2014	Tapis roulant	5 semaines	5 séances / semaine	17,5 - 30,5 m/min	9 - 60 min
Donovan & pagliassotti, 1989	Tapis roulant	8 semaines	Tous les jours	75 % $VO_{2max}$	60 min
Gomez-Pinilla, Yayman, & Ying, 2008	Roue	1 semaine	Exercice volontaire	-	Exercice volontaire
Huang et al., 2016	Nage forcée	12 semaines	5 séances / semaine	-	40 min
Marton et al., 2015	Tapis roulant	12 semaines	5 séances / semaine	70 % $VO_{2max}$	30 min
Neepet et al., 1996	Roue	1 semaine	Exercice volontaire	-	Exercice volontaire
Perkkio et al., 1985	Tapis roulant	1 mois	5-6 séances / semaine	-	47,5 min
Russo-Neustadt et al., 2000	Roue	20 jours	Exercice volontaire	-	Exercice volontaire
Shin et al., 2015	Tapis roulant	8 semaines	5 séances / semaine	5 à 22 m/min	30 - 40 min
Suwa et al., 2008	Tapis roulant	2 semaines	Tous les jours	* Faible intensité : 20 m/min * Forte intensité : 30 m/min	* Faible intensité : 45 - 90 min * Forte intensité : 45 - 60 min
Uysal et al., 2005	Tapis roulant	8 semaines	5 séances / semaine	8 m/min	30 min
Yayman Ying, & Gomez-Pinilla, 2003	Roue	3 ou 7 jours	Exercice volontaire	-	Exercice volontaire
Souris					
Malek et al., 2013	Tapis roulant	8 semaines	5 séances / semaine	60 % $V_{max}$	30 min
Seifert et al., 2010	Tapis roulant	5 semaines	5 séances / semaine	14,9 - 16,7 m/min	60 min

**Tableau 1.3 : Références des effets des MOD sur des individus sains.** Fc : Fréquence cardiaque maximale ( $F_{Cmax}$ ), de réserve ( $F_{Creserve}$ ), obtenue au SL ( $F_{CSL}$ ) ou à  $VO_{2max}$  ( $F_{CVO_{2max}}$ ) ; SV1 : Premier seuil ventilatoire ;  $V_{max}$  : Vitesse maximale ;  $VO_2$  : Capacité de consommation d'oxygène maximale ( $VO_{2max}$ ), pic ( $VO_{2pic}$ ) et obtenue au SL ( $VO_{2SL}$ ) ;  $W_{max}$  : Charge de travail maximale.

### 2.2 L'exercice fractionné de haute intensité (HIIT)

L'entraînement fractionné a été décrit pour la première fois dans un journal scientifique par Reindell et Roskamm en 1959 et popularisé dans les années 1950 par le champion olympique en course de longue distance, Emil Zatopek (*Billat et al., 2001 ; Ross, Porter, & Durstine, 2016*). Ils impliquent des répétitions d'exercices de haute intensité (85 à 100 % de  $VO_{2max}$ ) plus ou moins courtes (10 sec à 5 min) entrecoupées par des périodes d'exercice de faible intensité ou de récupération passive (*Cochran et al., 2014 ; Laursen & Jenkins, 2002 ; Laursen, 2010 ; Marcinko et al., 2015 ; Ross et al., 2016*). Chaque variable composant cet exercice peut être modifiée (*i.e.* intensité, durée et nombre des séries et/ou phase de récupération) découlant sur des adaptations physiologiques potentiellement différentes (*Gibala & Jones, 2013 ; MacInnis & Gibala, 2017*). Les HIIT améliorent aussi bien l'aptitude aérobie qu'anaérobie (*Ross et al., 2016*). Dans ce premier chapitre de thèse, les HIIT se réfèrent à des exercices comprenant des séries de haute intensité d'une durée de 4 min à 90-95%  $F_{c_{max}}$  et des périodes de récupération de 3 min à 70 % de  $F_{c_{max}}$  (*Kemi & Wisloff, 2010 ; Matsuo et al., 2013*). Il est nécessaire d'ajouter qu'il ne doivent pas être confondus avec des exercices de *sprint interval training* (SIT) qui sont classiquement effectués par séries de 4 à 6 répétitions dont l'intensité est supérieure à 200 % de  $VO_{2pic}$  durant 30 sec avec des périodes de récupération plus longues ( $\approx$  4-5 min majoritairement) (*Buchheit & Laursen, 2013a, 2013b ; Perry et al., 2008 ; Talanian et al., 2007*). Les SIT consistent à des répétitions de test de Wingate amenant à une impossibilité chez certaines personnes à les pratiquer, surtout dans le cadre d'une pathologie (*Little et al., 2010*). A savoir que typiquement, la durée d'un protocole d'entraînement HIIT est établie entre 8 et 16 semaines (*da Silva Machado et al., 2018*).

Malgré l'intérêt grandissant pour les HIIT, peu de travaux se sont penchés sur leurs effets au niveau de la performance d'endurance, du métabolisme ainsi que de la plasticité

musculaire et cérébrale, contrairement aux MOD (**Tableau 1.5**). L'ensemble des effets que nous allons voir est issu d'études dont l'intérêt se porte uniquement sur les modifications provoquées par les HIIT.

### 2.2.1 Effets des HIIT sur les paramètres physiologiques de la performance

**Chez l'Homme.** Une augmentation du  $VO_{2pic}$  et de la  $V_{max}$  atteinte sur un test d'effort incrémental est fréquemment observée dès 2 semaines d'HIIT (*Talanian et al., 2007*). De même, suite à 6 et 8 semaines d'HIIT, le  $VO_{2max}$ , la  $V_{SL}$  et l'économie de course augmentent (*Farsani & Rezaeimanesh, 2011 ; Helgerud et al., 2001 ; Impellizzeri et al., 2006 ; Slordahl et al., 2004*). Chez des athlètes d'endurance de haut niveau, la  $V_{SL}$  et la  $P_{max}$  s'améliorent après une période de HIIT contrairement à  $VO_{2max}$  qui peut avoir tendance à stagner chez ces individus (*Laurson & Jenkins, 2002*). Ainsi, la performance sur 3 km, 10 km et 40 km peut être améliorée chez les athlètes. Par ailleurs, d'autres facteurs de performance sont améliorés comme le temps limite à  $VO_{2max}$  suite à 4 séances d'HIIT (*Faude et al., 2014 ; Perry et al., 2008*). Cela confirme que les effets des HIIT sur la performance d'endurance sont précoces. De même, la lactatémie en fin de série augmente tout comme le SV1 et le SV2 qui sont obtenus pour des intensités d'exercice plus élevées après 12 séances de HIIT (*Breil et al., 2010*).

### 2.2.2 Effets des HIIT sur adaptations métaboliques et musculaires

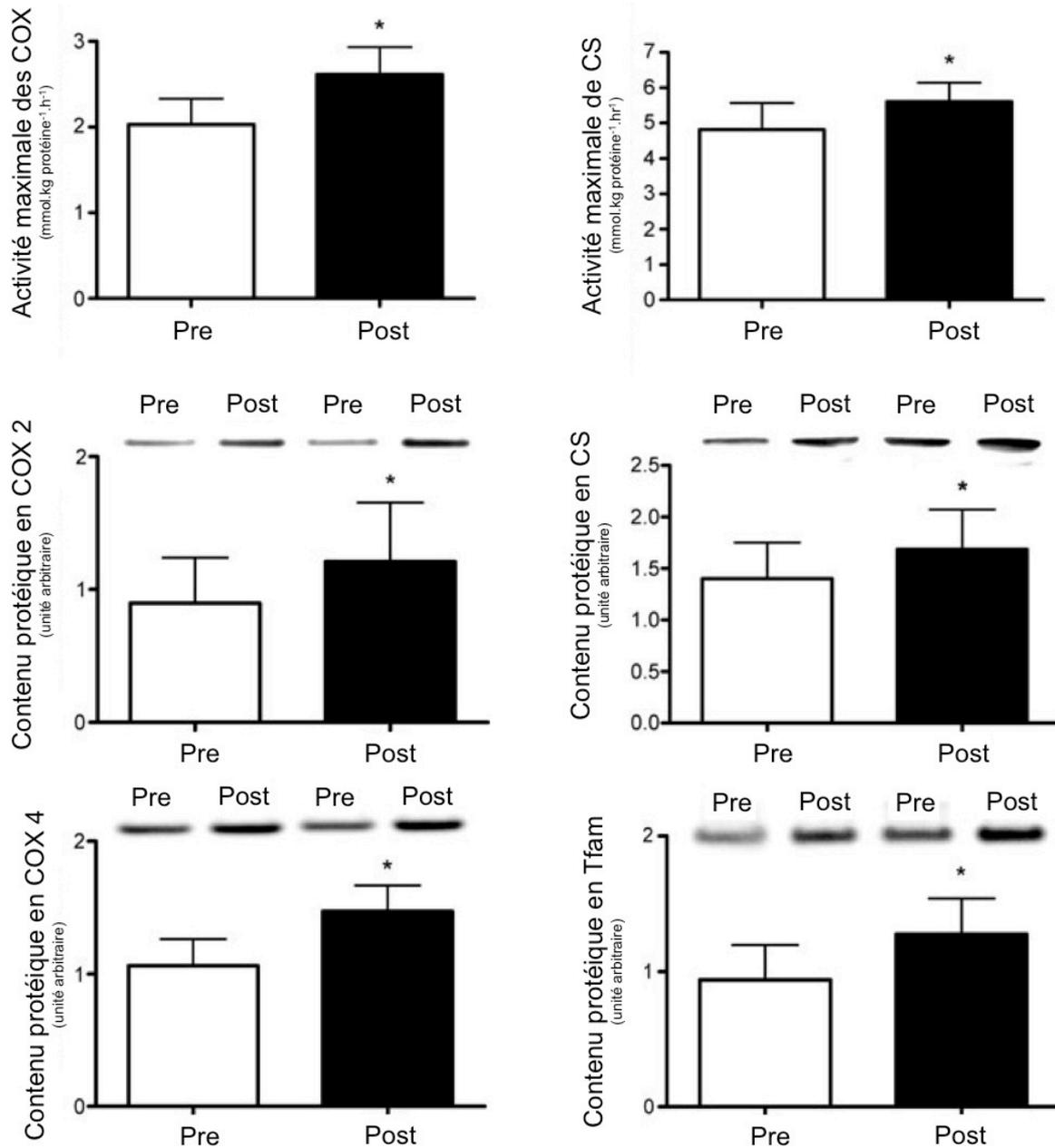
**Chez l'Homme.** Les HIIT améliorent l'activité des enzymes glycolytiques et oxydatives (Laursen & Jenkins, 2002). Une étude révèle que le nombre de FI augmente suite à 6 semaines d'HIIT (Russell et al., 2003). Ce résultat est conforté par l'étude de Perry et collaborateurs où 6 semaines de HIIT permettent une augmentation de l'activité de la CS et du contenu en protéine COX4 et Tfam dans le muscle *vastus lateralis*, et ce, dès 2 semaines d'entraînement (Perry et al., 2008 ; Talanian et al., 2007) (Figure 1.7). En revanche, au niveau des modifications du contenu protéique en PGC-1 $\alpha$ , des controverses persistent après des HIIT. Deux études ne montrent aucune variation protéique de PGC-1 $\alpha$  (Granata et al., 2016; Little et al., 2010). Ce résultat est également retrouvé après un exercice HIIT aigue, à l'inverse de l'expression en ARNm qui augmente (Bartlett et al., 2012). En effet, il est suggéré que l'expression d'ARNm PGC-1 $\alpha$  est très sensible à la variation d'intensité d'exercice (Granata et al., 2016). Pourtant, l'intensité d'exercice serait également responsable de la réponse protéique puisque des exercices SIT réalisés à 200 % de la puissance pic augmentent l'expression musculaire de PGC-1 $\alpha$  (Granata et al., 2016). De plus, Russell et collaborateurs montrent une augmentation de l'expression d'ARNm et du contenu protéique en PGC-1 $\alpha$  majoritairement dans les FIIa suite à 6 semaines d'HIIT réalisés à 70-80 % de VO<sub>2max</sub> (Russell et al., 2003). Ces auteurs avancent le fait que l'intensité d'exercice est importante mais également la durée de l'entraînement.

Il a également été montré que 6 semaines d'entraînement HIIT engendre une diminution des triglycérides, du cholestérol total, du *high density lipoprotein*-cholestérol (HDL-cholestérol) (Farsani & Rezaeimanesh, 2011). Une autre étude montre une diminution de l'utilisation de la phosphocréatine (PCr) et une augmentation du ratio ATP/Adénosine diphosphate (ADP) au cours de l'effort pouvant s'expliquer par la baisse de la glycogénolyse

(diminution de l'oxydation des glucides) et par l'augmentation de l'oxydation des lipides (augmentation de l'activité de la  $\beta$ -oxydation) (Perry et al., 2008 ; Talanian et al., 2007). Ainsi, les protéines impliquées dans le métabolisme lipidique augmentent et l'utilisation des glucides diminue pour un exercice de même intensité suite à des HIIT. Le métabolisme glucidique est également amélioré *via* l'augmentation du contenu en transporteur de glucose 4 (GLUT4) et en glycogène dans le muscle *vastus lateralis* (Little et al., 2010). Ces améliorations métaboliques sont accompagnées d'une diminution des concentrations d'adrénaline et de lactate sanguin post-exercice de même intensité (Talanian et al., 2007).

**Chez l'animal.** Des résultats similaires chez la souris ont été retrouvés puisque les HIIT induisent une augmentation de l'activité de la CS (Hoshino et al., 2010). De même chez le rat, où il est montré une augmentation protéique de PGC-1 $\alpha$  et de COX4 ainsi que de l'activité de la CS dans les fibres oxydatives et glycolytiques des muscles *gastrocnemius* et *tibialis anterior* (Hoshino et al., 2013). Après 3 semaines d'HIIT, une diminution du lactate sanguin est observée comme chez l'Homme pour un même exercice (Hoshino et al., 2010). De même, ces exercices permettent d'augmenter le contenu protéique impliqué dans le transport et/ou l'oxydation des lipides ainsi que des enzymes oxydatives (Hoshino et al., 2013). Cela tend ainsi à favoriser le métabolisme lipidique en diminuant la contribution du métabolisme glucidique pour un effort donné. De plus, il est montré chez la souris entraînée génétiquement modifiée (accroissement du contenu lipidique dans le foie et altération de la sensibilité des récepteurs à l'insuline), une amélioration de la sensibilité des récepteurs à l'insuline sans qu'il n'y ait de modification de l'homéostasie du glucose (Marcinko et al., 2015). Ce dernier résultat amène à une controverse sur l'effet des HIIT sur le métabolisme glucidique. Pourtant, il a été montré une expression supérieure du nombre de GLUT4 ainsi

que des transporteurs de lactate musculaire *monocarboxylate transporter 1* (MCT 1) et 4 (MCT 4)<sup>1</sup> (Hoshino et al., 2010, 2013).



**Figure 1.7 :** Expression protéique de CS, COX et de deux sous-unités (COX 2 et COX 4) ainsi que de l'activité des COX et de la CS dans le muscle vastus lateralis humain suite à 2 semaines d'entraînement HIIT (Little et al., 2010). \* : Différence significative des ARNm BDNF dans l'hippocampe des souris entraînées par rapport au groupe témoin post-entraînement.

<sup>1</sup> Les MCT 1 sont fortement exprimés dans les fibres musculaires oxydatives. Ils permettent l'entrée de lactate dans la cellule musculaire. A l'inverse, les MCT 4 sont fortement exprimés dans les fibres rapides des muscles. Ils permettent d'évacuer le lactate de la cellule musculaire vers la circulation sanguine (Hoshino et al., 2010).

### 2.2.3 Effets des HIIT sur la plasticité cérébrale

A notre connaissance, une seule étude s'est concentrée sur l'effet des HIIT comparé à des rats témoins sur les adaptations cérébrales. Ces travaux prouvent que 6 semaines d'HIIT réduisent les dommages oxydatifs liés à la peroxydation lipidique dans l'hippocampe grâce à l'augmentation de la concentration d'antioxydants tel que le *thiobarbituric acid reactive substances*, le *superoxide dismutase*, l'activité de la catalase ainsi que les antioxydant non-enzymatiques (Freitas et al., 2018). Dans ces mêmes travaux, une baisse de la quantité de cytokines et une augmentation de la concentration de BDNF est observée dans l'hippocampe (Encadré 1.4). Il n'a pas été pris en compte dans ce paragraphe les études comme celles de Lezi et collaborateurs qui évaluent la neuroplasticité après un entraînement considéré comme de hautes intensités mais dont l'exercice utilisé n'est pas sous forme de HIIT (exercice incrémental) (E, Burns, & Swerdlow, 2014). En effet, ce type d'études n'utilise pas des exercices réalisés chez l'Homme. Les répercussions neurophysiologiques, bien que pertinentes en soi, montrent donc moins d'intérêts pour une éventuelle application directe chez l'Homme. Par ailleurs, nous verrons que la comparaison des MOD et des HIIT apporte davantage d'informations (et de controverses) sur leurs effets concernant la plasticité cérébrale.

Il en ressort que les HIIT permettent d'améliorer les paramètres physiologiques d'endurance tels que le  $VO_{2pic}$  et les SV. Ces résultats pourraient être expliqués d'une part par les modifications métaboliques engendrées telle qu'une épargne des réserves glucidiques liée à l'augmentation de l'oxydation lipidique et de la sensibilité à l'insuline. D'autre part, cette performance pourrait être liée à l'augmentation de la capacité oxydative musculaire et des paramètres cardiaques tels que l'optimisation de la cette fonction (augmentation du volume

d'éjection systolique, le VES) et l'augmentation de la taille du ventricule gauche. De plus, cet exercice permettrait également d'engendrer une plasticité cérébrale via l'augmentation de neurotrophines tel que le BDNF mais qui reste sous-étudiée.

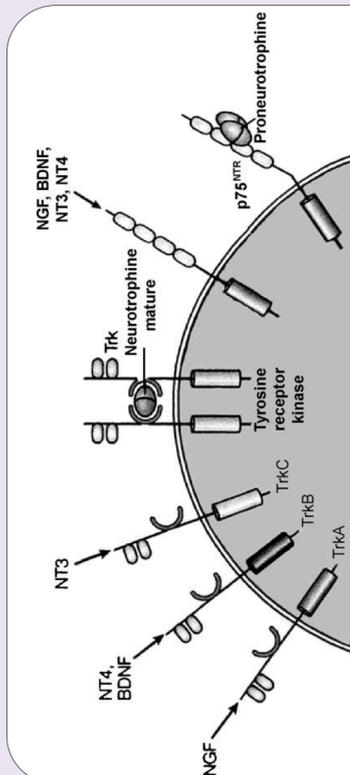
Rappelons que les modifications détaillées jusqu'ici dans les études ne sont pas issues de comparaison directes entre les deux modalités d'exercice MOD et HIIT. Pour autant, ces travaux nous permettent de constater que ces deux modalités d'entraînement peuvent engendrer des adaptations physiologiques similaires, malgré des intensités et des durées d'exercices différentes (*Dunham & Harms, 2012 ; Little et al., 2010*). Il faudrait maintenant comparer ces deux modalités d'exercice au sein d'un même protocole pour identifier leurs répercussions physiologiques spécifiques afin de mieux les utiliser/combiner dans un programme d'entraînement (*Hoshino, Kitaoka, & Hatta, 2016 ; Teixeira-Coelho et al., 2017*).

## Les neurotrophines : Zoom sur le BDNF

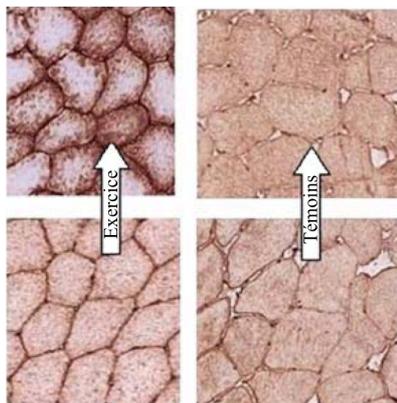
Les neurotrophines représentent une famille de facteurs neurotrophiques dont le rôle sur la neurogenèse (prolifération, différenciation et maturation) et la synaptogenèse est essentiel. Quatre neurotrophines sont identifiées dans le cerveau humain : *Nerve growth factor* (NGF), *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), *Neurotrophin 3* (NT3) et *Neurotrophin 4* (NT4). La fonction de ces 4 neurotrophines est déterminée par leur affinité avec leurs récepteurs spécifiques : les *tyrosine receptor kinase* (Trk A ou Trk B ou Trk C) et/ou le *p75<sup>NTR</sup>* (*pan-neurotrophic receptor p75*) qui peut se lier avec les 4 neurotrophines (Klinitsova et al., 2004 ; Lorigis et al., 2009). A savoir que les neurotrophines et leurs récepteurs sont davantage sécrétés par les cellules cibles tel que les neurones, la microglie et les astrocytes (Berretta, Tzeng, & Clarkson, 2014 ; Lu, Pang, & Woo, 2005). Les différentes affinités vont stimuler les cascades de réactions enzymatiques, par l'intermédiaire d'un second messager chimique, qui vont agir sur l'expression des gènes en question dans le noyau. Pour le BDNF, l'association de la forme mature (mBDNF) ou BDNF) ou de la forme immature (proBDNF) avec les différents récepteurs va profondément influencer son rôle trophique. Soit il va favoriser la mort neuronale (classiquement proBDNF associé à p75<sup>NTR</sup>) soit la survie neuronale (classiquement BDNF associé à TrkB) (Ding, Ying, & Gómez-Pinilla, 2011 ; Lorigis et al., 2009 ; Lu, Pang, & Woo, 2005).

La principale neurotrophine exprimée dans le cerveau est le BDNF. Ce dernier est très présent au niveau hippocampique. Le BDNF joue un rôle majeur dans l'activation des mécanismes responsables de la différenciation des neurones, la survie neuronale en bloquant les voies pro-apoptotiques (inhibition de l'expression des gènes responsables de l'apoptose des neurones), la repousse des neurites, l'activité synaptique et la synaptogenèse (Maisonpierre et al., 1990 ; Marosi & Mattson, 2014). Ainsi par ses actions, le BDNF est donc fortement impliqué dans la formation des circuits neuronaux dans le système nerveux central. Par exemple, chez des souris dépourvues de BDNF, la prolifération neuronale dans le gyrus denté (GD) est très inférieure aux souris *wild-type* (Lee, Duan, & Mattson, 2002). De même, l'absence de TrkB chez la souris entraîne une réduction de la différenciation et de la prolifération des cellules souches hippocampiques (Barkowska et al., 2007). Cela suggère donc que le BDNF et le TrkB sont interdépendants fonctionnellement (Liu & Nusslock, 2018). Le BDNF favorise ainsi le phénomène de potentialisation à long terme (renseignant sur la plasticité synaptique et associé à la mémorisation et l'apprentissage (Belvirani & Okudan, 2018 ; Constans et al., 2016 ; Gomez-Pinilla, Vaynman, & Ying, 2008 ; Neepfer et al., 1996 ; Vaynman, Ying, & Gomez-Pinilla, 2003). Il est de ce fait considéré comme un marqueur de l'altération de la mémoire et des fonctions cognitives générales chez la personne âgée (Pedersen et al., 2009). Cette neurotrophine participe également à l'équilibre énergétique cellulaire en augmentant le transport du glucose par l'activation du glucose-3, en favorisant la production d'antioxydants et en augmentant l'entrée de Ca<sup>2+</sup> dans la cellule ce qui va activer le facteur de transcription CREB pouvant favoriser la synthèse de PGC-1 $\alpha$  (Huang et al., 2014).

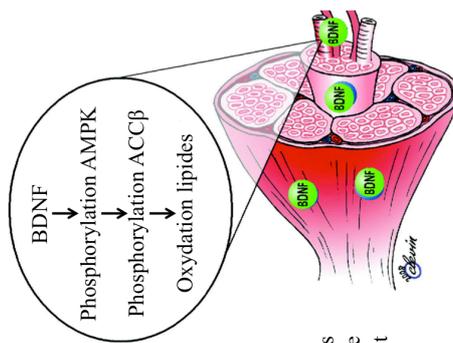
Ces neurotrophines sont également créées et sécrétées par le muscle squelettique suite à un exercice physique. Le BDNF contribue à la régulation de la survie motoneuronale et augmente la sécrétion de neurotransmetteurs presynaptiques contribuant ainsi au maintien de l'activité synaptique (Colombo et al., 2013). Cette neurotrophine est également impliquée dans la vascularisation musculaire par le recrutement de cellule endothéliale locale (Cuppini et al., 2007). Le TrkB étant impliqué dans la voie d'activation de l'insuline donne au BDNF un rôle de contrôle de la sensibilité à l'insuline. De plus, son action sur la phosphorylation de l'AMPK lui permet également d'augmenter l'oxydation lipidique par phosphorylation de l'*acetyl coenzyme A carboxylase- $\beta$*  (ACCB) (Matthews et al., 2009 ; Pedersen et al., 2009). En revanche, cette neurotrophine produite dans le muscle agirait localement et ne serait pas véhiculée dans la circulation sanguine (Pedersen et al., 2009). Dans la littérature actuelle, il reste encore à déterminer les effets que peuvent avoir l'intensité et la durée d'exercice sur la sécrétion de BDNF (Liu & Nusslock, 2018).



Lorigis et al., 2009



Augmentation de l'expression protéique de BDNF dans le *vastus lateralis* après 120 min d'exercice à 60 % de VO<sub>2max</sub> (Matthews et al., 2009).



L'augmentation de BDNF dans les fibres musculaires entraîne la phosphorylation de l'AMPK et de l'ACCB augmentant l'oxydation lipidique (Matthews et al., 2009).

Encadré 1.4 : Les neurotrophines dans le muscle et le cerveau.

Exercice HIIT						
Homme						
Références	Ergomètre	Volume	Fréquence	Nb séries	Séries : Durée et intensité	Récupération : Durée et intensité
Breil et al., 2010	Ergocycle	11 jours	12 séances	4	4 min à 90 - 95 % $F_{C_{max}}$	3 min de récupération active
Farsani & Rezaei-Manesh, 2011	Course à pied	6 semaines	4 séances / semaine	5	3 x 1000 m en 3 min 30 s	1 min 45 s de repos
Faude et al., 2014	Course à pied	4 semaines	2 séances / semaine	2	12 - 15 répétitions de 15 sec à 140 % $V_{SL}$	15 sec de repos
Helgerud et al., 2001	Course à pied	8 semaine	2 séances / semaine	4	4 min à 90 - 95 % $F_{C_{max}}$	3 min à 50 - 60 % $F_{C_{max}}$
Impellizzeri et al., 2006	Course à pied	8 semaines	4 séances / semaine	4	4 min à 90 - 95 % $F_{C_{max}}$	3 min à 60 - 70 % $F_{C_{max}}$
Little et al., 2010	Ergocycle	2 semaines	3 séances / semaine	8 - 12	60 sec à 100 % $F_{max}$ à $VO_{2pic}$	75 sec à 30 W
Perry et al., 2008	Ergocycle	6 semaines	3 séances / semaine	10	4 min à 90 % $VO_{2pic}$	2 min de repos
Russell et al., 2003	Course à pied	6 semaines	3 séances / semaine	5 - 6	1 - 3 min à 70 - 80 % $VO_{2max}$	1 min à 50 % $VO_{2max}$
Stordahl et al., 2004	Course à pied	8 semaines	3 séances / semaine	25 min	2 - 5 min à 90 - 95 % $F_{C_{max}}$	2 - 3 min à 50 - 60 % $F_{C_{max}}$
Talanian et al., 2007	Ergocycle	2 semaines	7 séances / 2 semaines	5	4 min à 90 % $VO_{2pic}$	2 min de repos
<b>Rat</b>						
Freitas et al., 2018	Tapis roulant	6 semaines	6 séances / semaine	10 - 15	1 min à 85 - 100 % $VO_{2max}$	2 min à 60 % $VO_{2max}$
Hoshino et al., 2013	Tapis roulant	4 semaines	5 séances / semaine	10	1 min à 30 - 55 m/min	2 min de repos
<b>Souris</b>						
Hoshino et al., 2010	Tapis roulant	3 semaines	3 séances / semaine	4	1 min à 45 - 53 m/min	19 min de repos
Marcinko et al., 2015	Tapis roulant	6 semaines	3 séances / semaine	15	2 min à 100 % $V_{max}$	2 min de repos

**Tableau 1.3 : Références des effets des HIIT chez les individus sains.**  $F_C$  : Fréquence cardiaque maximale ( $F_{C_{max}}$ ) ; Rpm : Répétitions par minute ;  $VO_2$  : Capacité de consommation d'oxygène maximale ( $VO_{2max}$ ) et pic ( $VO_{2pic}$ ) ;  $V_{SL}$  : Vitesse au SL ; W : Charge de travail pic ( $W_{pic}$ ) et obtenue au SL ( $W_{SL}$ ).

## 2.3 MOD vs. HIIT

Actuellement, l'ensemble des études comparant directement les MOD et les HIIT sur une période d'entraînement donnée n'arrive pas aux mêmes conclusions quant à la similarité et/ou la supériorité de l'une ou l'autre des modalités d'entraînement sur l'amélioration de la performance d'endurance et sur la plasticité musculaire et cérébrale qui nous intéressent particulièrement dans ce travail de thèse (**Tableau 1.6 ; Encadré 1.5**). Ces divergences peuvent s'expliquer en partie par le manque de standardisation<sup>1</sup> entre les deux entraînements, les différentes méthodologies utilisées et les mesures moléculaires réalisées.

### 2.3.1 Comparaison sur les paramètres physiologiques de la performance d'endurance

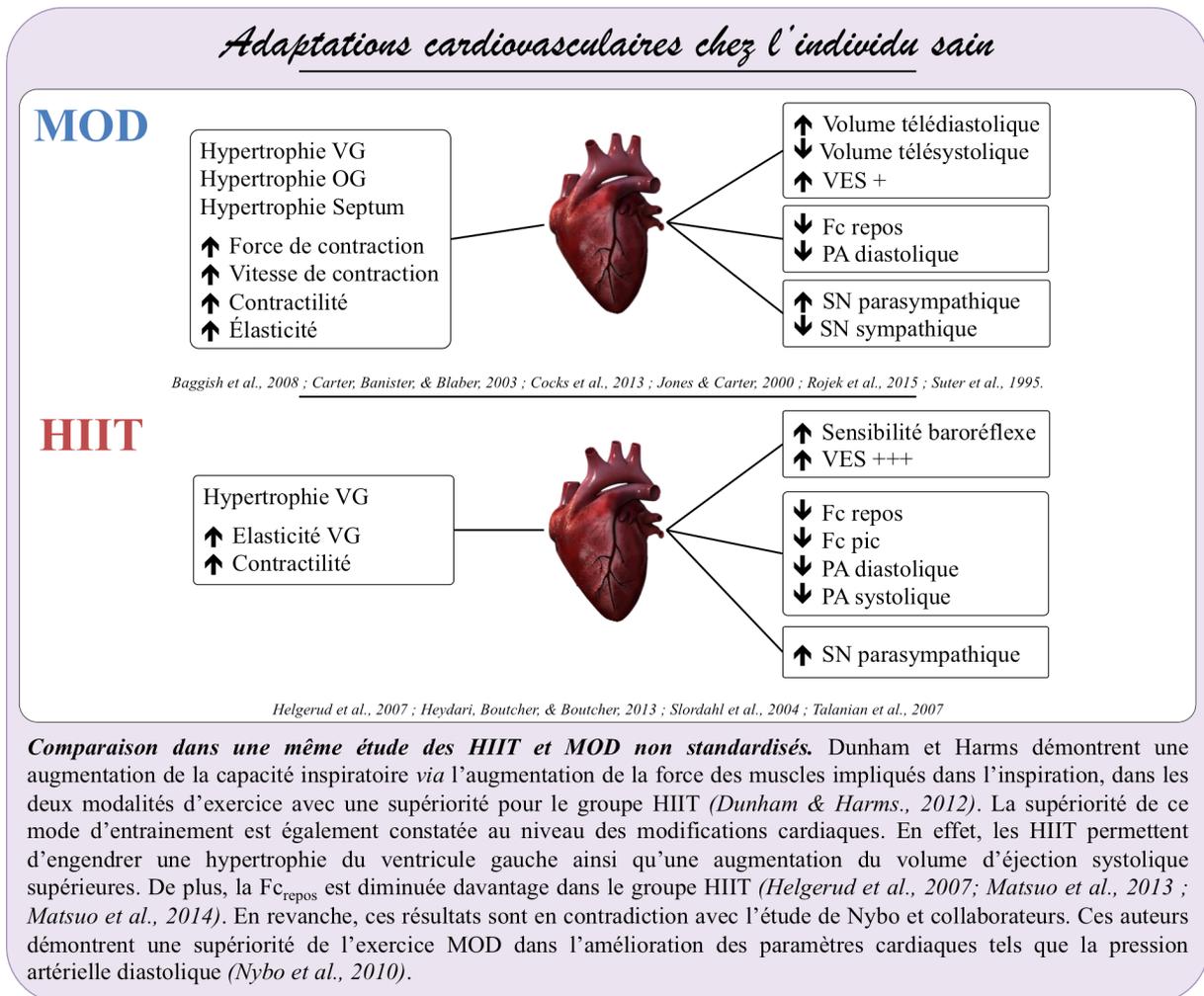
Plusieurs travaux montrent une amélioration similaire de différents paramètres de la performance ( $VO_{2max}$ ,  $P_{max}$ , vitesse maximale aérobie (VMA), économie de course et  $V_{SL}$ ) lorsque les charges de travail sont standardisées entre les exercices mais également au niveau de l'augmentation du volume sanguin total ainsi que de la fonction cardiaque entre les groupes HIIT et MOD après 2 semaines d'entraînement minimum (*Daussin et al., 2008 ; Eddy, Sparks, & Adelizi, 1977 ; Helgerud et al., 2007 ; Poole & Gaesser, 1985 ; Tuimil et al., 2011 ; Warburton et al., 2004*). En revanche, cette similarité dans les effets des deux entraînements standardisés n'est pas retrouvée chez Helgerud et collaborateurs qui montrent un  $VO_{2max}$  supérieur sur deux formes de HIIT par rapport aux exercices MOD associé à une augmentation du VES également supérieur après HIIT (*Helgerud et al., 2007*). Pourtant ces

---

<sup>1</sup> Dans la comparaison entre deux modalités d'entraînement, la standardisation est déterminante. En effet, pour pouvoir comparer les effets de deux modalités, il paraît essentiel que la charge de travail (donc la dépense énergétique) soit identique. La standardisation sur la durée d'exercice ne suffit pas puisque si elle est réalisée à 40 % ou 95 % de  $VO_{2max}$ , elle n'engendrera pas la même dépense énergétique.

mêmes auteurs relèvent une augmentation de la  $V_{SL}$  sans différence entre les groupes contrairement à Poole et Gaesser qui montrent une amélioration similaire de  $VO_{2max}$  mais une supériorité des HIIT dans l'augmentation du pourcentage de  $VO_{2max}$  obtenu lors du SL et du SV1 (Poole & Gaesser, 1985). A l'inverse, dans l'étude d'Henriksson et Reitman, l'entraînement MOD améliore le  $VO_{2max}$  pour l'ensemble du groupe alors que seulement 50 % des individus réalisant les HIIT présentent une amélioration (Henriksson & Reitman, 1976).

En revanche, lorsque les exercices ne sont pas standardisés entre eux, une amélioration similaire du  $VO_{2max}$  et de la  $V_{SL}$  est observée entre les groupes MOD et HIIT après 4 semaines d'entraînement (Dunham & Harms, 2012 ; Esfarjani & Laursen, 2007). A l'inverse, deux autres études indiquent que l'exercice HIIT permet d'augmenter le  $VO_{2max}$ , le temps limite à  $VO_{2max}$  et la performance sur 1000 et 3000 m alors que ce n'est pas le cas suite aux MOD (Esfarjani & Laursen, 2007 ; Sperlich et al., 2011). De même, une augmentation supérieure de  $VO_{2max}$  peut être observée dans le groupe HIIT bien que les 2 stratégies d'entraînement soient efficaces (Matsuo et al., 2013 ; Nybo et al., 2010). Cette supériorité est également retrouvée lorsque le nombre de sessions hebdomadaires est diminué (Matsuo et al., 2014). Pourtant, Faude et collaborateurs montrent une augmentation de la  $V_{SL}$  dans les deux entraînements avec une supériorité de l'exercice MOD. Il est intéressant de noter que ces derniers à l'inverse des études précédentes se basent sur des intensités fixés par rapport au SL (Faude et al., 2013).



**Encadré 1.5 : Adaptations cardiovasculaires chez l'individu sain.** Fc : fréquence cardiaque ; OG : oreillette gauche ; PA : pression artérielle ; SN : système nerveux ; VG : ventricule gauche ; VES : volume d'éjection systolique.

### 2.3.2 Comparaison sur les adaptations métaboliques et musculaires

**Chez l'Homme.** Le type d'entraînement le plus efficace (*i.e.* fractionné ou continu) pour augmenter la biogénèse mitochondriale et donc la capacité d'endurance reste fortement débattu (Wang et al., 2009). Une activité similaire de la SDH dans le muscle *vastus lateralis* entre les deux modalités d'entraînement standardisées est retrouvée mais elle est supérieure dans les FII pour les HIIT et dans les FI pour les MOD (Henriksson & Reitman, 1976). Ainsi, les HIIT sont les seuls à augmenter significativement la capacité oxydative des fibres rapides ou glycolytiques (Henriksson & Reitman, 1976). Un exercice d'intensité élevée induit un

recrutement significatif des FII et donc une activation des voies moléculaires liées à la capacité oxydative dans ces fibres (Taylor et al., 2005). Cela contribue également à diminuer la fatigue liée à l'exercice (MacInnis et al., 2017). De même, la capacité oxydative musculaire est plus importante après 2 et 8 semaines d'HIIT par rapport aux MOD (Daussin et al., 2008 ; MacInnis et al., 2017). Ce résultat vient contredire ceux de Granata et collaborateurs qui montrent que l'exercice HIIT et MOD ne modifient pas l'activité de la CS et l'expression protéique de PGC-1 $\alpha$  (Granata et al., 2016). Par ailleurs, il a été souligné que les MOD peuvent induire une augmentation supérieure de l'activité de la CS par rapport aux HIIT (Gorostiaga et al., 1991) ce qui contredit les études citées précédemment.

En revanche, lorsque les exercices ne sont pas standardisés entre eux, deux études démontrent, après 2 et 6 semaines d'entraînement, une augmentation similaire de la capacité oxydative musculaire entre un exercice de type SIT et de type MOD (Burgomaster et al., 2008 ; Gibala et al., 2006). Ce résultat s'oppose à l'étude de Nybo et collaborateurs qui montrent dans le muscle *vastus lateralis*, une activité de la  $\beta$ -HAD et de la CS inchangée après 12 semaines d'entraînement soit d'HIIT soit de MOD (Nybo et al., 2010). En revanche, cette étude met en avant une supériorité des MOD d'un part dans l'augmentation de la capillarisation au niveau musculaire et d'autre part dans les paramètres métaboliques comme l'utilisation des lipides au cours de l'exercice et la diminution du poids corporel (Nybo et al., 2010). L'absence de modification de la capacité oxydative dans l'étude de Nybo et collaborateurs s'opposant à Gibala et collaborateurs et Burgomaster et collaborateurs peut s'expliquer par le fait que ces derniers utilisent l'exercice fractionné de type SIT donc d'intensité maximale (Burgomaster et al., 2008 ; Gibala et al., 2006 ; Nybo et al., 2010).

**Chez l'animal.** Deux autres études comparent ces deux modalités d'exercice chez le rat sain (*Bexfield et al., 2009 ; Chilibeck et al., 1998*). Il faut préciser tout d'abord que la charge de travail entre les groupes n'est pas similaire et que les intensités de course sont fixées sur des estimations de  $VO_{2max}$ . Les HIIT entraînent une augmentation de l'activité de la chaîne respiratoire des mitochondries supérieure aux exercices MOD (*Bexfield et al., 2009 ; Chilibeck et al., 1998*). Ainsi, il est suggéré par les auteurs que l'oxydation lipidique est également augmentée dans le groupe réalisant des exercices fractionnés (*Chilibeck et al., 1998*).

L'ensemble de ces études indique que les répercussions des différents exercices d'endurance sur la plasticité musculaire reste controversées. Il semble important de clarifier les effets propres à chaque méthode car les phénomènes musculaires induits par un exercice ont des répercussions sur l'activité des autres organes, y compris l'encéphale, au travers des myokines synthétisées et de l'activité métabolique des muscles actifs (*Hawley et al., 2014*).

### 2.3.3 Comparaison sur les adaptations cérébrales

**Chez l'Homme.** Une étude de 16 semaines d'entraînement augmente l'oxygénation cérébrale obtenue au cours d'une activation corticale similairement entre les deux modalités d'exercice (*Coetsee & Terblanche, 2017*). Suite à une séance de SIT, l'augmentation d'oxyhémoglobine ( $HbO_2$ ) au niveau du cortex préfrontal est supérieure par rapport à une séance de MOD (*Monroe et al., 2016*). Néanmoins, le rôle des différents paramètres d'exercice sur les débits sanguins et la fonction endothéliale au niveau cérébral reste inconnu à ce jour ce qui freine encore les institutions médicales à utiliser différents types d'exercices comme les HIIT (*Lucas et al., 2015*) (**Figure 1.8**).

## Les points négatifs et positifs des HIIT pour le cerveau

### Avantages / Bénéfices (potentiels)

#### AIGUE

- Un meilleur stimulus pour la croissance neuronale et les adaptations cérébrovasculaires ?
- Temps d'effort diminué
- Ressenti comme plus agréable comparé à l'exercice continu
- Meilleure modification cardio-pulmonaire avec des HIIT courts

#### CHRONIQUE

- Facteurs de risques périphérique/ systémique pour le cerveau diminués au moins autant que les MOD (pression sanguine et régulation du glucose,  $VO_{2max}$ )
- Effet des HIIT sur la structure et la fonction cérébrale pas encore contrôlé



### Risques / Désavantages

#### AIGUE

- Augmente potentiellement massivement et rapidement la pression sanguine
- Augmente le risque d'évènements cardio/cérébrovasculaires délétères
- Flux sanguin cérébral variable selon les zones cérébrales les rendant plus vulnérables
- Lésion de la BHE entraînant un œdème cérébral
- Inconfortable/peu attrayants (pour certains)

#### CHRONIQUE

- Moins d'ARNm BDNF et de neurogenèse (que l'exercice MOD) ?

### La question importante à se poser :

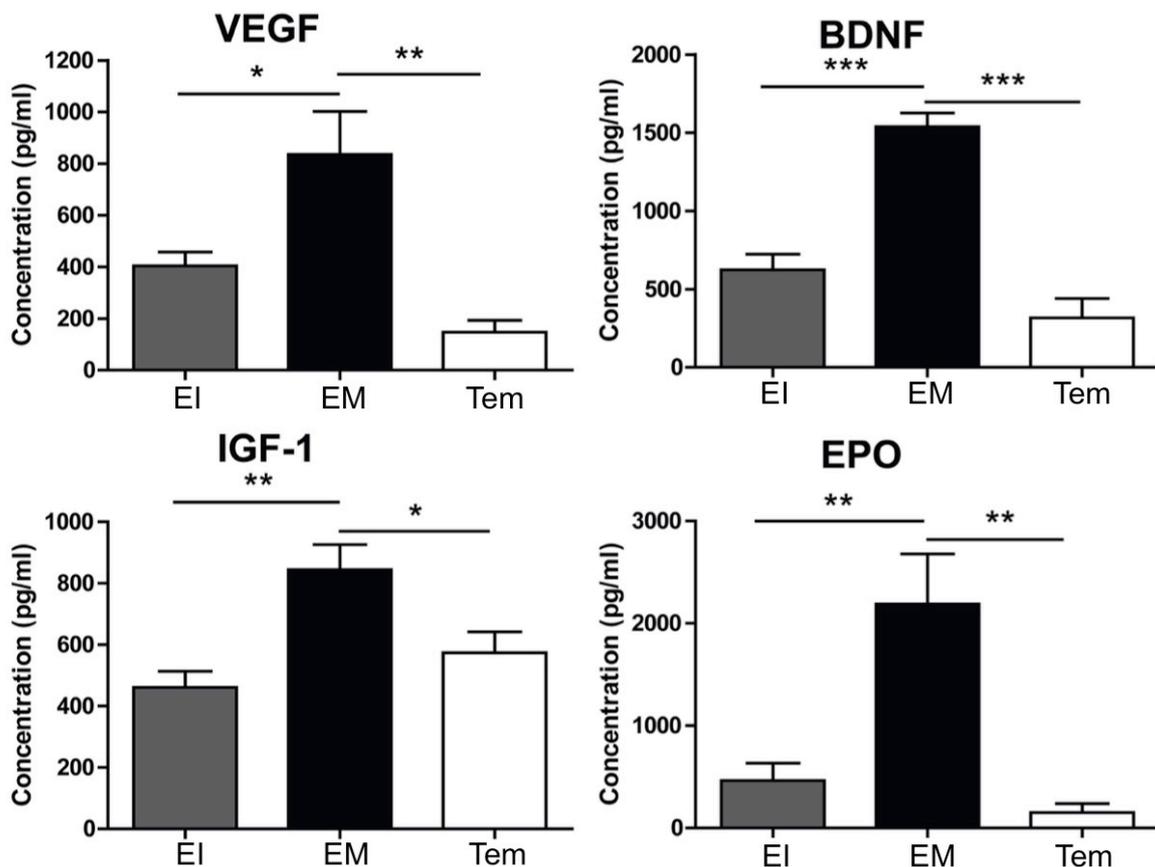
Quel est l'effet aigüe des HIIT sur la vascularisation cérébrale en terme de risque et de capacité à stimuler une meilleure adaptation ?

Comment comparer les HIIT et MOD en chronique ?

**Figure 1.8 :** Les avantages et les inconvénients des HIIT pour le cerveau. Adaptée de Lucas et al., 2015. BDNF : brain-derived neurotrophic factor ; BHE : barrière hémato-encéphalique ;  $VO_{2max}$  : capacité maximale de consommation d'oxygène.

**Chez l'animal.** De manière similaire, très peu d'études sur le modèle animal évaluent directement l'effet de l'intensité d'exercice sur la plasticité cérébrale et les résultats restent très controversés. D'un côté, Nokia et collaborateurs montrent qu'un exercice volontaire continu (sur roue) est plus favorable qu'un exercice HIIT forcé (sur tapis roulant) pour augmenter la vitesse de course et la neurogenèse dans l'hippocampe (Nokia et al., 2016). Il est intéressant de noter dans cette étude que les animaux qui réalisent l'exercice sur roue progressent davantage (augmentation de  $V_{max}$ ) par rapport à ceux réalisant les HIIT et montrent en parallèle une augmentation supérieure du nombre de nouveaux neurones immatures. De même, So et collaborateurs montrent qu'un exercice modéré de 35 min à 15 m/min est plus efficace pour stimuler la prolifération cellulaire à partir d'une augmentation

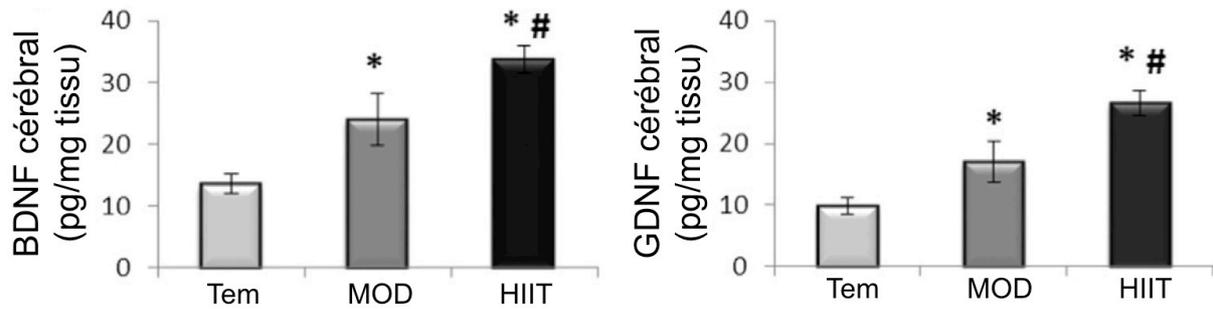
supérieure des cellules marquées au Ki67 qu'un exercice considéré comme intense (effort incrémental jusqu'à 30 m/min). L'exercice modéré est ici le seul à stimuler la synthèse de facteurs neurotrophiques dans l'hippocampe (IGF-1, BDNF et VEGF) et l'activité aérobie du gyrus denté de l'hippocampe (par la mesure de la prohibitine : protéine mitochondriale) (**Figure 1.9**). L'exercice intense n'a pas d'effet significatif sur ces paramètres ce qui est couplé à une moindre amélioration des fonctions cognitives (mémoire spatiale). En revanche, les 2 types d'exercice agissent de manière similaire sur la migration des nouveaux neurones ce qui est révélateur de la capacité à induire une neurogenèse pour ces 2 stratégies (*So et al., 2017*). Néanmoins, il semble légitime de se poser la question de la pertinence des exercices choisis par So et collaborateurs. En effet, l'exercice intense est réalisé sous forme d'exercice incrémental ce qui n'est jamais observé chez l'Homme. Le transfert de ces données vers le clinique est donc plus délicat que les HIIT qui sont fréquemment utilisés dans différentes populations. De plus, comment justifier que cet exercice puisse être considéré comme intense ? Les auteurs n'utilisent pas de repères physiologiques car l'intensité est déterminée de manière empirique. Il est également surprenant que l'exercice d'endurance intense n'ait pas d'effet sur la capacité d'endurance alors qu'il est largement reconnu que les exercices se rapprochant de  $VO_{2max}$  induisent des améliorations de la capacité aérobie maximale qui sont régulièrement supérieures à ce qui est observé après des MOD sur une même période d'entraînement. Dans une autre étude, l'exercice modéré sur tapis roulant est réalisé à 8 m/min (*Uysal et al., 2005*), ce qui, par comparaison, ne représente même pas l'intensité d'échauffement des rats ayant subi une ischémie cérébrale dans notre précédente étude (*Pin-Barre et al., 2017*).



**Figure 1.9 :** Expression protéique de BDNF, VEGF, IGF-1 et d'érythropoïétine (EPO) cérébral, chez la souris, suite à 6 semaines d'entraînement modéré ou intense (So et al., 2017). L'exercice modéré (EM) induit une augmentation supérieure des concentrations de BDNF, VEGF, IGF-1 et d'EPO comparées à l'exercice intense (EI).

A l'inverse, 6 semaines de HIIT entraînent une augmentation supérieure du BDNF et du glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) par rapport à l'entraînement MOD (Afzalpour et al., 2015) (Figure 1.10). De même, E et collaborateurs montrent chez la souris qu'un entraînement intense de 8 semaines augmente l'expression de PGC-1 $\alpha$  (donc de la capacité aérobie) et diminue celle d'eotaxin (CCL11) (inhibiteur de neurogenèse) qui est corrélée à l'augmentation du *Neuronal migration protein doublecortin* (DCX) (marqueur de neurones immatures). Les auteurs suggèrent donc que l'entraînement intense est plus favorable pour induire une neuroplasticité bénéfique (E et al., 2014). Cependant, l'exercice intense est ici très différent de l'étude d'Afzalpour et collaborateurs car l'intensité augmente progressivement chaque semaine (> au SL ; de 18 m/min, à 26 m/min) sur tapis roulant sans qu'il y ait d'alternance entre les hautes et les basses intensités. L'exercice intense est donc

continu et intense (30 min environ). Il est probable que les intensités ne soient pas assez élevées pour être considérées comme intenses, même si elles semblent situées entre le SL et la  $V_{\max}$  atteinte. L'intensité pour les MOD est de 15 m/min pour toutes les souris et la durée des séances est standardisée par rapport au groupe réalisant l'exercice intense.



**Figure 1.10 :** Expression protéique de BDNF et GDNF cérébral, chez le rat, suite à 6 semaines d'entraînement modéré ou intense (Afzalpour et al., 2015). Ces données montrent que les HIIT sont plus efficaces que les MOD pour accroître le BDNF et le *glial cell-derived neurotrophic factor* (GDNF) cérébral suite à 6 semaines d'entraînement.

Ainsi, ces fortes contradictions peuvent s'expliquer non seulement par le manque de standardisation des charges de travail entre les deux groupes entraînés comparés mais également par la diversité des protocoles d'entraînement utilisés (de Araujo et al., 2015). Il est également visible que la notion d'intensité de l'effort n'est pas la même entre ces études ce qui rend aussi le transfert de ces protocoles vers le clinique plus délicat. De plus, Afzalpour et collaborateurs, ainsi que E et collaborateurs, sont les seuls à augmenter la charge de travail tout au long du protocole comme cela est recommandé chez l'Homme (Afzalpour et al., 2015 ; E et al., 2014). Comme énoncé plus haut, il paraît important d'utiliser des repères d'intensité chez l'animal similaires à celles des humains afin de faciliter le transfert des données vers l'Homme.

Par ailleurs, aucune étude ne met en avant les causes de la libération du BDNF lors des différents exercices ce qui pourrait éclaircir les effets de ces méthodes sur les mécanismes de

neuroplasticité. A ce jour, quelques études ont mis en évidence le rôle de 2 myokines<sup>1</sup> susceptibles de stimuler la synthèse de BDNF au cours de l'exercice. En effet, il est suggéré que l'augmentation du BDNF cérébral suite à l'exercice d'endurance pourrait provenir d'une augmentation de l'expression de *fribronectin type III domain-containing 5* (FNDC5) (le BDNF exercerait même une rétroaction sur le FNDC5), elle-même dépendante de l'expression de PGC-1 $\alpha$  et du facteur de transcription *estrogen-related receptor alpha* (ERR- $\alpha$ ) (Azimi et al., 2018 ; Boström et al., 2012 ; Wrann et al., 2013). Seulement une étude chez l'Homme compare l'influence de l'exercice HIIT et MOD (en exercice aigüe) sur la concentration d'irisine<sup>2</sup> plasmatique et montre une augmentation de la concentration d'irisine plasmatique dans les deux exercices avec une supériorité de l'exercice continu (Winn et al., 2017). D'autre part, Moon et collaborateurs ont mis en évidence le rôle de la *cathepsin B* (CTSB) qui, une fois libérée par le muscle, peut traverser la barrière hémato-encéphalique pour favoriser la libération du BDNF, et ainsi, optimiser les fonctions cognitives (Moon et al., 2016). Dans cette étude, les auteurs apportent des informations similaires chez la souris, le singe et l'Homme.

Il en ressort que les répercussions des différents exercices d'endurance sur les mécanismes de neuroplasticité au niveau de l'hippocampe impliqués dans les fonctions cognitives méritent d'être approfondies pour mieux situer la place de chacune de ces stratégies d'entraînement chez le sujet sain (Constans et al., 2016).

---

<sup>1</sup> Une myokine peut être définie comme une petite protéine ou molécule sécrétée par le muscle avec une action pouvant être autocrine, paracrine ou endocrine. Ce facteur peut être induit par les contractions musculaires et pourrait agir entre autre sur la réponse immunitaire pour réduire les marqueurs de l'inflammation et induire des changements phénotypiques et métaboliques (Eaton et al., 2018 ; Pedersen & Febbraio, 2012). Le muscle squelettique est considéré comme un organe endocrine de par sa libération de myokine capable de moduler le métabolisme des tissus et organes (Pedersen, 2011).

<sup>2</sup> Le FNDC5 est véhiculé dans le sang par sa forme clivée l'irisine (Boström et al., 2012). L'irisine a la capacité de passer la barrière hémato encéphalique (Correia, Ferreira, & Ruas, 2015 ; Wrann et al., 2013).

Exercice HIIT vs. Exercice MOD					
Homme					
Références	Ergomètre	Volume	Fréquence	Caractéristiques HIIT	
				Caractéristiques MOD	
Burgomaster et al., 2008	Ergocycle	6 semaines	* 3 séances / semaine pour SIT * 5 séances / semaine pour MOD	4 - 6 séries de 30 sec à P <sub>max</sub> et 4 min à 30 Watts	40 - 60 min à 65 % VO <sub>2pic</sub>
Cootsee & Terblanche, 2017	Tapis roulant	16 semaines	3 séances / semaine	4 séries de 4 min à 90 - 95 % Fc <sub>max</sub> et 3 min à 70 % Fc <sub>max</sub>	47 min à 70 - 75 % Fc <sub>max</sub>
Dausin et al., 2008	Ergocycle	8 semaines	3 séances / semaine	4 - 8 séries : 4 min à P <sub>SV1</sub> et 1 min à 90% P <sub>max</sub>	61 % P <sub>max</sub> ; durée = dépense énergétique égale aux HIIT
Dunham & Harms, 2012	Ergocycle	4 semaines	3 séances / semaine	5 séries de 1 min à 90 % VO <sub>2max</sub> et 3 min à 20 Watts	45 min à 60-70 % VO <sub>2max</sub>
Eddy, Sparks, & Adeliz, 1997	Ergocycle	7 semaines	4 séances / semaine	1 min à 100 % VO <sub>2max</sub> - 1 min ; 10000 - 28000 kpm / session	70 % VO <sub>2max</sub> ; 10000 - 28000 kpm / session
Esfarjani & Laursen, 2007	Tapis roulant	10 semaines	4 séances / semaine	* HIT 1 : 5 - 8 séries de 3 min à 16 km/h et 3 min à 8 km/h	60 min à 75 % VO <sub>2max</sub>
Faude et al., 2013	Course à pied	5,5 semaines	2 - 3 séances / semaine	* HIT 2 : 7 - 12 séries de 30 sec à 20 km/h et 4,5 min à 8 km/h	30 - 60 min à 80 - 95 % V <sub>SL</sub>
Gibala et al., 2006	Ergocycle	2 semaines	3 séances / semaine	2 séries : 12 - 15 répétitions de 15 - 30 sec 125 - 140 % V <sub>SL</sub> avec 15 - 30 sec de repos	90 - 120 min à 65 % VO <sub>2pic</sub>
Gorostiaga et al., 1991	Ergocycle	8 semaines	3 séances / semaine	4 - 6 séries de 30 sec à P <sub>max</sub> et 4 min repos ou à 30 Watts	10 - 20 min à 50 % VO <sub>2max</sub>
Granata et al., 2016	Ergocycle	4 semaines	3 séances / semaine	20 min composées de 30 sec à VO <sub>2max</sub> et 30 sec de repos	20 - 36 min à 65 % W <sub>pic</sub>
Helgerud et al., 2007	Tapis roulant	8 semaines	3 séances / semaine	4 - 7 séries de 4 min à 90 % W <sub>pic</sub>	* MOD 1 : 45 min à 70 % Fc <sub>max</sub> * MOD 2 : 24 - 25 min à 85 % Fc <sub>max</sub>
Henriksson & Reitman, 1976	Ergocycle	7 - 8 semaines	3 séances / semaine	* HIT 1 : 47 séries de 15 sec à 90 - 95 % Fc <sub>max</sub> et 15 sec à 70 % Fc <sub>max</sub> * HIT 2 : 4 séries de 4 min 90 - 95 % Fc <sub>max</sub> et 3 min 70 % Fc <sub>max</sub>	27 min à 79 % VO <sub>2max</sub>
MacInnis et al., 2017	Ergocycle	2 semaines	3 séances / semaine	5 séries de 4 min à 100 % VO <sub>2max</sub> et 2 min repos	30 min à 50 % W <sub>pic</sub>
Matsuo et al., 2013	Ergocycle	8 semaines	5 séances / semaine	4 séries de 5 min à 65 % W <sub>pic</sub> et 2,5 min à 20 % W <sub>pic</sub>	40 min à 60 - 65 % VO <sub>2max</sub>
Matsuo et al., 2014	Ergocycle	8 semaines	3 séances / semaine	4 séries de 3 min à 85 - 90 % VO <sub>2max</sub> avec 2 min de récupération à 50 % VO <sub>2max</sub>	40 min à 60 - 65 % VO <sub>2max</sub>
Nybo et al., 2010	Tapis roulant	12 semaines	3 séances / semaine	4 séries de 3 min à 80-85 % VO <sub>2max</sub> avec 2 min de récupération à 50 % VO <sub>2max</sub>	60 min à 65 % VO <sub>2max</sub>
Poole & Gaesser, 1985	Ergocycle	8 semaines	3 séances / semaine	5 séries de 2 min à 95 % Fc <sub>max</sub> avec 2 min de repos	* MOD 1 : 55 min à 50 % VO <sub>2max</sub> * MOD 2 : 35 min à 70 % VO <sub>2max</sub>
Sperlich et al., 2011	Course à pied	5 semaines	13 séances	10 séries de 2 min à 105 % VO <sub>2max</sub> avec 2 min de repos	45 - 60 min à 50 - 70 % Fc <sub>max</sub>
Tuimil et al., 2011	Tapis roulant	8 semaines	3 séances / semaine	4 - 12 séries soit de 30 sec - 4 min soit de 200 - 800 m à 90 - 95 % Fc <sub>max</sub> avec 30 sec à 3 min de récupération à 50 - 60 % Fc <sub>max</sub>	16 - 30 min à 65 - 75 % VMA
Warburton et al., 2004	Ergocycle	12 semaines	3 séances / semaine	4 - 7 séries de 2 - 4 min à 90 - 100 % VMA pour les séries et 40 - 50 % VMA pour la récupération	30 - 48 min à 64,3 ± 3,7 % VO <sub>2max</sub>
<b>Rat</b>					
Alfzalpour et al., 2015	Tapis roulant	6 semaines	6 séances / semaine	2 - 20 séries de 30 sec ou 3 min à 95 - 100 % VO <sub>2max</sub>	20 - 60 min à 80 % VO <sub>2max</sub>
Bexfield et al., 2009	Tapis roulant	12 jours	6 séances / semaine	8 séries de 4 min à 98 ± 4 % VO <sub>2max</sub> et 5 min à 62 ± 2 % VO <sub>2max</sub>	60 min à 78 ± 3 % VO <sub>2max</sub>
Chilibeck et al., 1998	Tapis roulant	12 semaines	6 séances / semaine	3 à 20 séries de 30 sec à 100 % VO <sub>2max</sub> et 60 sec à 68 % VO <sub>2max</sub>	20 - 60 min à 27 m/min
Nokia et al., 2016	* Tapis roulant * Roue	7 semaines	* 3 séances / semaine * Exercice volontaire	2 à 6 séries de 3 min à 95 % VO <sub>2max</sub> et 60 sec à 68 % VO <sub>2max</sub> 3 séances de 3 min à 85 - 90% V <sub>max</sub> et 2 min à 50% V <sub>max</sub>	Exercice volontaire

Tableau 1.6 : Références sur la comparaison entre HIIT vs. MOD chez les individus sains. Fc<sub>max</sub> : Fréquence cardiaque maximale ; Kpm : Kilopond meter (unité de mesure énergétique) ; P : Puissance maximale (P<sub>max</sub>) et au SV1 (P<sub>SV1</sub>) ; VMA : Vitesse maximale aérobie ; V<sub>max</sub> : Vitesse maximale ; VO<sub>2</sub> : Capacité de consommation d'oxygène maximale (VO<sub>2max</sub>), et pic (VO<sub>2pic</sub>) ; V<sub>SL</sub> : Vitesse au SL ; W<sub>pic</sub> : Charge de travail pic.

### 3. Etude N°1

#### **Comparaison d'un exercice HIIT et MOD chez des rats sains sur les paramètres de la performance, fonctionnels et cognitifs ainsi que sur la plasticité musculaire et cérébrale**

##### **3.1 Objectif de l'étude N°1**

Comme nous venons de le voir, les études comparant les deux grandes méthodes d'exercice aérobie (MOD et HIIT) révèlent d'une part des résultats divergents en terme de performance aérobie et de plasticité musculaire (*MacInnis & Gibala, 2017*). L'évolution spécifique à ces méthodes de la performance d'endurance reste en effet à préciser au cours d'un d'entraînement. Les voies moléculaires impliquées dans la synthèse de mitochondries sont également assez controversées. D'autre part, le peu d'études évaluant leurs répercussions à l'étage cérébral montrent des résultats fortement contradictoires (*Afzalpour et al., 2015 ; Nokia et al., 2016*). Ajoutons à cela qu'aucune comparaison entre ces types d'exercice standardisés n'a été faite sur les modifications musculaires et cérébrales au sein d'une même étude (et donc même protocole d'exercice), ce qui permettrait d'entrevoir un lien entre les répercussions musculaires et cérébrales spécifiques à ces méthodes chez la souris (*Moon et al., 2016 ; Wrann et al., 2013*). Leurs différents effets sur les capacités cognitives restent également inconnus comme nous l'avons mis en avant dans notre revue de question (*Constans et al., 2016*).

Ainsi, notre première étude cherche à répondre à ces controverses chez le rat jeune et sain en comparant un entraînement MOD avec un entraînement HIIT de 8 semaines avec une charge de travail similaire entre les animaux de ces deux groupes sur les performances physiques et cognitives ainsi que sur la plasticité musculaire et cérébrale. Les gains de

performance d'endurance via la  $V_{SL}$  et la  $V_{max}$ , les modifications des paramètres comportementaux par l'utilisation de test de force, sensorimoteurs et cognitifs sont réalisés. De plus, la plasticité musculaire et cérébrale est également prise en compte à l'aide de mesures protéiques réalisées par *Western blotting*.

Cette étude présenterait un double intérêt majeur :

- 1) **Intérêt sportif et performance.** Cette étude va montrer l'évolution de la performance au cours d'un bloc d'entraînement de 8 semaines axé soit sur un exercice d'intensité modéré soit sur des exercices fractionnés de haute intensité à charge de travail équivalente. Les effets bénéfiques au niveau moléculaire apporteront des preuves de la complémentarité de ces 2 méthodes dans un programme d'entraînement afin d'éviter la monotonie de l'entraînement et pourraient aider les professionnels du sport à utiliser ces méthodes de façon plus appropriée.
- 2) **Intérêt clinique et préventif.** La pratique physique est connue pour son rôle préventif des troubles cardiovasculaires, métaboliques et neurodégénératifs. Cependant, les preuves manquent encore à ce jour pour déterminer la contribution propre à chaque méthode d'entraînement. En effet, la question des exercices recommandés et dans quel ordre les réaliser au sein d'un programme de rééducation se pose pour de nombreuses pathologies comme nous le verrons pour les accidents vasculaires cérébraux dans le chapitre 2. Quelle est l'efficacité de chacun d'eux ?

### 3.2 Matériels et méthodes de l'étude N°1

#### 3.2.1 Animaux

L'étude a été menée sur 60 rats Sprague-Dawley mâles et femelles (200-220 g au départ; JANVIER<sup>®</sup>, France). Les anesthésies et les différentes procédures chirurgicales sont en accord avec les lois françaises portant sur les recommandations en termes de soins et de protection des animaux. Le protocole d'étude a été validé par le comité éthique de Marseille n°14. L'eau et la nourriture ont été distribuées de manière illimitée. L'animalerie est maintenue à 22°C avec un cycle jour/nuit de 12h. Chacune des cages contient un binôme d'animal. Tout au long de l'étude, les acquisitions et les analyses ont été réalisées en aveugle par les expérimentateurs.

Chaque rat a été attribué à un groupe de manière randomisé et le nombre de femelle dans chaque groupe est identique (n=2). Cette étude visant à explorer la cinétique de la plasticité musculaire et cérébrale, chaque groupe a été divisé en deux sous-groupes pour pouvoir réaliser des prélèvements d'échantillons de muscles et d'hippocampe soit à 4 soit à 8 semaines d'entraînement : 1) Groupe Témoin (n=9 pour le groupe 4 semaines et n=12 pour le groupe 8 semaines), 2) Groupe HIIT (n=8 pour le groupe 4 semaines et n=10 pour le groupe 8 semaines) et 3) Groupe MOD (n=8 pour le groupe 4 semaines et n=10 pour le groupe 8 semaines). De plus, 3 animaux Témoin ont été utilisés pour réaliser une expérimentation complémentaire (voir page 72).

### 3.2.2 Protocole expérimental

Les tests cognitifs et sensorimoteurs sont effectués au premier jour du protocole avant le test d'effort incrémental (PRE) et réalisés ensuite toutes les deux semaines, c'est-à-dire 15 jours (J15), 29 jours (J29), 43 jours (J43) et 57 jours (J57) après le début du protocole. Lors des jours de tests d'efforts incrémentaux, les animaux débutent par les tests cognitifs puis les tests sensorimoteurs pour éviter la fatigue induite par le test d'effort ou la séance d'entraînement qui est donc effectué en dernier. Les tests de comportement sont réalisés aléatoirement et espacés de 15 à 20 min chacun permettant une récupération de l'animal, même si la fatigue engendrée par ces exercices est négligeable. Chaque test comportemental est réalisé par le même expérimentateur pour accroître la reproductibilité et la fiabilité des mesures. De plus, tout est fait en simple aveugle, c'est-à-dire que l'expérimentateur ne connaît pas le groupe d'appartenance de l'animal.

### 3.2.3 Tests sensorimoteurs et cognitifs

Avant de débiter les premiers jours de test, chaque animal est habitué 5 min/jour pendant 5 jours à l'*open-field* utilisé pour les tests du ruban adhésif et de reconnaissance d'objet ainsi qu'à la structure de contention servant au test du Von Frey électronique.

***Test de la force de préhension des pattes antérieures.*** La force exercée par les deux pattes antérieures est mesurée à partir d'un appareil de force de préhension (Grip Strength Tester bio-GT3, Bioseb, Vitrolles, France). Le rat qui est maintenu à la base de la queue et sous le ventre va d'une façon spontanée agripper ses pattes antérieures à la barre de traction. L'expérimentateur tire sur la queue rapidement et horizontalement (dans l'axe du capteur de

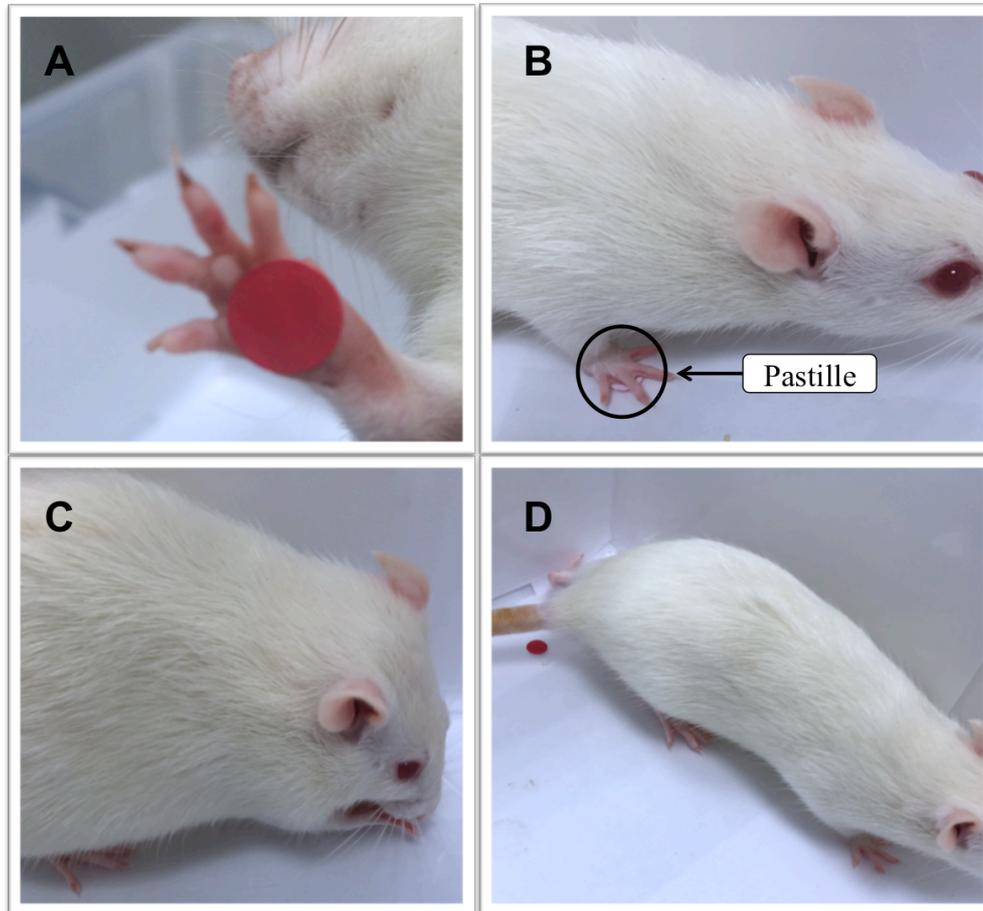
force) jusqu'à ce que les deux pattes antérieures de l'animal lâchent la barre (moment où la force de préhension maximale est obtenue). Chaque essai de 5 à 7 secondes chacun est répété 10 à 15 fois. Les premiers essais ne sont pas comptabilisés car ils permettent à l'animal de s'habituer à la tâche. Le temps entre chaque essai est fixé à 1 min pour éviter l'accumulation de fatigue. Ainsi, les 2 valeurs de force les plus élevées (exprimées en grammes) sont moyennées et normalisées par le poids de l'animal (ratio force/poids) (*Pin-Barre et al., 2014*) (Figure 1.11).



**Figure 1.11** : *Le test de la force de préhension des deux pattes antérieures.*

**Le test du ruban adhésif.** Pour évaluer la fonction sensorimotrice du rat, le test du ruban adhésif est effectué en accord avec les travaux antérieurs de Schaller et collaborateurs (*Schallert et al., 1983*). Avant chaque session de test, le rat est placé dans une boîte *open-field* (67x37x30 cm) durant 90 sec pour une nouvelle période de familiarisation. Ensuite, une pastille adhésive (Ø 8 mm) est appliquée alternativement et à deux reprises sur la patte antérieure droite et gauche. Le chronomètre est activé dès que la pastille est posée sur la patte. L'ordre de placement sous la patte de la pastille est randomisé. Le temps (exprimé en seconde) de détection et de retrait de la pastille adhésive est mesuré et moyenné sur les deux

essais réalisés par session. Le temps maximal pour effectuer ce test est fixé à 120 sec (Bouët *et al.*, 2007) (Figure 1.12).



**Figure 1.12 :** *Le test du ruban adhésif.* La pastille est appliquée sur la patte antérieure droite ou gauche de l'animal (A). Le chronomètre est alors déclenché (B) jusqu'à ce que l'animal détecte et enlève la pastille adhésive (C-D). Illustration tirée de la thèse de doctorat de Pin-Barre., 2017.

**Le Von Frey électronique.** La sensibilité mécanique minimale est évaluée grâce au Von Frey électronique (Bio-EVF, Bioseb, Vitrolles, France) (Leo *et al.*, 2008). Avant de débiter le test, le rat est familiarisé de nouveau durant 5 min à la structure de contention constituée d'une boîte de contention (26x20x14 cm) placée sur une plateforme en métal micro-percée surélevée dans le but de faciliter l'accès aux pattes antérieures et leur visibilité par l'expérimentateur tenant le dispositif de mesure. L'animal doit être calme et immobile pour pouvoir appliquer de manière croissante une pression (en grammes) dans la zone

centrale antérieure de la patte de l'animal à l'aide d'une pointe en plastique située au bout d'une sonde reliée à une unité centrale. La pression est mesurée à quatre reprises sur chacune des pattes antérieures de façon alternée avec 15 sec de récupération entre les essais randomisés (Alamri *et al.*, 2018). Les scores obtenus sont ensuite moyennés (Figure 1.13).

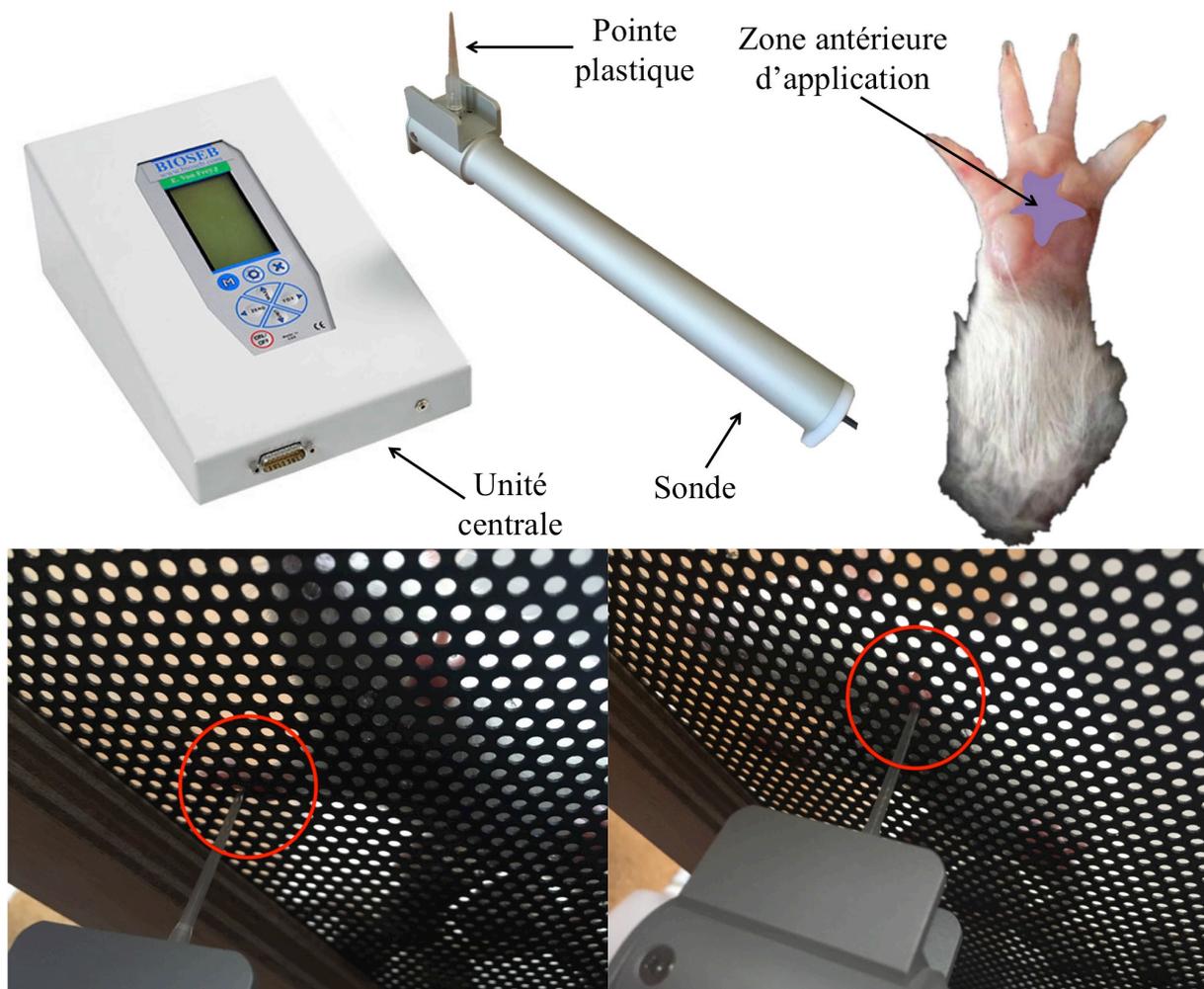
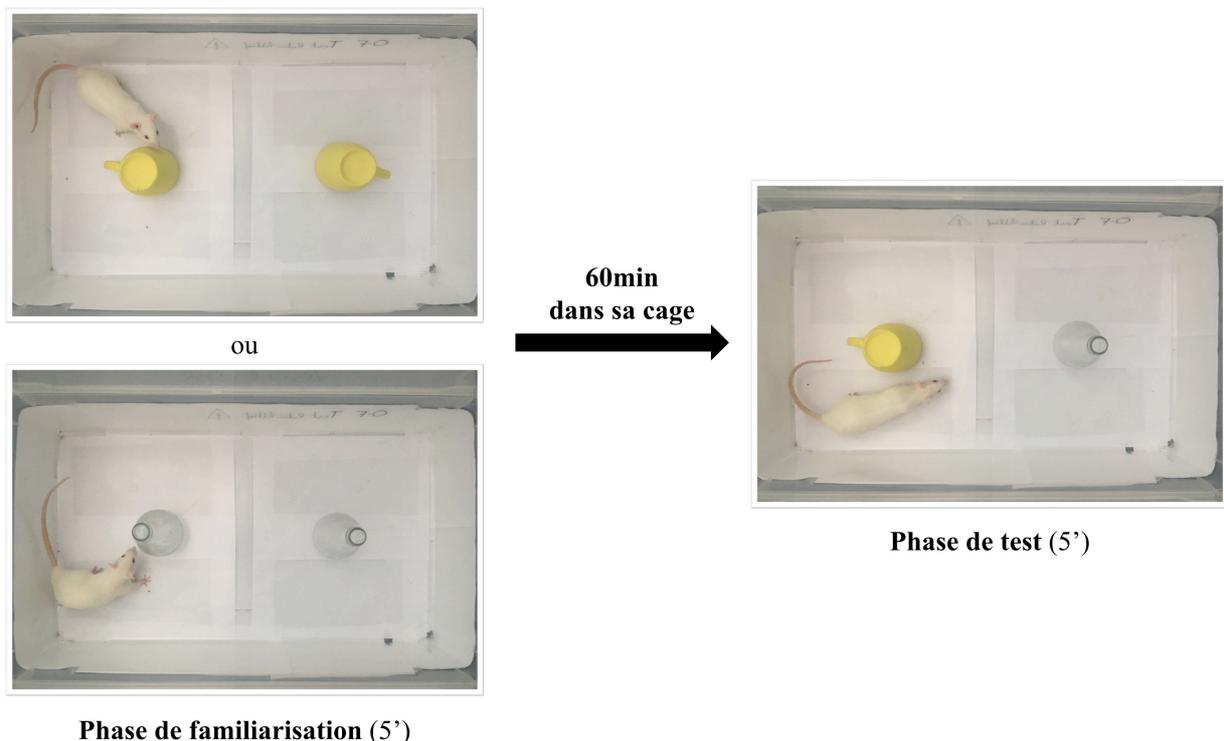


Figure 1.13 : Le dispositif du test du Von Frey électronique.

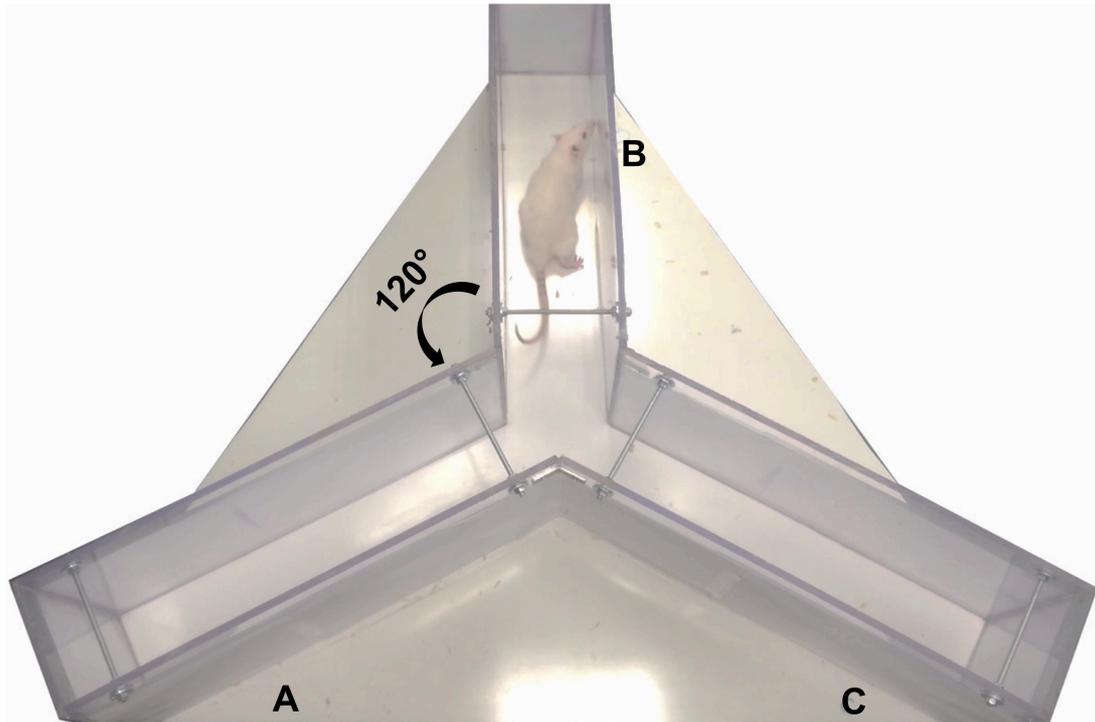
**Le test du Novel objet recognition (NOR).** En accord avec les travaux antérieurs d'Ennaceur et Delacour., 1988, le NOR permet d'évaluer la mémoire de travail non-spatiale. Le rat est placé dans une boîte *open-field* (67x37x30 cm). Deux essais sont réalisés par session de test. Le premier essai correspond à la phase de familiarisation et consiste à

présenter à l'animal deux objets identiques disposés de manière symétrique dans les deux extrémités de la boîte durant 5 min. Après cet essai, le rat est replacé dans sa cage durant 60 min (*Sarti et al., 2002*). Dans le second essai correspondant à la phase de test, un des deux objets présenté est remplacé par un nouvel objet dont la taille, la couleur, la forme et le matériel utilisé est différent (*Shu et al., 2013*). La boîte et les objets sont nettoyés avec du gel hydroalcoolique entre chaque essai dans le but d'éviter les indices olfactifs. Le temps d'interaction avec l'objet (e.g., toucher, grimper et renifler l'objet à une distance  $\leq 2$  cm) est comptabilisé manuellement (*Bialuk & Winnicka, 2011 ; Doulames, Lee, & Shea, 2014*). L'index de reconnaissance (IR) est calculé par la formule : Temps d'interaction du nouvel objet / Temps d'interaction des deux objets dans la phase de test (*Shu et al., 2013*) (**Figure 1.14**).



**Figure 1.14 : Le Test du Novel Object Recognition.** Dans cet exemple, le rat est confronté durant 5 min en phase de familiarisation avec deux objets identiques : soit deux tasses en céramiques jaunes soit deux bouteilles en verre translucides donc le revêtement est rugueux. Il est ensuite placé dans sa cage pour une durée de 60 min. Par la suite, l'animal est de nouveau confronté à l'un des objets connu grâce à la phase de familiarisation ainsi qu'à un objet inconnu (bouteille ou tasse, respectivement).

**Le test du Y-Maze.** Ce test évalue la mémoire spatiale de travail par l'alternance spontanée de l'individu (Paul, Magda, & Abel, 2009). L'animal est placé dans la structure composée de 3 couloirs identiques (49x12x25 cm) nommés A, B et C et reliés par un angle de 120° formant un point central. Le comportement d'alternance chez le rat est un comportement instinctif d'exploration et induit un choix préférentiel entre les différents couloirs de la structure. Au début du test, le rat est placé au bout d'un des 3 couloirs puis va explorer le Y-Maze durant 5 min sans renforcement tel que de la nourriture ou des chocs électriques. L'alternance comptabilisée est définie comme une entrée successive dans les trois différents bras avec ses quatre pattes (Nieradko-Iwanicka & Borzêcki, 2008 ; Sarti et al., 2002). Le nombre total d'entrée et d'alternance sont comptabilisés manuellement. Le nombre d'alternance spontanée est calculé par : Nombre d'entrée consécutives / Nombre d'entrée total - 2 (Seo et al., 2014). Par exemple, si le rat rentre successivement dans les bras ABCBACABCCBABCBACBCCA, le calcul sera de  $[10 / (21-2)] = 0,53$ . Si le nombre d'entrée est inférieur à 8, le rat est exclu du test car ses données ne sont pas considérées comme représentatives d'un comportement habituel (Hattori et al., 2014). Après chaque test, la structure est entièrement nettoyée avec du gel hydroalcoolique dans le but d'éviter les indices olfactifs (Figure 1.15).



**Figure 1.15 : Le Test du Y-Maze.** L'infrastructure est composée de trois couloirs identiques reliés par un angle à  $120^\circ$  et annoté (A, B ou C). L'animal évolue librement dans l'espace réservé.

### 3.2.4 Test incrémental sur tapis roulant

Tous les rats ont été familiarisés avant l'expérimentation avec la course sur tapis roulant durant 5 min chaque jour pendant 5 jours à une faible vitesse comprise entre 10 et 15 m/min. Durant cette période, si l'animal n'est pas capable de courir sur le tapis roulant, il est exclu de l'étude (n=5).

Le test d'effort incrémental est réalisé sur un tapis roulant à PRE, J15, J29 et J57. L'inclinaison du tapis est de  $1^\circ$  permettant de mimer la résistance à l'air (Jones & Doust, 1996). L'exercice débute par 5 min d'échauffement à 9 m/min permettant à la fois de familiariser l'animal au tapis roulant et également de diminuer le stress engendré par la contention et la situation. La vitesse est par la suite augmentée de 3 m/min toutes les 3 minutes (Carvalho et al., 2005). Chaque palier est entrecoupé d'une période d'arrêt de 10-15

sec au cours de laquelle les prélèvements sanguins sont réalisés (Cf. paragraphe ci-dessous) (Billat et al., 2005). L'épreuve d'effort est arrêtée lorsque l'animal n'arrive plus à maintenir la vitesse imposée malgré des stimulations sonores (encouragements verbaux) et des stimulations manuelles. L'approche de la fin de l'épreuve est caractérisée par une perturbation visible de la coordination inter-segmentaire des pattes et une difficulté à revenir à la position initiale de course malgré les encouragements et stimulations (Billat et al., 2005 ; Carvalho et al., 2005 ; Thomas et al., 2007). La  $V_{\max}$  correspond alors à la vitesse atteinte lors du dernier palier (Figure 1.16).

Les prélèvements de sang (0,2  $\mu\text{L}$ ) sont réalisés au niveau de la queue après avoir partiellement sectionné la partie distale de la veine caudale à l'aide d'un scalpel. Cette méthode n'est pas considérée comme stressante pour l'animal car le niveau de corticostérone est très faible (Fluttert, Dalm, & Oitzl, 2000). De plus, elle ne nécessite aucune anesthésie locale (Fluttert, Dalm, & Oitzl, 2000). La concentration de lactate sanguin (en  $\text{mmol.L}^{-1}$ ) est alors mesurée à partir d'un analyseur portable (Lactate Scout+, EKF diagnostics, Magdeburg, France) dont la précision a été préalablement vérifiée à partir d'une solution étalon de lactate de 8,9 à 11,1  $\text{mmol.L}^{-1}$ . Cet appareil a été précédemment validé sur le modèle animal (Jafari et al., 2009). Les mesures sont réalisées au repos et à la fin de chaque palier de l'épreuve d'effort (Billat et al., 2005 ; Brito Vieira et al., 2014). L'évolution de la lactatémie permet de mettre en évidence le SL et sa vitesse associée ( $V_{\text{SL}}$ ). Il est considéré que le SL est détecté au palier précédent le point d'inflexion de la courbe et/ou l'augmentation de 1  $\text{mmol.L}^{-1}$  entre deux valeurs de lactate sanguin (Billat et al., 2003 ; Brito Vieira et al., 2014) (Figure 1.16).

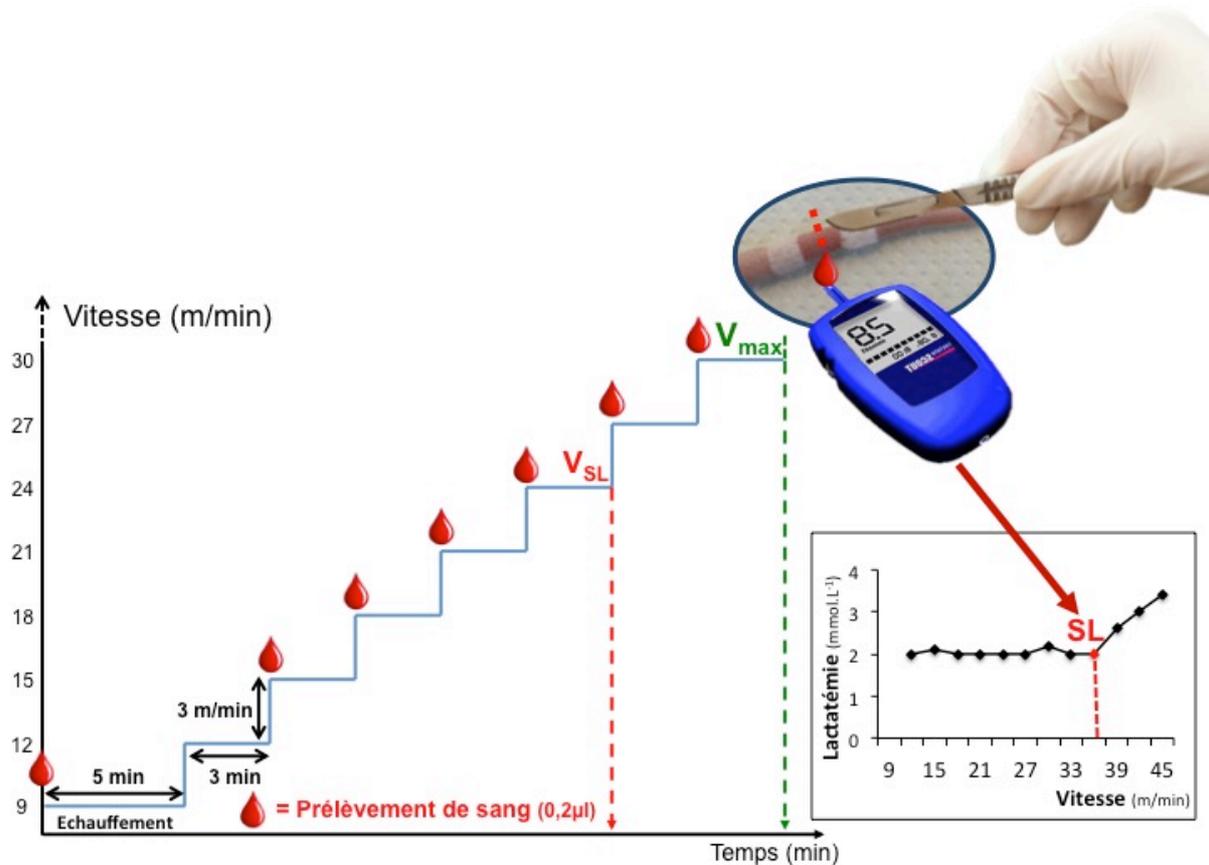


Figure 1.16 : Illustration du test d'effort avec prélèvement sanguin.

**Expérimentation complémentaire.** Trois animaux supplémentaires ont été utilisés pour montrer l'influence potentielle du prélèvement régulier du lactate sanguin sur la performance maximale lors du test d'effort incrémental. En effet, une étude suggère que la mesure du lactate sanguin pourrait diminuer la performance à cause d'une baisse de la concentration d'hémoglobine (Høydal et al., 2007). Pour cela, ces animaux ont réalisé une épreuve d'effort incrémentale pour déterminer la vitesse maximale sans mesure de lactate (donc, sans prélèvement de sang). Un temps d'arrêt de 15 sec est imposé à la fin de chaque palier comme pour les autres animaux de l'étude.

### 3.2.5 Programme d'endurance : HIIT et MOD

Les deux entraînements débutent toujours par un échauffement de 5 min à -30 % de la  $V_{SL}$ . Comme pour les tests d'effort, lorsque les animaux sont réticents à courir, nous les encourageons durant quelques secondes avec une planchette en bois jusqu'à ce que la course soit de nouveau correcte. Les rats réalisent 5 séances par semaine avec deux jours de récupération. Lors des jours de test d'effort incrémentaux, aucun entraînement n'est effectué.

Le choix du nombre de test d'effort a fait l'objet d'une pré-étude. Nous avons réalisé sur des animaux de nos 3 groupes expérimentaux : Témoin (n=3), HIIT (n=4) et MOD (n=4), un test d'effort à PRE, J15, J29, J42 et J56. Ainsi, la vitesse de course est ajustée tous les 15 jours par rapport au test d'effort correspondant. Par exemple, les vitesses des semaines 5 et 6 étaient basées sur la performance obtenue lors du test d'effort à J29. Par un calcul de la variation de vitesse obtenue au jour de test d'effort « n » par rapport à celle obtenue au test d'effort « n-1 », nous avons pu constater que la plus grande variation d'intensité se trouvait entre PRE et J15 (**Tableau 1.7**). C'est pour cela que nous avons utilisé le test d'effort à J15 pour réajuster la vitesse de course puis la vitesse est augmentée hebdomadairement.

		Variation $V_{SL}$ (%)					Variation $V_{max}$ (%)				
		PRE	J15	J29	J43	J57	PRE	J15	J29	J43	J57
Témoin	Moyenne	100	-20	13	-6	-6	100	-4	-6	0	-9
	SD		0	0	8	8		6	5	0	0
HIIT	Moyenne	100	31	13	-10	8	100	27	9	1	3
	SD		17	29	14	12		23	19	9	14
MOD	Moyenne	100	38	3	-7	-1	100	23	6	-7	-5
	SD		20	19	10	14		18	11	1	17

**Tableau 1.7 : Variation de la  $V_{SL}$  et de la  $V_{max}$**  Cette variation de performance (%) est mesurée par le rapport entre l'intensité obtenu lors du test d'effort d'intérêt et celle obtenue lors du test d'effort précédent.

**Programme HIIT.** Pour les deux groupes (4 et 8 semaines), l'entraînement se compose de 4 séries de 4 min de course à haute intensité entrecoupées par 3 min de récupération active dont l'intensité est fixée à -30% de la  $V_{SL}$ . La vitesse de haute intensité est fixée après le test d'effort PRE pour les 2 premières semaines. Puis, les vitesses sont réajustées progressivement en fonction du test d'effort de J15 pour les semaines suivantes (**Tableau 1.8**). L'utilisation de la variation  $V_{max}-V_{SL}$  permet de nous assurer que les intensités de course n'excèdent jamais la vitesse maximale atteinte lors du test d'effort (**Figure 1.17**).

Séances	Pourcentage de variation de $V_{max}-V_{SL}$	Test d'effort de référence
1 à 4	80 %	PRE
5 à 9	95 %	
10 à 13	80 %	J15
14 à 18	85 %	
19 à 23	90 %	
24 à 28	95 %	
29 à 33	100 %	
34 à 38		

**Tableau 1.8 :** Détails de l'intensité de chaque séance d'entraînement HIIT.

**Programme MOD.** La vitesse de course des animaux (4 et 8 semaines) est fixée à -20 % de la  $V_{SL}$  permettant ainsi d'éviter une accumulation de lactate. La durée de l'exercice modéré dépend de la charge de travail du groupe HIIT (série de haute intensité + récupération active) permettant ainsi d'obtenir une même dépense énergétique pour chaque séance d'entraînement suivant la formule de Pederson et collaborateurs (*Pederson et al., 2005*):

$Masse (kg) \times Intensité (m/min) \times Durée (min) \times Inclinaison \text{ du tapis } (^{\circ}) \times 9,8 (J/kg/m)$  (**Figure 1.17**).

De ce fait, chaque animal est entraîné de manière individualisée avec une vitesse de course propre. A la suite des 57 séances d'entraînement, les animaux sont sacrifiés 48 h après le test d'effort réalisé à J29 et à J57 pour les groupes 4 et 8 semaines, respectivement.

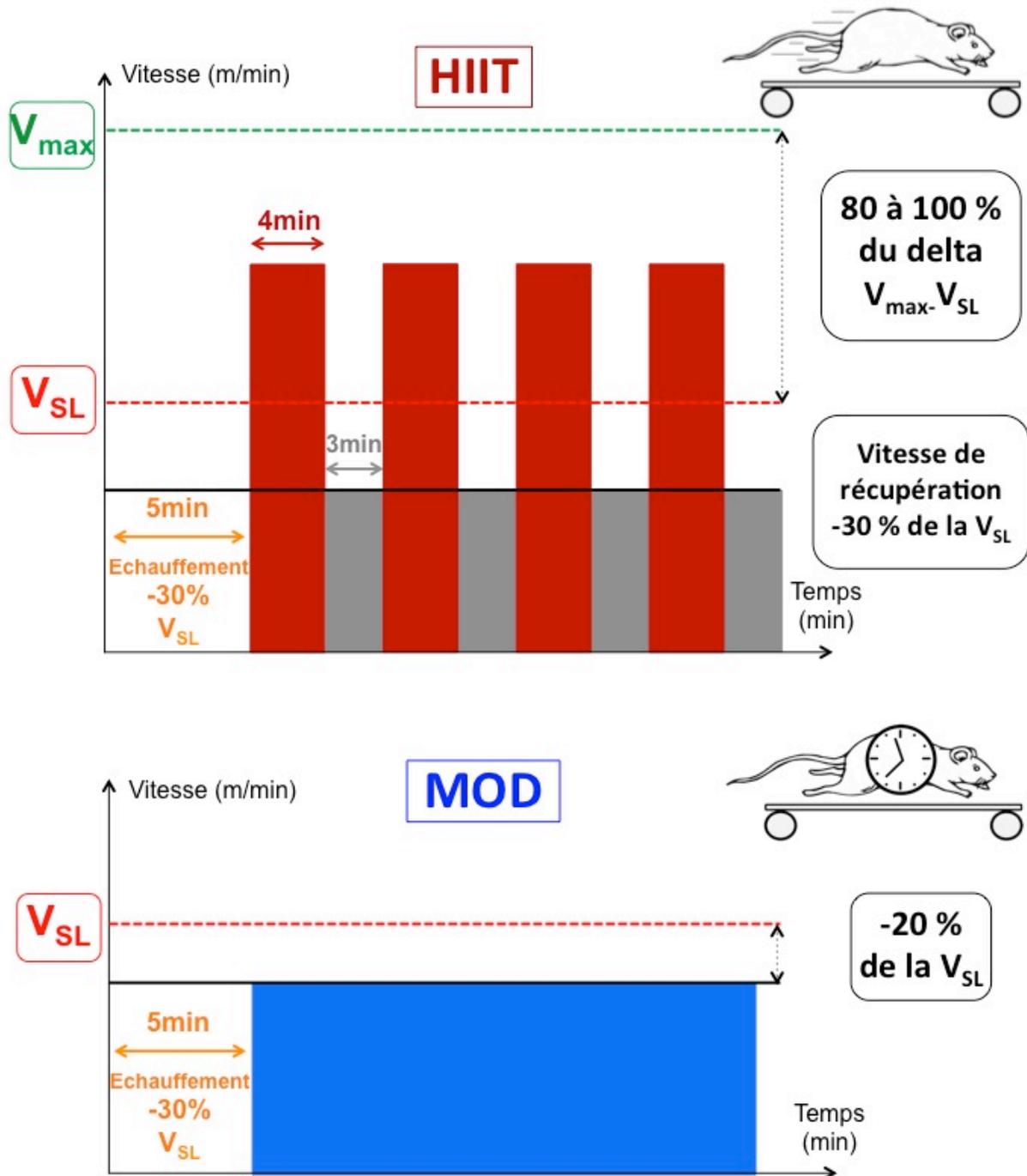


Figure 1.17 : Représentation des deux modalités d'entraînement : l'entraînement fractionné de haute intensité (HIIT) et l'entraînement continu d'intensité modérée (MOD).

### 3.2.6 Mesure de la synthèse protéique totale

La méthode de la *surface sensing of translation* (SUnSET) mise au point par Schmidt et collaborateurs permet par l'administration de puromycine (antibiotique aminonucléoside) d'évaluer la synthèse protéique totale (Baehr et al., 2017 ; Schmidt et al., 2009). Quatre heures avant l'injection de puromycine (MABE343, Millipore), le rat est mis à jeun. La puromycine est dissoute dans une solution de phosphate salin (PBS) et administrée 25 minutes avant le prélèvement des muscles à l'animal en injection intra-péritonéale (0,02 µl/g de rat d'une solution mère à 100 mg de puromycine/ml de PBS).

### 3.2.7 Extraction et analyses des protéines par *Western blotting*

Il est important de noter que la méthode du *Western blotting* est une méthode d'analyse dite semi-quantitative car elle permet d'obtenir des résultats relatifs d'une part à une courbe standard de quantité de protéines et d'autre part à un ratio par rapport à une protéine standard tel que l' $\alpha$ -tubuline ou la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase (GAPDH) (Eaton et al., 2013 ; Heidebrecht et al., 2009).

***Extraction du tissu cérébral.*** Les animaux (MOD et HIIT 4 semaines : n=8 ; MOD et HIIT 8 semaines : n=9; Témoin 4 et 8 semaines : n= 12) sont décapités après une injection intra-péritonéale de ketamine-xylazine (100 mg/kg–10mg/kg respectivement) afin de prélever le cerveau. Ensuite, l'hippocampe droit est séparé des autres structures cérébrales. Les échantillons sont ensuite placés dans de l'azote liquide pour être fixés puis sont stockés à -80°C jusqu'à la phase d'analyses (Figure 1.18).

Les hippocampes droits sont homogénéisés dans une solution de tampon de lyse RIPA (50 mM Tris-HCl<sup>1</sup> pH 8 ; 150 mM NaCl<sup>2</sup> ; 0,1 % SDS<sup>3</sup> ; Acide Désoxycholique 0,5 % ; 1 % triton X-100) auquel a été ajouté une solution d'inhibiteurs de protéases et de phosphatases (ThermoFisher<sup>®</sup>) avant d'être broyés mécaniquement. Cette étape permet d'une part de solubiliser les lipides des membranes cellulaires afin de libérer les protéines cytosoliques, nucléaires et membranaires et d'autre part de dénaturer ces protéines en leur faisant perdre leur configuration tridimensionnelle. Une fois la concentration en protéine quantifiée dans chaque échantillon, ces derniers sont chargés avec une solution contenant du laemmli<sup>4</sup> 3X (composée de  $\beta$ -mercaptoéthanol, de glycérol, de SDS et d'un colorant le bleu de bromophénol) et de l'eau stérilisée. La solution est ensuite chauffée à 80°C durant 5 min puis déposée dans les puits des gels de polyacrylamide (SDS-PAGE ; Criterion gel, Bio-Rad<sup>®</sup>). Une fois chargées, les protéines sont séparées par électrophorèse dans ce gel dont le taux de polyacrylamide varie de 4 à 15 % (favorisant davantage la séparation des protéines en fonction de leur poids moléculaire). Le voltage appliqué est constant à 75 V pour la phase de *stacking* durant 30 min et 100 V pour la migration d'1h30 environ.

Lorsque la migration est terminée, les protéines (précédemment chargées négativement) sont placées entre une anode et une cathode puis transférées du gel vers une membrane en nitrocellulose (Whatman<sup>®</sup>) grâce à l'induction d'un courant électrique durant 8 min et 30 sec à 25 V avec un ampérage variable (Thermo Scientific Pierce Power Blotter, ThermoFisher<sup>®</sup>). La membrane est ensuite rincée dans du *Tris Buffered Saline-1X* à 0,1 % de *Tween* (TBS-T) avant que les sites aspécifiques de la membrane soient bloqués. Pour cela, la membrane est plongée dans une solution de 5 % du *Bovin Serum Albumin* (BSA) diluée dans du TBS-T pendant 1 h à température ambiante.

---

<sup>1</sup> Chlorure d'hydrogène

<sup>2</sup> Chlorure de sodium

<sup>3</sup> Dodécylsulfate de sodium

<sup>4</sup> Les éléments constituant le laemmli permettent d'éviter aux protéines la reformation de leur ponts disulfures, de les charger négativement, de les dénaturer et de faciliter leur dépôt dans les puits des gels de polyacrylamide.

Le transfert des protéines sur la membrane permet de les détecter *via* l'utilisation d'anticorps (AC). Pour cela, cette membrane est incubée durant 12h à 4°C dans une solution de 2,5 % de BSA diluée dans du TBS-T auquel l'AC 1<sup>aire</sup> est ajouté. Ensuite la membrane est rincée 3 fois au TBS-T pour enlever l'excédent d'AC 1<sup>aire</sup> avant d'ajouter un AC 2<sup>aires</sup> (couplés à des marqueurs fluorescents) durant 2h à température ambiante. Ce dernier se fixe exclusivement sur notre AC 1<sup>aire</sup> qui lui est fixé à notre protéine d'intérêt. Les AC 2<sup>aires</sup> sont soit anti-souris soit anti-lapin en fonction de la souche de l'AC 1<sup>aire</sup> ciblé.

La normalisation des protéines d'intérêt se fait à l'aide d'un rapport entre des protéines ubiquitaires telles que la GAPDH et l' $\alpha$ -tubuline. Pour cela, la même membrane contenant nos protéines d'intérêts est d'abord incubée 2h dans un AC 1<sup>aire</sup> anti-GAPDH ou anti- $\alpha$ -tubuline avant d'être incubée 15 min dans un AC 2<sup>aires</sup> fluorescent à 4°C (**Tableau 1.9**).

Lors de la révélation, les bandes de protéines sont détectées à la suite de l'émission d'un signal fluorescent. L'intensité du signal est mesurée avec le logiciel d'analyse d'image G box (Syngene<sup>®</sup>). Les bandes de protéines sont ensuite quantifiées avec le logiciel Image J<sup>®</sup>. Les différents ratios [protéines d'intérêt/protéines de normalisation] sont calculés puis normalisés sur les mêmes ratios de la condition Témoin.

**Extraction du tissu musculaire.** Les animaux entraînés (4 semaines : n=8 et 8 semaines : n=10) ainsi que les animaux du groupe Témoins (4 et 8 semaines : n=12) sont décapités après une injection intra-péritonéale de kétamine-xylazine (100mg/kg–10mg/kg respectivement). Les muscles *soleus*<sup>1</sup> et triceps *brachii*<sup>2</sup> sont extraits et homogénéisés dans 10

<sup>1</sup> Le muscle *soleus* est impliqué dans la locomotion (Nicolopoulos-Stournaras & Iles, 2009). Il est composé à 89 % de FI et 11% FIIa (Armstrong & Phelps, 1984 ; Matsumoto et al., 2007 ; Wang & Kernell, 2001).

<sup>2</sup> Le triceps *brachii* est impliqué dans la locomotion (Cohen & Gans, 1975). L'ensemble du muscle est composé majoritairement de fibres rapides (50% FIIb ; 38% FIIa ; 8% FIIx et 3% FI) (Fuentes, Cobos, & Segade, 1998 ; Matsumoto et al., 2007). Dans le détail de ses trois chefs, le chef latéral est exclusivement composé de FII, le long chef est composé en profondeur de 60 % FII, au niveau médian de 80 % FII et superficiellement de 90 % FII et le chef médian est majoritairement composé de FII (Scholle et al., 2001).

fois leur volume de tampon de lyse (50 mM Tris-HCl pH 7,5, 150 mM NaCl, 1 mM EGTA<sup>1</sup>, 100 mM NaF<sup>2</sup>, 5 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub><sup>3</sup>, 1 % Triton 100X, 40 mM A-glycerophosphate, et une solution d'inhibiteur de protéase [P8340 ; Sigma-Aldrich<sup>®</sup>]) et broyés mécaniquement (**Figure 1.18**). Les débris cellulaires sont séparés des protéines contenues dans le surnageant par centrifugation à 10000 g pendant 15 min à 4°C. La concentration des protéines est ensuite mesurée par l'utilisation d'un kit Pierce BCA<sup>4</sup> (23225 ; Thermo Scientific<sup>®</sup>). Ainsi, de la même manière que les échantillons cérébraux, les protéines musculaires sont dénaturées puis quantifiées et vont être chargées dans les gels SDS-polyacrylamide *stain free* et transférées sur une membrane en nitrocellulose (Bio-Rad<sup>®</sup>). La membrane est ensuite rincée avec du TBS-T puis bloquée avec une solution de 5 % de lait en poudre dilué dans du TBS-T durant 1 h à température ambiante puis elle est rincée au TBS-T.

La détection et l'identification des protéines musculaires se fait avec le même protocole que les protéines cérébrales à une exception près que les AC 2<sup>nd</sup> ne sont pas fluorescents et leur révélation est possible grâce à un kit Pierce ECL<sup>5</sup> (32106 ; Thermo Scientific<sup>®</sup>) et un système ChemiDoc (Bio-Rad<sup>®</sup>). L'incubation des AC 2<sup>nd</sup> est d'1h à température ambiante (**Tableau 1.9**).

La normalisation des protéines est obtenue par analyse du gel possédant la caractéristique *stain free* permettant une mesure de la quantité totale de protéines. Le rapport entre la protéine d'intérêt et le total de protéines est ainsi possible. Les résultats sont donnés par le ratio : (Protéine d'intérêt normalisé par la protéine de normalisation) / (la moyenne de la protéine d'intérêt du groupe témoin normalisée par la protéine de normalisation du groupe témoin).

---

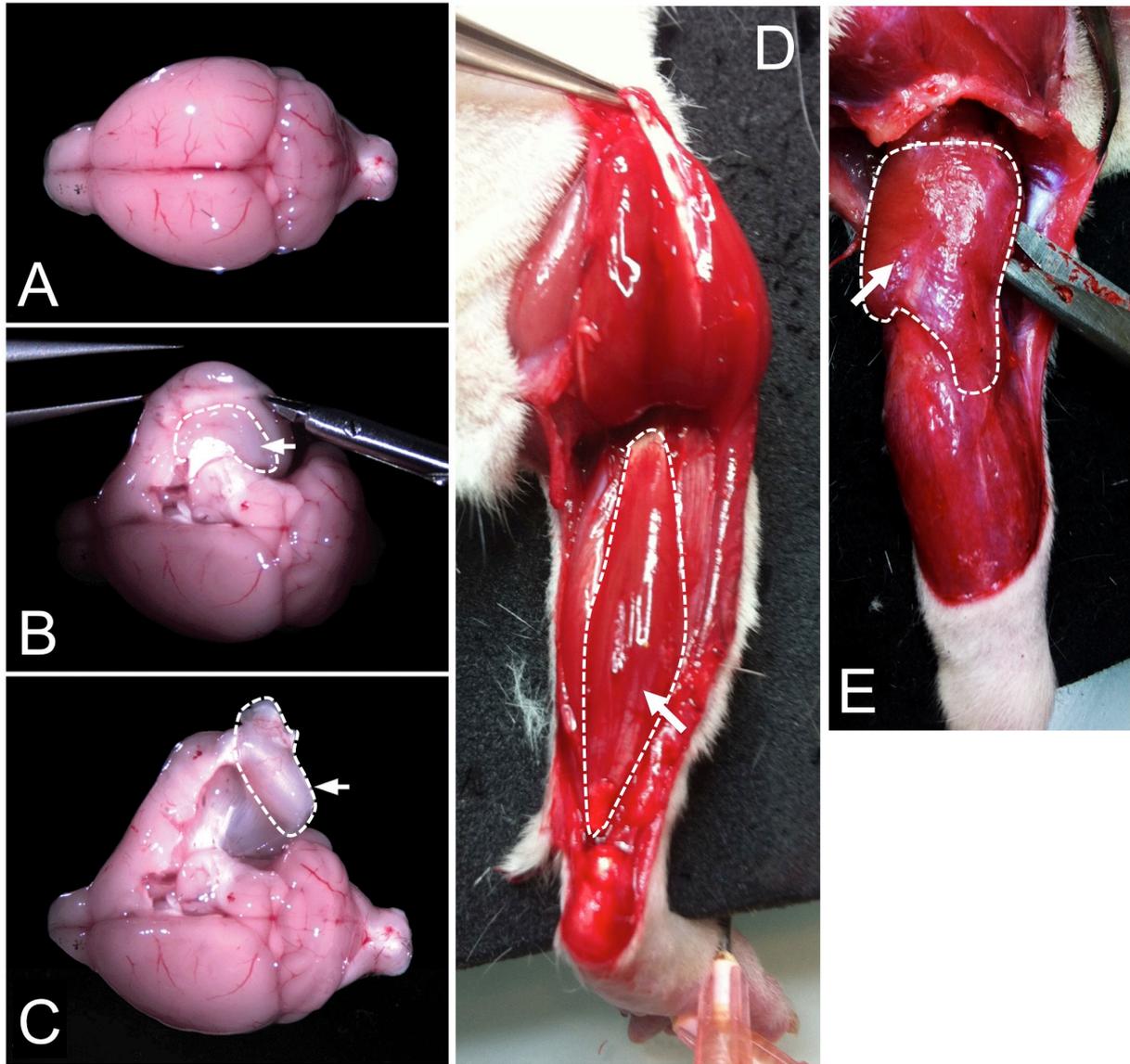
<sup>1</sup> Ethylene glycol-bis( $\beta$ -aminoethyl ether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid

<sup>2</sup> Florure de sodium

<sup>3</sup> Sodium orthovanadate

<sup>4</sup> Bicinchoninic acid

<sup>5</sup> Enhanced chemiluminescence



**Figure 1.18 : Prélèvement des tissus cérébraux et musculaires.** A) Encéphale de rat ; B et C) Prélèvement de l'hippocampe droit de l'animal représenté par la zone limitée par le trait pointillé blanc et ciblé par la flèche blanche ; D) Muscle *soleus* droit représenté par la zone limitée par le trait pointillé blanc et ciblé par la flèche blanche ; E) Muscle *triceps brachii* représenté par la zone limitée par le trait pointillé blanc et ciblé par la flèche blanche.

### 3.2.8 Analyses statistiques

Les résultats des différents tests de comportement ainsi que des tests d'efforts sont comparés par un test ANOVA à deux voie à mesures répétées (groupe x temps). Les résultats de Western blotting ont été analysés par un t-test de Student. Les comparaisons post-hoc sont réalisées à l'aide du post-test en multiple comparaison Student-Newman-Keuls. Les résultats sont considérés significatif lorsque  $p < 0,05$ .

Anticorps	Souche antigène	Fabricants	Références	Concentrations	Poids moléculaire (kDA)
<b>Cérébral - Hippocampe</b>					
<b>Anticorps primaires</b>					
AMPK- $\alpha$	Lapin	Cell Signaling	#2532	1 : 1 000	62
$\alpha$ -tubuline	Souris	Invitrogen	#62204	1 : 10 000	55
CTSB	Souris	Abcam	Ab58802	1 : 500	31 - 43
ERR- $\alpha$	Souris	Santa Cruz	Sc-65720	1 : 500	53
FNDC5	Lapin	Adipogen	AG-25B-0027	1 : 1 000	12
GAPDH	Lapin	Millipore	Abs16	1 : 5 000	37
p75 <sup>NTR</sup>	Souris	Santa Cruz	Sc-53631	1 : 1 000	75
PGC-1 $\alpha$	Lapin	Abcam	Ab54481	1 : 1 000	92 - 105
TrkB	Souris	Santa Cruz	Sc-377218	1 : 500	95 - 145
VEGF	Souris	Santa Cruz	Sc-7269	1 : 500	40
VEGF-R2	Souris	Sigma-Aldrich	V3003	1 : 1 000	110
<b>Anticorps secondaires</b>					
Alexa Fluor 488	Souris	ThermoFisher	A-11001	1 : 500	
Alexa Fluor 555	Lapin	ThermoFisher	A-32732	1 : 500	
<b>Musculaire</b>					
<b>Anticorps primaires</b>					
BDNF	Lapin	Abcam	Ab108319	1 : 1 000	15
CA3	Lapin	Genetex	6TX81343	1 : 1 000	25 - 37
COX4	Souris	Santa Cruz	Sc-69360	1 : 500	17
Cyt C	Souris	Santa Cruz	Sc-13560	1 : 500	15
ERR- $\alpha$	Souris	Santa Cruz	Sc-65720	1 : 500	53
Fis1	Lapin	Santa Cruz	Sc-98900	1 : 200	17
FNDC5	Lapin	Adipogen	AG-25B-0027	1 : 1 000	12
MHC <sub>tot</sub>	Souris	Millipore	A4.1025	1 : 3 000	200
PDK4	Lapin	ThermoFisher	PA5-13776	1 : 2 000	40
PGC-1 $\alpha$	Lapin	Millipore	Ab3242	1 : 1 000	105
Puromycine	Souris	Millipore	MABE343	1 : 25 000	-
p38MAPK	Lapin	Cell Signaling	9211s	1 : 1 000	43
SIRT1	Souris	Cell Signaling	3931s	1 : 1 000	110
VEGF	Souris	Santa Cruz	Sc-7269	1 : 500	25
VEGF-R2	Souris	Sigma-Aldrich	V3003	1 : 1 000	140
<b>Anticorps secondaires</b>					
Anti-souris	Souris	Cell Signaling	7076s	1 : 5 000	
Anti-lapin	Lapin	Cell Signaling	7074s	1 : 5 000	

**Tableau 1.9 : Références des anticorps primaires et secondaires utilisés dans l'identification des protéines cérébrales et musculaires.** AMPK- $\alpha$  : Adénosine Monophosphate-activated Protein Kinase alpha ; BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor ; CA3 : Carbinic Anhydrase III ; COX 4 : Cytochrome C Oxidase subunit 4 ; CS : Citrate Synthase ; CTSB : Cathepsin B ; Cyt C : Cytochrome C ; ERR- $\alpha$  : Estrogen Related Receptor alpha ; FNDC5 : Fibronectin type III Domain-Containing protein 5 ; Fis 1 : Mitochondrial fission protein 1 ; GAPDH : Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase ; MHC<sub>tot</sub> : Myosin Heavy Chain total ; PDK 4 : Pyruvate Dehydrogenase lipoamide Kinase isozyme 4 ; PGC-1 $\alpha$  : Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma Coactivator 1-alpha ; p75<sup>NTR</sup> : neurotrophin receptor p75<sup>NTR</sup> ; p38 MAPK : p38 Mitogen-Activated

---

*Protein Kinases* ; SIRT 1 : *Sirtuin 1* ; TrkB : *Tropomyosine Receptor Kinase B* ; VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor* ; VEGF-R2 : *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2*.

### 3.3 Résultats

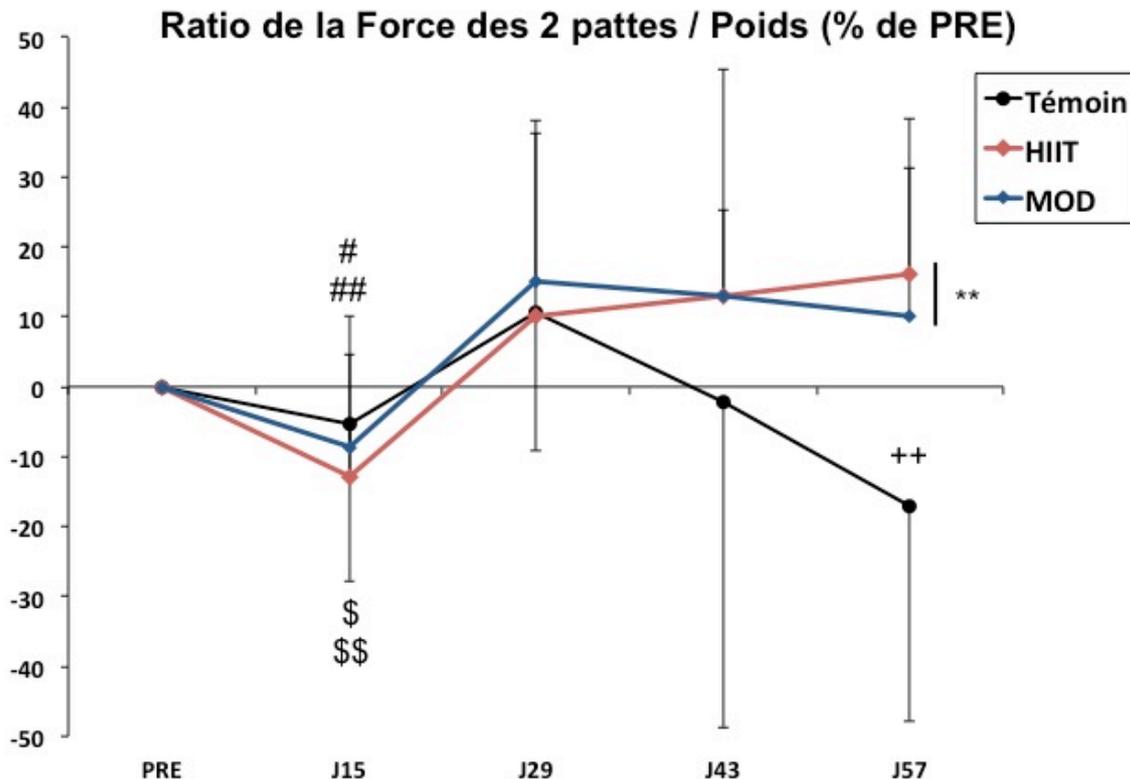
Avant de débiter les programmes d'entraînement, aucune différence n'est observée entre les groupes Témoin, HIIT et MOD (mesures PRE) pour les tests sensorimoteurs, cognitifs ainsi que les performances au test d'effort. Pour apprécier la variabilité interindividuelle pour les performances d'endurance, les valeurs minimales et maximales de  $V_{SL}$  en PRE sont de 21 m/min et 39 m/min respectivement et celles pour  $V_{max}$  vont de 27 m/min à 48 m/min. Cette variabilité justifie l'individualisation des protocoles.

#### 3.3.1 Tests sensorimoteurs

À la fin de la période d'entraînement focalisée sur les qualités d'endurance, il est ressorti que les deux modalités d'entraînement conduisent à l'augmentation de la force de préhension des pattes antérieures. Nos deux entraînements sont plus efficaces pour diminuer le temps de détection et de retrait de la pastille adhésive avec un effet plus précoce pour l'exercice HIIT retrouvé également pour la sensibilité mécanique. Cependant, les performances cognitives ne sont pas modifiées dans les groupes HIIT et MOD.

***Force de préhension des pattes antérieures.*** A la fin du protocole d'entraînement, à J57, le ratio de force de préhension est significativement plus élevée chez les HIIT ( $4,9 \pm 0,6$ ) et MOD ( $4,8 \pm 0,6$ ) comparés aux témoins ( $3,8 \pm 0,7$  ;  $p < 0,01$  pour les deux groupes). Dans le groupe HIIT, la force de préhension augmente significativement à PRE, J29, J43 et J57 ( $4,2 \pm 0,5$ ,  $p < 0,05$  ;  $4,6 \pm 1,1$ ,  $p < 0,05$  ;  $4,7 \pm 1,0$ ,  $p < 0,01$  et  $4,9 \pm 0,6$ ,  $p < 0,01$ , respectivement) par

rapport à J15 ( $3,7 \pm 0,6$ ). De même, la force de préhension pour le groupe MOD augmente significativement à J29, J43 et J57 ( $5,0 \pm 0,5$ ,  $p < 0,01$  ;  $4,9 \pm 0,5$ ,  $p < 0,01$  et  $4,8 \pm 0,6$ ,  $p < 0,05$ , respectivement) comparé à J15 ( $4,1 \pm 0,4$ ). En revanche, la force de préhension diminue significativement de J29 ( $5,2 \pm 0,9$ ) à J57 ( $3,8 \pm 0,7$  ;  $p < 0,01$ ) dans le groupe Témoin (Figure 1.19).

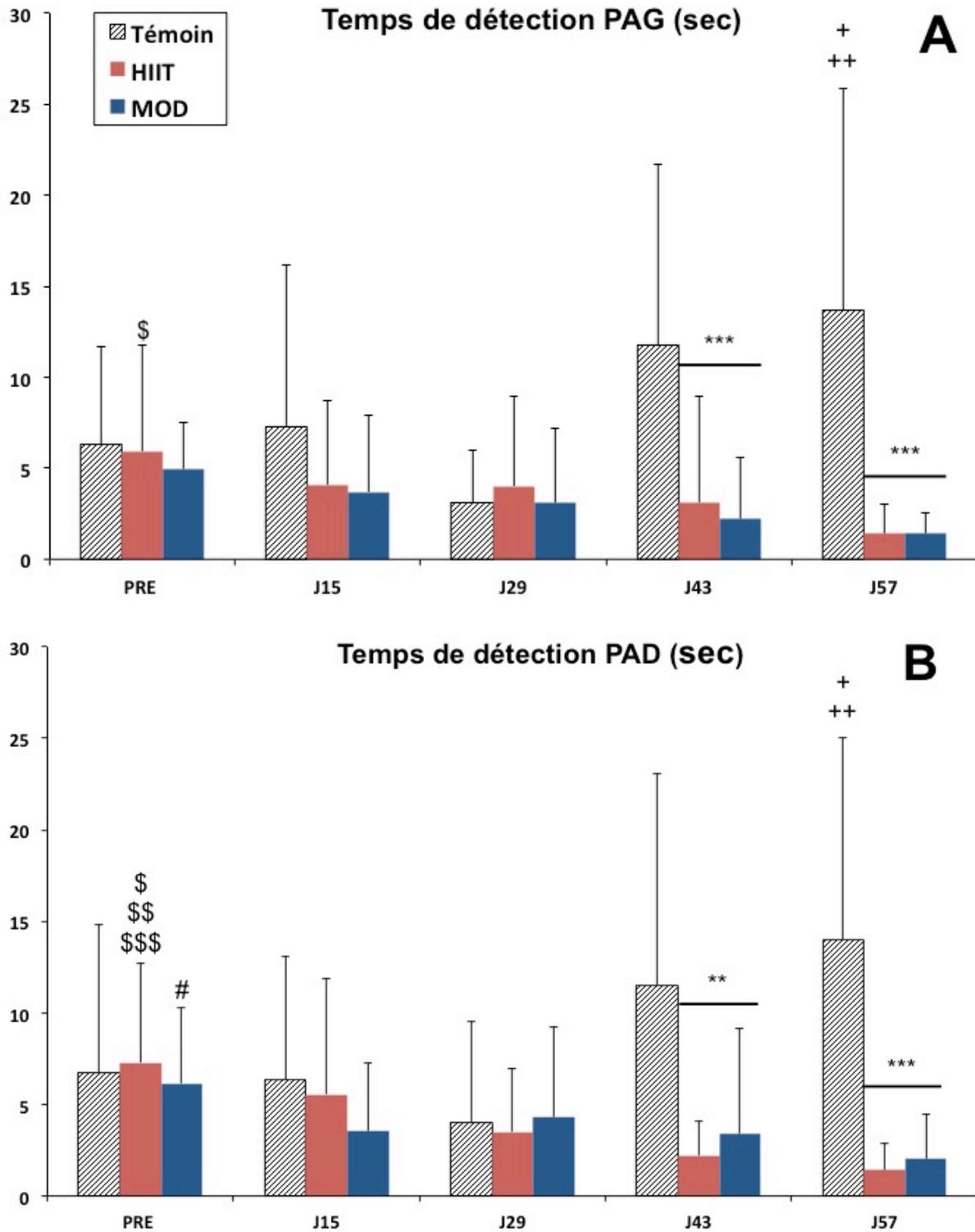


**Figure 1.19 :** Ratio de la force des deux pattes antérieures sur le poids de l'animal exprimé en pourcentage de la valeur PRE. \* Indique une augmentation significative de la force de préhension à J57 des groupes MOD et HIIT par rapport aux témoins. \$ indique un score de force significativement plus faible à J15 comparé à PRE, J29, J43 et J57 dans le groupe HIIT. # indique un score de force significativement plus faible à J15 comparé à J29, J43 et J57 dans le groupe MOD. + indique une diminution de la force de préhension significative entre J29 et J57 dans le groupe Témoin. \*\* ( $p < 0,01$ ) ; \$ ( $p < 0,05$ ) ; \$\$ ( $p < 0,01$ ) ; # ( $p < 0,05$ ) ; ## ( $p < 0,01$ ) ; ++ ( $p < 0,01$ ).

**Test du ruban adhésif.** Le temps de détection de la patte antérieure gauche à J43 et J57 est significativement plus faible dans les groupes entraînés HIIT ( $3,1 \pm 5,9$  sec et  $1,4 \pm 1,7$  sec, respectivement) et MOD ( $2,2 \pm 3,4$  sec et  $1,4 \pm 1,1$  sec, respectivement) comparés aux témoins ( $11,8 \pm 10,0$  sec et  $13,7 \pm 12,2$  sec, respectivement ;  $p < 0,001$  pour les deux jours). Dans le groupe HIIT, le temps de détection de la patte antérieure gauche est significativement plus

faible à J29 ( $4,0 \pm 4,9$  sec), J43 ( $3,1 \pm 5,9$  sec) et J57 ( $1,4 \pm 1,7$  sec) comparé à PRE ( $5,9 \pm 5,8$  sec ;  $p < 0,05$  pour tous les jours) tandis qu'aucune différence n'a été mise en évidence dans le groupe MOD tout au long du protocole. En revanche, le temps de détection pour le groupe Témoin augmente significativement à J57 ( $13,7 \pm 12,2$  sec) comparé aux jours PRE, J15 et J29 ( $6,3 \pm 5,4$  sec,  $p < 0,05$  ;  $7,3 \pm 8,9$  sec,  $p < 0,05$  et  $3,1 \pm 2,9$  sec,  $p < 0,01$ , respectivement).

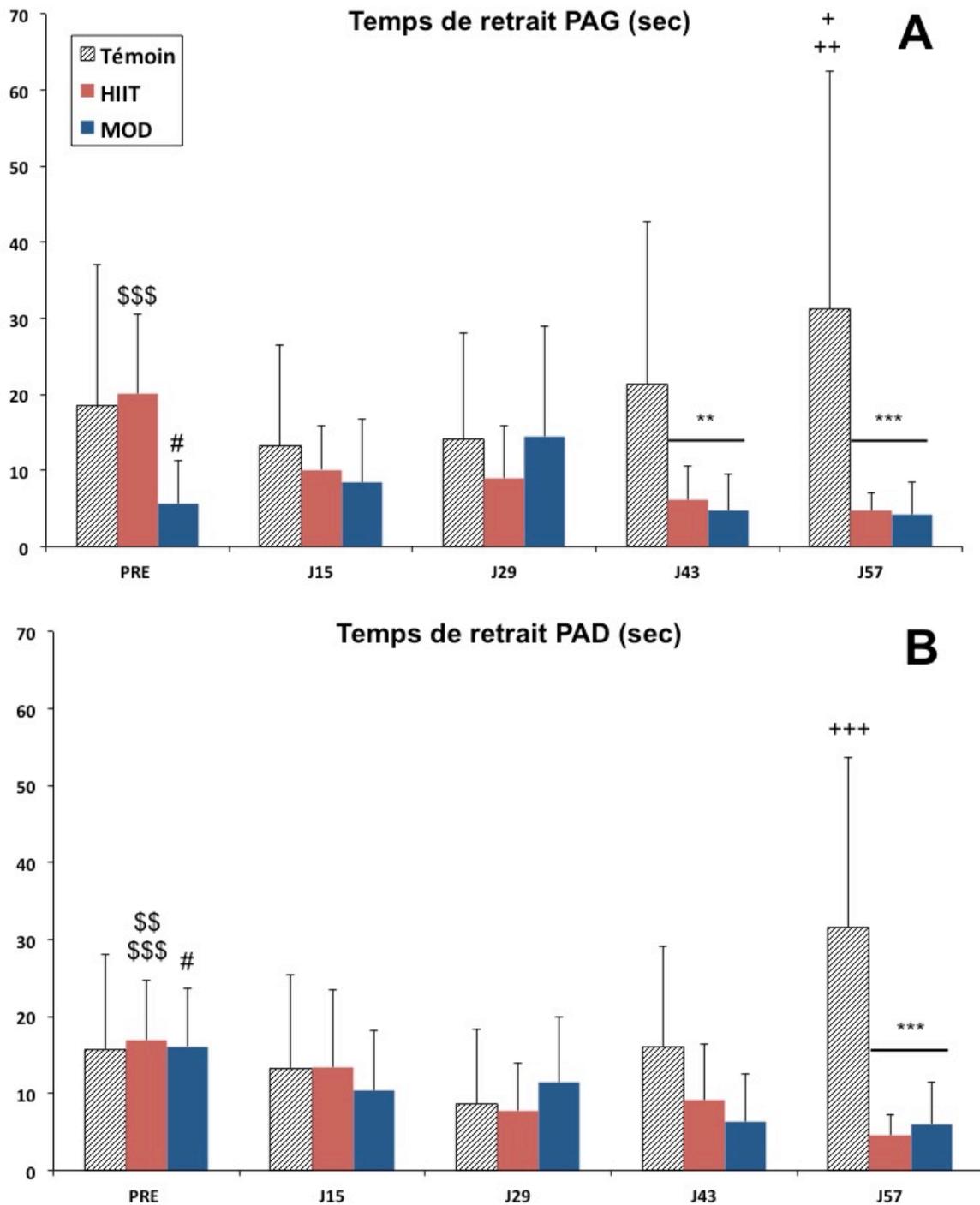
Au niveau de la patte antérieure droite, le temps de détection diminue donc plus rapidement au cours d'un protocole d'entraînement pour les HIIT (à partir de J15) par rapport aux MOD (à partir de J43). Cependant, le temps de détection à J43 et J57 est significativement plus faible dans les groupes HIIT ( $2,2 \pm 1,9$  sec,  $p < 0,01$  et  $1,4 \pm 1,4$  sec,  $p < 0,001$ , respectivement) et MOD ( $3,4 \pm 5,8$  sec,  $p < 0,01$  et  $2,0 \pm 2,4$  sec,  $p < 0,001$ , respectivement) comparé aux témoins ( $11,5 \pm 11,5$  sec et  $14,0 \pm 11,0$  sec, respectivement). Ce temps de détection est également plus élevé pour les témoins à J57 ( $14,0 \pm 11,0$  sec) comparé à PRE, J15 et J29 ( $6,8 \pm 8,0$  sec,  $6,3 \pm 6,7$  sec,  $p < 0,05$  pour les deux jours et  $4,0 \pm 5,5$  sec,  $p < 0,01$ , respectivement). De plus, le temps de détection diminue significativement de J15 à J57 comparé à PRE ( $7,3 \pm 5,5$  sec) pour les HIIT ( $5,6 \pm 6,3$  sec,  $p < 0,01$ ;  $3,5 \pm 3,4$  sec,  $p < 0,05$ ;  $2,2 \pm 1,9$  sec,  $p < 0,01$  et  $1,4 \pm 1,4$  sec,  $p < 0,001$ ; respectivement). De même, le temps de détection de la patte antérieure droite à J43 ( $3,4 \pm 5,8$  sec,  $p < 0,05$ ) et à J57 ( $2,0 \pm 2,4$  sec,  $p < 0,05$ ) diminue significativement comparé à PRE ( $6,2 \pm 4,1$  sec) pour les MOD (**Figure 1.20**).



**Figure 1.20 :** Temps de détection de la pastille pour la patte antérieure gauche (PAG) (A) et pour la patte antérieure droite (PAD) (B) exprimé en seconde. \* indique une diminution significative du temps de détection de la pastille sur la PAG et PAD à J43 et J57 pour les groupes HIIT et MOD par rapport aux témoins. \$ indique un temps de détection significativement plus faible à J15 (uniquement pour la PAD), J29, J43 et J57 comparé à PRE pour les deux pattes dans le groupe HIIT. # indique un temps de détection de la PAD significativement plus faible à J43 et J57 comparé à PRE dans le groupe MOD. + indique une augmentation significative du temps de détection pour la PAG et PAD à J57 comparé à PRE, J15 et J29 dans le groupe Témoins. \*\* (p<0,01) ; \*\*\* (p<0,001) ; \$ (p<0,05) ; \$\$ (p<0,01) ; \$\$\$ (p<0,001) ; # (p<0,05) ; + (p<0,05) ; ++ (p<0,01).

Le temps de retrait de la pastille adhésive sur la patte antérieure gauche diminue significativement chez les animaux des deux groupes entraînés ( $6,1 \pm 4,4$  sec,  $p < 0,01$  pour le groupe HIIT et  $5,6 \pm 4,8$  sec,  $p < 0,01$  pour le groupe MOD à J43 et  $4,8 \pm 2,3$  sec,  $p < 0,001$  pour les HIIT et  $5,1 \pm 4,2$  sec,  $p < 0,001$  pour les MOD à J57) par rapport aux témoins à J43 ( $21,3 \pm 19,4$  sec) et à J57 ( $31,2 \pm 32,4$  sec). Aucune différence n'est révélée entre les deux modalités d'entraînement. Pour les HIIT, le temps de retrait de J15 à J57 ( $10,1 \pm 5,8$  sec;  $9,0 \pm 6,8$  sec;  $6,1 \pm 4,4$  sec et  $4,8 \pm 2,3$  sec, respectivement ;  $p < 0,001$  pour l'ensemble des jours) diminue significativement comparé à PRE ( $20,1 \pm 10,4$  sec). Dans le groupe MOD, le temps de retrait de J43 à J57 ( $5,6 \pm 4,8$  sec,  $p < 0,05$  et  $5,1 \pm 4,2$  sec,  $p < 0,05$ , respectivement) diminue significativement comparé à PRE ( $15,5 \pm 5,7$  sec). Cependant, dans le groupe Témoin, le temps de retrait à J57 ( $31,2 \pm 32,4$  sec) augmente significativement par rapport aux jours PRE, J15 et J29 ( $18,5 \pm 11,3$  sec,  $p < 0,05$  ;  $13,2 \pm 11,0$  sec,  $p < 0,01$  et  $14,0 \pm 11,4$  sec ;  $p < 0,05$ , respectivement).

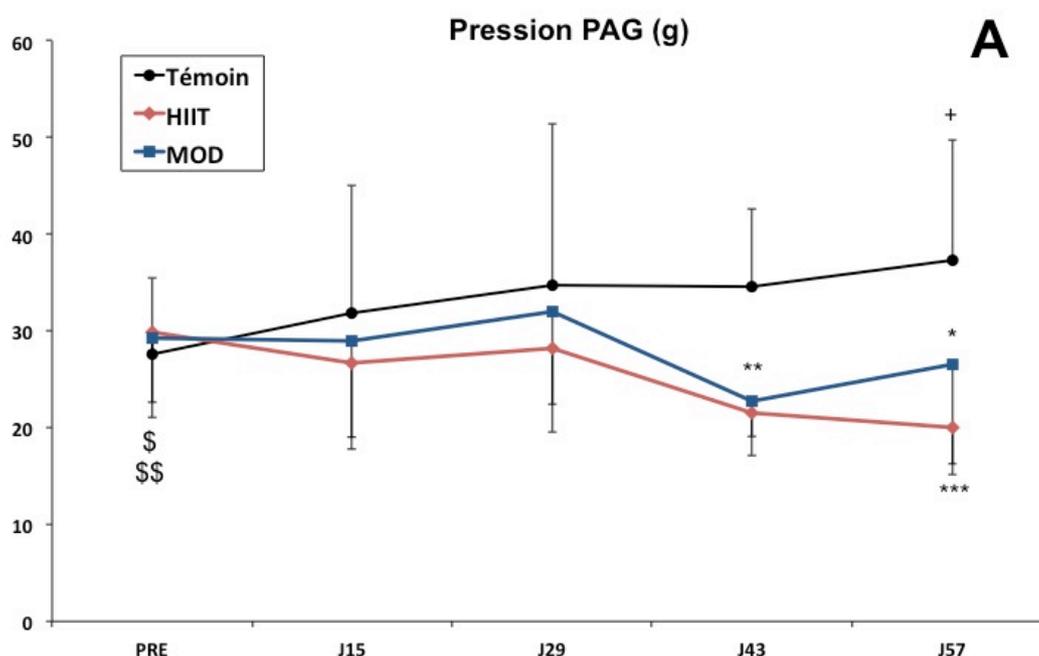
Pour la patte antérieure droite, le temps de retrait à J57 est plus faible chez les HIIT ( $4,6 \pm 2,6$  sec ;  $p < 0,001$ ) et MOD ( $6,0 \pm 5,3$  sec ;  $p < 0,001$ ) par rapport aux témoins ( $31,5 \pm 22,1$  sec). Pour le groupe HIIT, le temps de retrait de J15 à J57 ( $13,4 \pm 10,1$  sec,  $p < 0,01$  ;  $7,8 \pm 6,1$  sec,  $p < 0,001$  ;  $9,2 \pm 7,2$  sec,  $p < 0,01$  et  $4,6 \pm 2,6$  sec,  $p < 0,001$ , respectivement) diminue comparé à PRE ( $17,0 \pm 7,8$  sec). Dans le groupe MOD, les temps de retraits à J43 ( $6,3 \pm 6,2$  sec ;  $p < 0,05$ ) et à J57 ( $6,0 \pm 5,3$  sec ;  $p < 0,05$ ) diminuent significativement par rapport au jour PRE ( $16,1 \pm 7,4$ ) mais pas à J15 et J29. Pour le groupe Témoin, le temps de retrait de PRE à J43 ( $15,8 \pm 12,3$  sec ;  $13,3 \pm 12,0$  sec ;  $8,7 \pm 9,7$  sec et  $16,1 \pm 13,0$  sec, respectivement ;  $p < 0,001$  pour l'ensemble des jours) diminue significativement comparé à J57 ( $31,5 \pm 22,1$  sec) (**Figure 1.21**).

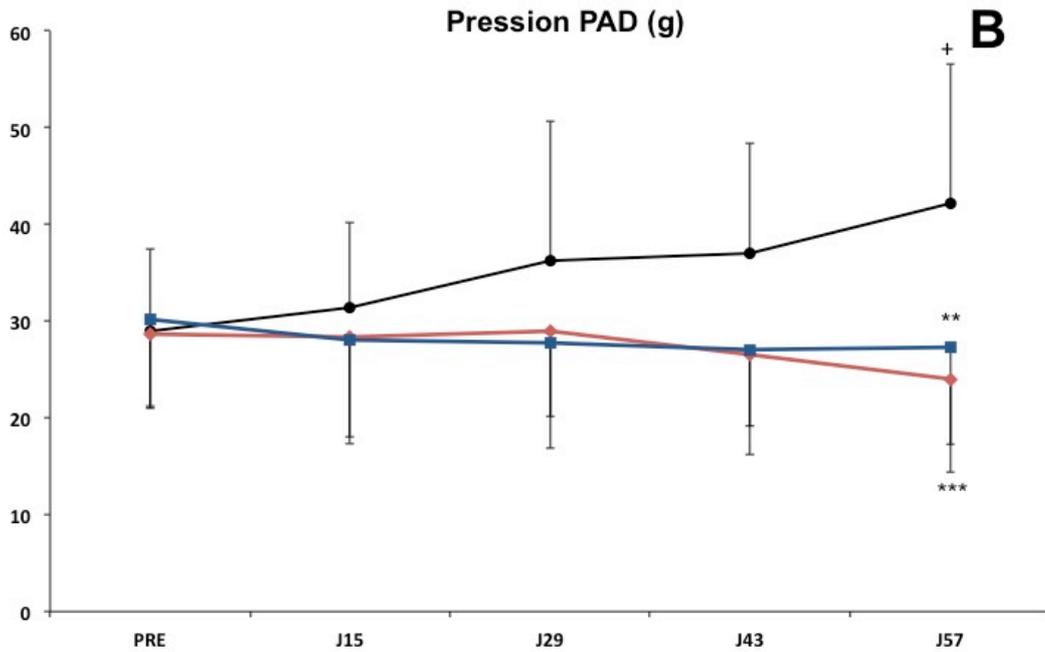


**Figure 1.21 :** Temps de retrait de la pastille pour la patte antérieure gauche (PAG) (A) et pour la patte antérieure droite (PAD) (B) exprimé en seconde. \* indique une diminution significative du temps de retrait de la pastille à J43 (uniquement pour la PAG) et J57 pour les deux pattes des groupes HIIT et MOD par rapport aux témoins. \$ indique un temps de retrait pour la PAG et la PAD significativement plus faible à J15, J29, J43 et J57 comparé à PRE dans le groupe HIIT. # indique un temps de retrait de la PAG et la PAD significativement plus faible à J43 et J57 comparé à PRE dans le groupe MOD. + indique une augmentation significative du temps de retrait pour la PAG et PAD à J57 comparé à PRE, J15 et J29 pour les deux pattes et J43 uniquement pour la PAD dans le groupe Témoins. \*\* (p<0,01) ; \*\*\* (p<0,001) ; \$ (p<0,01) ; \$\$\$ (p<0,001) ; # (p<0,05) ; + (p<0,05) ; ++ (p<0,01) ; +++ (p<0,001).

*Von Frey électronique.* De J43 à J57, la sensibilité mécanique de la patte antérieure gauche des HIIT ( $21,6 \pm 4,5$  g,  $p < 0,01$  et  $20,0 \pm 4,9$  g,  $p < 0,001$ , respectivement) et MOD ( $22,7 \pm 3,7$  g,  $p < 0,01$  and  $26,6 \pm 10,3$  g,  $p < 0,05$ , respectivement) est significativement plus faible que chez les témoins ( $34,6 \pm 8,0$  g et  $37,3 \pm 12,5$  g, respectivement). En revanche, dans le groupe HIIT, la sensibilité mécanique de J15 à J57 ( $26,8 \pm 7,7$  g,  $p < 0,05$ ;  $28,3 \pm 8,7$  g,  $p < 0,05$ ;  $21,6 \pm 4,5$  g,  $p < 0,01$  et  $20,0 \pm 4,9$  g,  $p < 0,01$ , respectivement) est diminuée comparé à PRE ( $29,9 \pm 8,9$  g). Au sein du groupe MOD, aucune différence significative n'est observée. Dans le groupe Témoin, la sensibilité à J57 ( $37,3 \pm 12,5$  g ;  $p < 0,05$ ) est significativement augmentée comparée à PRE ( $27,5 \pm 7,9$  g).

Pour la patte antérieure droite, la sensibilité mécanique à J57 est diminuée dans les deux modalités d'entraînement ( $24,0 \pm 6,8$  g,  $p < 0,001$  pour le groupe HIIT et  $27,2 \pm 12,9$  g,  $p < 0,01$  pour le groupe MOD) par rapport aux témoins ( $42,2 \pm 14,3$  g). De plus, la sensibilité dans le groupe Témoin à J57 est significativement plus élevée ( $42,2 \pm 14,3$  g ;  $p < 0,05$ ) par rapport à PRE ( $28,9 \pm 8,5$  g) alors qu'aucun différence n'est mise en évidence dans les groupes HIIT et MOD (**Figure 1.22**).





**Figure 1.22 :** Pression minimale de détection sur la patte antérieure gauche (PAG) (A) et sur la patte antérieure droite (PAD) (B) exprimée en gramme. \* indique une diminution significative de la pression appliquée sur la PAG à J43 uniquement et à J57 pour les deux pattes dans les groupes HIIT et MOD par rapport aux témoins. \$ indique une diminution significative de la pression appliquée sur la PAG à J15, J29, J43 et J57 comparée à PRE dans le groupe HIIT. + indique une augmentation de la sensibilité sur la PAG et la PAD entre PRE et J57 dans le groupe Témoin.\* (p<0,05) ; \*\* (p<0,01) ; \*\*\* (p<0,001) ; \$ (p<0,05) ; \$\$ (p<0,01) ; + (p<0,05).

### 3.3.2 Tests cognitifs

Pour le NOR et le Y-Maze, aucune différence n'est observée pour les trois groupes expérimentaux tout au long du protocole (Tableau 1.10).

### 3.3.3 Caractéristiques des protocoles d'endurance

La vitesse de course établie pour l'exercice MOD est plus faible que durant l'exercice HIIT tout au long des 8 semaines d'entraînement (-36,5 % ; -38,9 % ; -39,8 % ; -41,0 % ; -41,3 % ; -42,0 % ; -43,2 % et -43,7 %, respectivement). De plus, la durée de chaque session d'intensité modérée est supérieure à l'exercice HIIT de la 1<sup>er</sup> à la 8<sup>eme</sup> semaines (+29,9 % ; +33,0 % ; +35,0 % ; +35,8 % ; +50,4 % ; +44,5 % ; +47,0 % et +46,6 %, respectivement) (Tableau 1.11).

		Vitesse de course (m/min)	Vitesse de récupération (m/min)	Durée des séances (min)	Charge de travail (joules)
HIIT	Semaine 1	33,2±4,8	20,3±3,8	28	1691,0±36,1
	Semaine 2	34,6±5,1	20,3±3,8		1976,1±77,8
	Semaine 3	47,3±8,3	28,9±3,8		3081,1±50,2
	Semaine 4	48,2±8,5	28,9±3,8		3412,7±104,7
	Semaine 5	45,0±3,7	30,8±7,3		3560,6±197,4
	Semaine 6	45,5±3,7	30,8±7,3		3646,7±197,4
	Semaine 7	45,3±2,8	26,4±1,7		3696,4±246,1
	Semaine 8	45,7±2,8	26,4±1,7		3986,5±48,6
MOD	Semaine 1	21,1±4,1		36,4±0,1	1691,0±36,1
	Semaine 2	21,1±4,1		37,2±0,1	1976,1±77,8
	Semaine 3	28,5±4,1		37,8±0,2	3081,1±50,2
	Semaine 4	28,5±4,1		38,0±1,2	3412,7±104,7
	Semaine 5	26,4±3,9		42,1±0,2	3560,6±197,4
	Semaine 6	26,4±3,9		40,4±2,2	3646,7±197,4
	Semaine 7	25,7±2,7		41,1±0,5	3696,4±246,1
	Semaine 8	25,7±2,7		41,0±1,5	3986,5±48,6

**Tableau 1.11** : Caractéristiques des différentes séances d'entraînement fractionné de haute intensité (HIIT) et continu d'intensité modérée (MOD).

### 3.3.4 Test d'effort incrémental

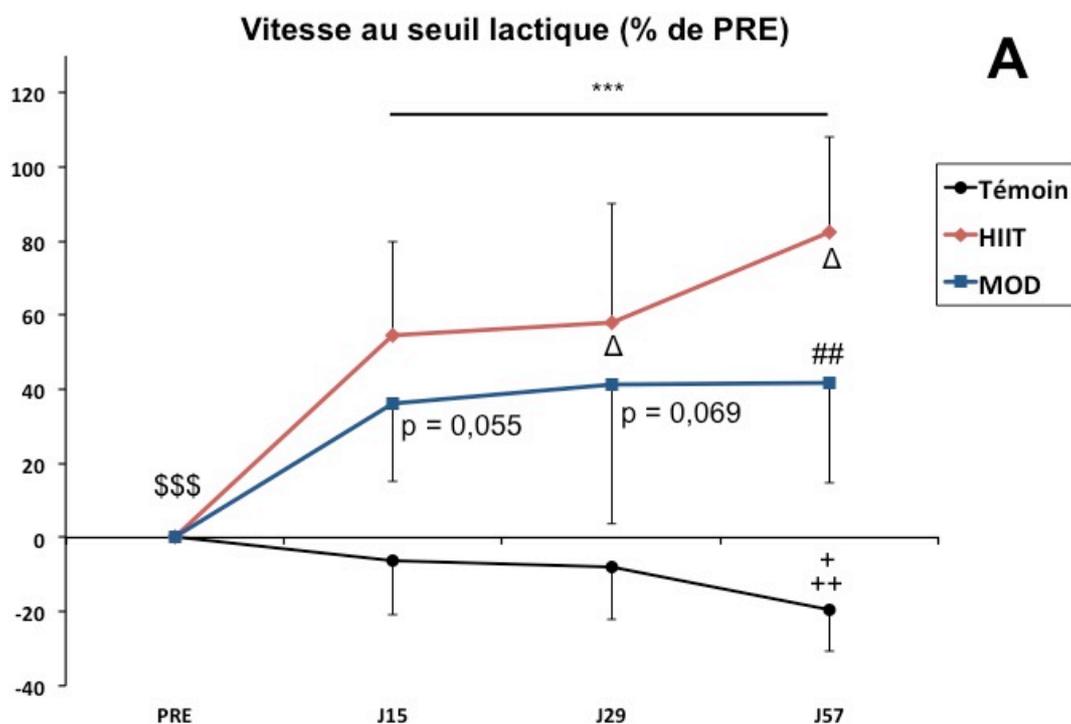
Les HIIT semblent être plus efficaces pour améliorer la capacité aérobie que les MOD à la fin du bloc d'entraînement de 8 semaines. En effet, la  $V_{SL}$  et la  $V_{max}$  sont davantage améliorées pour les HIIT lors du dernier test d'effort. En suivant l'évolution de ces paramètres, il ressort que la  $V_{SL}$  et la  $V_{max}$  augmentent majoritairement de PRE à J15 pour les deux modalités de course. Cependant, la performance est encore améliorée pour les HIIT de J15 à J57 alors qu'elle se stabilise pour les MOD durant cette même période. De plus, le programme HIIT semble induire des effets bénéfiques de la  $V_{SL}$  supérieurs au programme MOD dès J15.

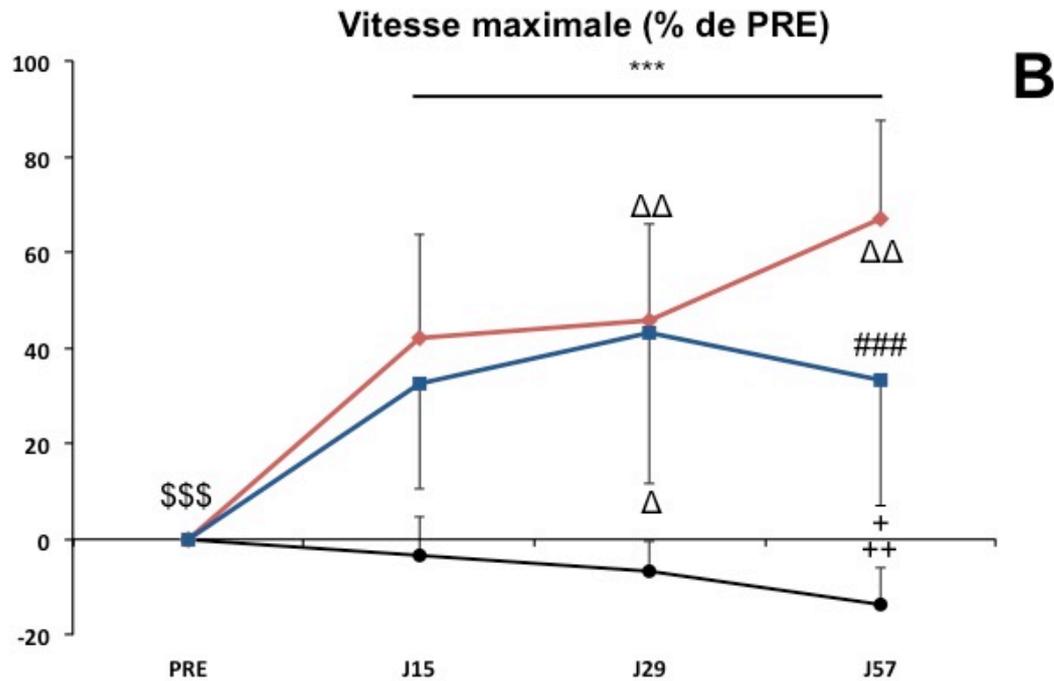
**Vitesse au seuil lactique.** À J15, J29 et J57, la  $V_{SL}$  obtenue chez les deux groupes entraînés est significativement plus élevée que chez les témoins ( $p < 0,001$ ). L'augmentation de la  $V_{SL}$  des HIIT montre une forte tendance à être plus élevée que celle des MOD à J15 ( $p = 0,055$ ) et à J29 ( $p = 0,069$ ). À J57, la  $V_{SL}$  des HIIT est significativement plus élevée que celle des MOD ( $p < 0,01$ ).

Suite à l'entraînement HIIT, la  $V_{SL}$  obtenue aux jours J15, J29 et J57 augmente significativement ( $39,0 \pm 6,4$  m/min,  $42,3 \pm 8,4$  m/min et  $43,2 \pm 4,0$  m/min respectivement ;  $+82 \pm 26$  % de J15 à J57) par rapport à PRE ( $25,5 \pm 3,7$  m/min;  $p < 0,001$  pour tous les jours). Cette augmentation de  $V_{SL}$  est également visible de J15 à J29 ( $p < 0,05$ ) et de J15 à J57 ( $p < 0,05$ ). Après l'exercice MOD, la  $V_{SL}$  augmente à J15, J29 et J57 ( $35,6 \pm 4,8$  m/min,  $38,1 \pm 6,6$  m/min et  $36,3 \pm 5,9$  m/min respectivement ;  $+42 \pm 27$  % de PRE à J57) par rapport à PRE ( $27,2 \pm 5,4$  m/min ;  $p < 0,001$  pour tous les jours), mais aucune différence n'est trouvée entre J15 et J57. Il est donc observé un plateau de performance à partir de J15 pour les MOD contrairement aux HIIT où la performance continue d'augmenter pendant le bloc d'entraînement. Chez les témoins, la  $V_{SL}$  diminue significativement de PRE à J57 ( $27,6 \pm 2,8$  m/min et  $21,8 \pm 3,6$  m/min respectivement ;  $p < 0,05$ ), de J15 à J57 ( $26,5 \pm 3,5$  m/min pour J15 ;  $p < 0,01$ ) et de J29 à J57 ( $25,5 \pm 4,2$  m/min pour J29 ;  $p < 0,05$ ) (**Figure 1.23**). Les performances d'endurance sont donc de moins en moins bonnes chez les animaux sédentaires.

**Vitesse maximale.** De J15 à J57 la  $V_{max}$  des deux groupes entraînés est significativement plus élevée que celle des témoins ( $p < 0,001$ ). Aucune différence n'est observée entre les groupes HIIT et MOD de J15 à J29 (contrairement aux résultats de la  $V_{SL}$ ). En revanche, lors du test d'effort final à J57, la  $V_{max}$  des HIIT est significativement supérieure à celle des MOD ( $p < 0,001$ ).

La  $V_{max}$  des HIIT augmente significativement de PRE à J15, J29 et J57 ( $34,5 \pm 5,1$  m/min,  $48,7 \pm 8,3$  m/min,  $52,8 \pm 9,7$  m/min et  $54,3 \pm 5,7$  m/min respectivement ;  $+67 \pm 21$  % de PRE à J57 ;  $p < 0,001$  pour tous les jours). De plus, leur  $V_{max}$  augmente significativement de J15 à J29 ( $p < 0,01$ ) et de J15 à J57 ( $p < 0,01$ ). A la suite de l'exercice MOD, la  $V_{max}$  augmente significativement de PRE à J57 ( $35,2 \pm 6,1$  m/min,  $45,8 \pm 6,7$  m/min,  $49,5 \pm 7,9$  m/min et  $45,0 \pm 7,6$  m/min, respectivement ;  $+33 \pm 26$  % de PRE à J57 ;  $p < 0,001$  pour tous les jours). De plus, la  $V_{max}$  augmente significativement de J15 à J29 ( $p < 0,05$ ) mais aucune différence n'est observée de J15 à J57 et de J29 à J57 contrairement aux HIIT. Là encore, il est noté un plateau de performance identifié au travers de la  $V_{max}$  uniquement pour le groupe MOD. À l'inverse, pour les témoins, les performances d'endurance baissent au cours du temps car la  $V_{max}$  diminue significativement de PRE à J57 ( $34,8 \pm 2,1$  m/min et  $30,0 \pm 2,6$  m/min respectivement ;  $p < 0,05$ ), de J15 à J57 ( $33,4 \pm 2,7$  m/min pour J15 ;  $p < 0,01$ ) et de J29 à J57 ( $32,6 \pm 3,4$  m/min pour J29 ;  $p < 0,05$ ) (Figure 1.23).





**Figure 1.23 :** Vitesse au seuil lactique ( $V_{SL}$ ) (A) et vitesse maximale ( $V_{max}$ ) (B) obtenues lors des tests d'effort, exprimées en pourcentage de la valeur PRE. \* indique une  $V_{SL}$  et une  $V_{max}$  significativement plus élevée de J15 à J57 pour les HIIT et MOD par rapport aux témoins. # indique une  $V_{SL}$  et une  $V_{max}$  significativement plus élevée à J57 pour les HIIT par rapport aux MOD. \$ indique une  $V_{SL}$  et une  $V_{max}$  significativement plus faible à PRE par rapport à J15, J29 et J57 dans les groupes HIIT et MOD. Δ indique une augmentation de la  $V_{SL}$  et de la  $V_{max}$  entre J15 et J29 et J15 et J57 pour les HIIT et entre J15 et J29 pour les MOD uniquement pour la  $V_{max}$ . + indique une diminution significative de la  $V_{SL}$  et de la  $V_{max}$  à J57 comparé à PRE, J15 et J29 pour les témoins. De plus, la  $V_{SL}$  des HIIT suit une forte tendance à être plus élevée que celle des MOD à J15 ( $p=0,055$ ) et à J29 ( $p=0,069$ ). \*\*\* ( $p<0,001$ ) ; \$ ( $p<0,05$ ) ; ## ( $p<0,01$ ) ; ### ( $p<0,001$ ) ; \$\$\$ ( $p<0,001$ ) ; Δ ( $p<0,05$ ) ; ΔΔ ( $p<0,01$ ) ; + ( $p<0,05$ ) ; ++ ( $p<0,01$ ).

Par ailleurs, aucune différence entre les groupes n'a été observée sur la concentration de lactate obtenue à la fin de chaque test d'effort incrémental du protocole (Tableau 1.10).

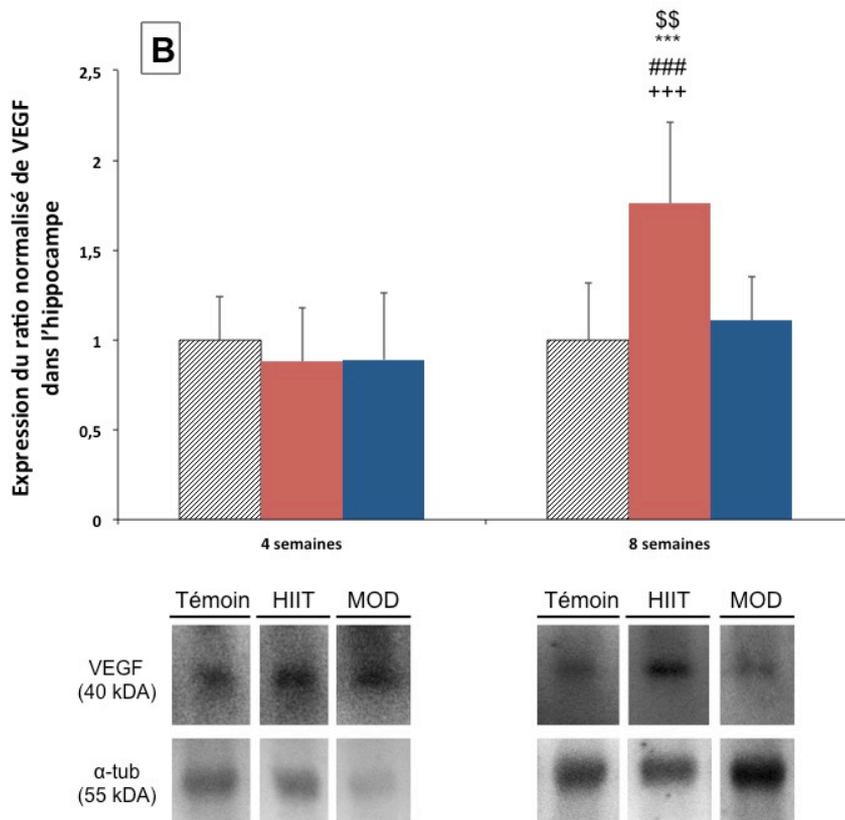
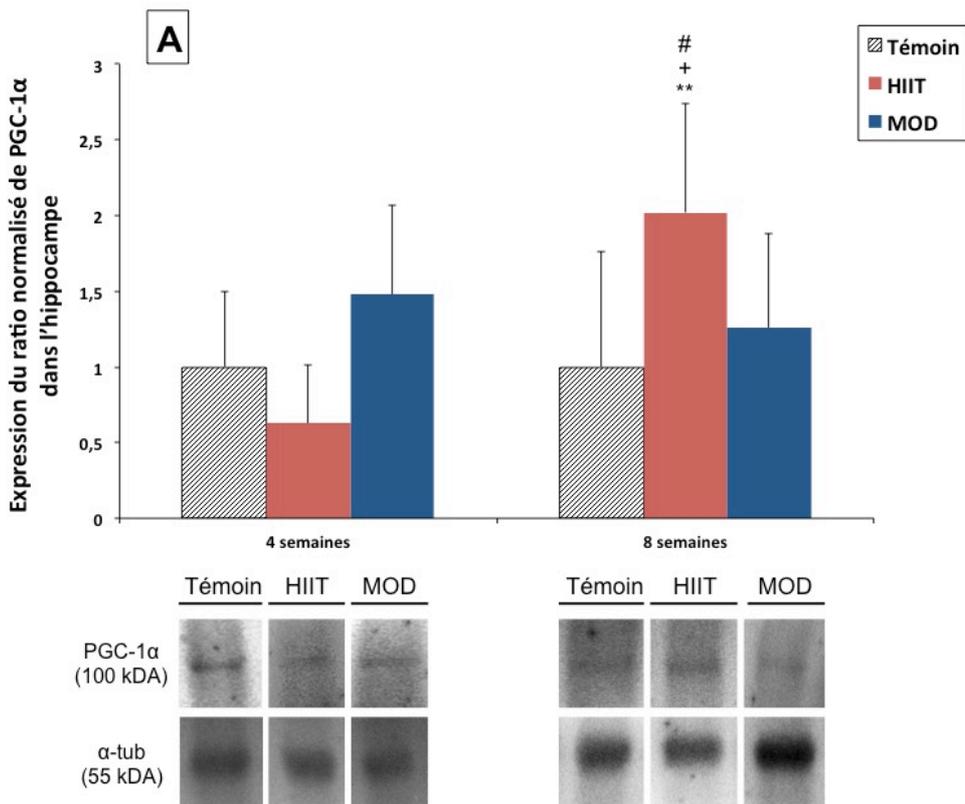
		Test du NOR					Test du Y-Maze					Lactate en fin de test d'effort			
		PRE	J15	J29	J42	J57	PRE	J15	J29	J42	J57	PRE	J15	J29	J57
Témoïn	Moyenne	0,61	0,52	0,62	0,59	0,46	0,65	0,66	0,68	0,70	0,74	4,5	4,0	4,9	5,5
	SD	0,18	0,13	0,16	0,30	0,26	0,15	0,13	0,16	0,09	0,08	1,5	0,7	2,1	1,8
HIIT	Moyenne	0,59	0,57	0,57	0,56	0,63	0,70	0,75	0,64	0,66	0,64	4,1	3,8	4,1	5,3
	SD	0,14	0,22	0,17	0,09	0,20	0,18	0,16	0,14	0,20	0,12	1,4	1,9	1,4	1,3
MOD	Moyenne	0,53	0,61	0,49	0,51	0,54	0,63	0,68	0,70	0,60	0,70	3,8	3,6	3,8	5,1
	SD	0,18	0,16	0,21	0,16	0,09	0,12	0,11	0,11	0,12	0,10	0,9	1,5	1,8	3,0

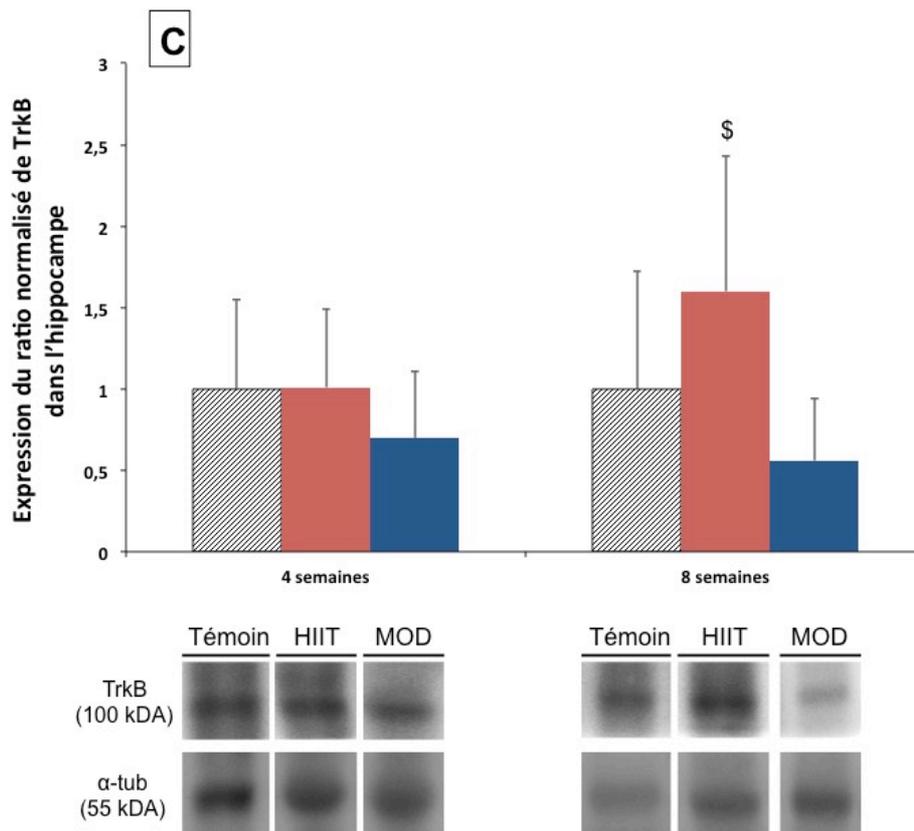
**Tableau 1.10 :** Résultats des tests cognitifs ainsi que la lactatémie post-test d'effort. Ces moyennes sont établies par calcul de l'index de reconnaissance pour le test du *Novel Object Recognition* (NOR), du nombre d'alternance lors du test du Y-Maze et de la concentration de lactate (en  $\text{mmol.l}^{-1}$ ) obtenue à la fin des tests d'effort.

*Expérimentation complémentaire.* La  $V_{\max}$  des 3 animaux additionnels n'est pas différente du groupe Témoin dans notre étude (données non présentées).

### 3.3.5 Analyses des protéines cérébrales et musculaires

*Expression des protéines cérébrales obtenues par Western blot.* Au niveau de l'expression protéique de PGC-1 $\alpha$  dans l'hippocampe droit, nos résultats montrent que les HIIT 8 semaines ( $2,02 \pm 0,72$ ) ont une expression significativement supérieure aux groupes HIIT 4 semaines ( $0,63 \pm 0,38$  ;  $p < 0,01$ ), Témoin 4 semaines ( $1 \pm 0,50$  ;  $p < 0,05$ ) et Témoin 8 semaines ( $1 \pm 0,76$  ;  $p < 0,05$ ) (**Figure 1.24**). Il en est de même pour l'expression de VEGF qui est significativement supérieure chez les HIIT 8 semaines ( $1,76 \pm 0,45$ ) par rapport aux groupes HIIT 4 semaines ( $0,88 \pm 0,30$  ;  $p < 0,001$ ), Témoin 4 semaines ( $1 \pm 0,24$  ;  $p < 0,001$ ), Témoin 8 semaines ( $1 \pm 0,32$  ;  $p < 0,001$ ) et MOD 8 semaines ( $1,11 \pm 0,24$  ;  $p < 0,01$ ) (**Figure 1.24**). L'expression du récepteur spécifique du BDNF, le TrkB est significativement supérieure pour les HIIT 8 semaines ( $1,60 \pm 0,83$ ) par rapport aux MOD 8 semaines ( $0,56 \pm 0,38$  ;  $p < 0,05$ ) (**Figure 1.24**).





**Figure 1.24 :** Expression des protéines Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma Coactivator 1-alpha (PGC-1 $\alpha$ ) (A), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (B) et Tropomyosine Receptor Kinase B (TrkB) (C) dans l'hippocampe droit, à 4 et 8 semaines. Pour rappel, cette mesure est obtenue par le calcul : Protéine d'intérêt normalisé sur la protéine de normalisation / la moyenne de la protéine d'intérêt du groupe témoin normalisé sur la protéine de normalisation du groupe témoin. \* indique qu'il y a une augmentation significative de l'expression protéique des HIIT 8 semaines par rapport aux HIIT 4 semaines. # indique que l'expression protéique des HIIT 8 semaines est significativement supérieure aux témoins 8 semaines. \$ indique que l'expression protéique des HIIT 8 semaines est significativement supérieure aux témoins 4 semaines. + indique que l'expression protéique des HIIT 8 semaines est significativement supérieure aux témoins 4 semaines. \*\* (p<0,01) ; \*\*\* (p<0,001) ; # (p<0,05) ; ### (p<0,001) ; \$ (p<0,05) ; \$\$ (p<0,01) ; + (p<0,05) ; +++ (p<0,001).

En revanche, aucune différence significative n'a été retrouvée dans l'analyse de l'expression du facteur de transcription, ERR- $\alpha$ , ainsi que de celle de la CTSB. Les résultats détaillés de ces 5 protéines se trouvent dans le **Tableau 1.12**. De plus, l'expression de AMPK- $\alpha$ , FNDC5, neurotrophin receptor p75<sup>NTR</sup> (p75<sup>NTR</sup>) et Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGF-R2) n'a pas montré de modifications significatives suite aux entraînements (données non présentées).

Cerveau					
		ERR- $\alpha$ / GAPDH		CTSB / $\alpha$ -tubuline	
		4S	8S	4S	8S
Témoïn	<b>moyenne</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
	<b>SD</b>	<b>0,73</b>	<b>0,4</b>	<b>0,1</b>	<b>0,46</b>
HIIT	<b>moyenne</b>	<b>0,75</b>	<b>0,9</b>	<b>1,02</b>	<b>0,85</b>
	<b>SD</b>	<b>0,33</b>	<b>0,14</b>	<b>0,13</b>	<b>0,22</b>
MOD	<b>moyenne</b>	<b>0,62</b>	<b>1,08</b>	<b>0,78</b>	<b>0,89</b>
	<b>SD</b>	<b>0,33</b>	<b>0,65</b>	<b>0,16</b>	<b>0,16</b>

Tableau 1.12 : Expression des protéines Estrogen Related Receptor alpha (ERR- $\alpha$ ) et Cathepsin B (CTSB) dans l'hippocampe droit, à 4 et 8 semaines.

*Expression des protéines musculaires du triceps brachii obtenues par Western blot.*

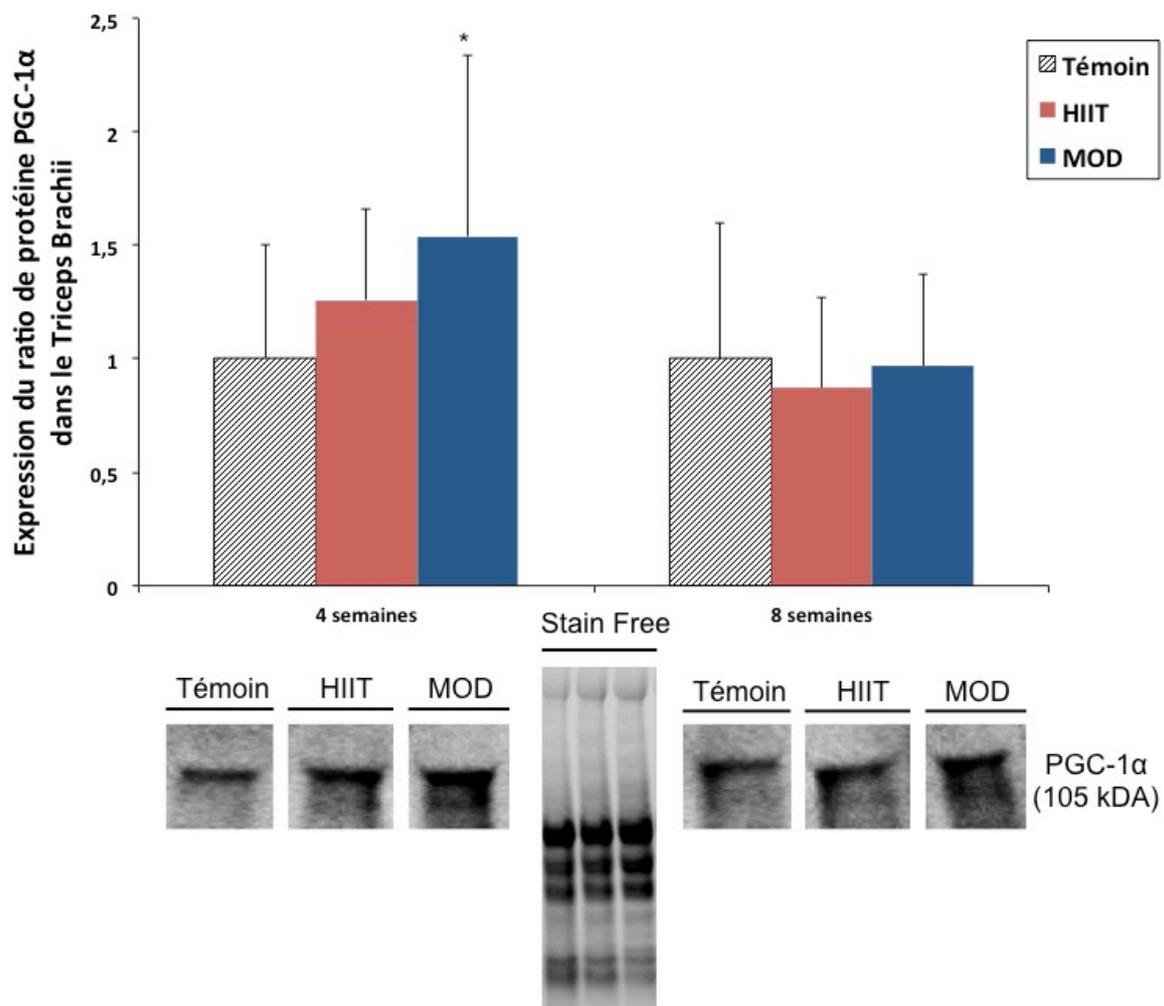
Aucune différence significative entre les groupes n'est observée pour l'expression des protéines suivantes : puromycine, CA3, MHC<sub>tot</sub>, Cyt C, Fis1, PDK4<sup>1</sup> et SIRT1 (Tableau 1.13).

Muscles - Triceps Brachii															
		Puromycine		CA3		MHC <sub>tot</sub>		Cyt C		Fis 1		PDK4		SIRT 1	
		4S	8S	4S	8S	4S	8S	4S	8S	4S	8S	4S	8S	4S	8S
Témoïn	<b>Moyenne</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
	<b>SD</b>	<b>0,5</b>	<b>0,8</b>	<b>0,1</b>	<b>0,4</b>	<b>0,9</b>	<b>0,4</b>	<b>1,2</b>	<b>0,7</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>	<b>0,4</b>	<b>0,6</b>	<b>0,6</b>
HIIT	<b>Moyenne</b>	<b>1,12</b>	<b>1,21</b>	<b>1,02</b>	<b>0,87</b>	<b>1,06</b>	<b>1,12</b>	<b>1,09</b>	<b>1</b>	<b>0,83</b>	<b>1,14</b>	<b>0,78</b>	<b>1,13</b>	<b>1,98</b>	<b>1,17</b>
	<b>SD</b>	<b>0,5</b>	<b>0,4</b>	<b>0,4</b>	<b>0,3</b>	<b>0,7</b>	<b>0,8</b>	<b>0,7</b>	<b>0,8</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3</b>	<b>0,3</b>	<b>0,2</b>	<b>2,1</b>	<b>0,9</b>
MOD	<b>Moyenne</b>	<b>1,04</b>	<b>0,95</b>	<b>1,14</b>	<b>0,75</b>	<b>0,93</b>	<b>0,92</b>	<b>1,47</b>	<b>1,25</b>	<b>1,08</b>	<b>1,01</b>	<b>1,13</b>	<b>1,36</b>	<b>1,51</b>	<b>1,79</b>
	<b>SD</b>	<b>0,06</b>	<b>0,1</b>	<b>0,3</b>	<b>0,2</b>	<b>0,5</b>	<b>0,7</b>	<b>1,2</b>	<b>1,3</b>	<b>0,2</b>	<b>0,3</b>	<b>0,5</b>	<b>0,4</b>	<b>1</b>	<b>1,4</b>

Tableau 1.13 : Expression des protéines sans différences significatives dans le Triceps Brachii, à 4 et 8 semaines. Carbinic Anhydrase III (CA3), Cytochrome C (Cyt C), Mitochondrial fission protein 1 (Fis1), Myosin Heavy Chain total (MHC<sub>tot</sub>), Pyruvate Dehydrogenase lipoamide Kinase isozyne 4 (PDK4), Suiirtuin 1 (SIRT1).

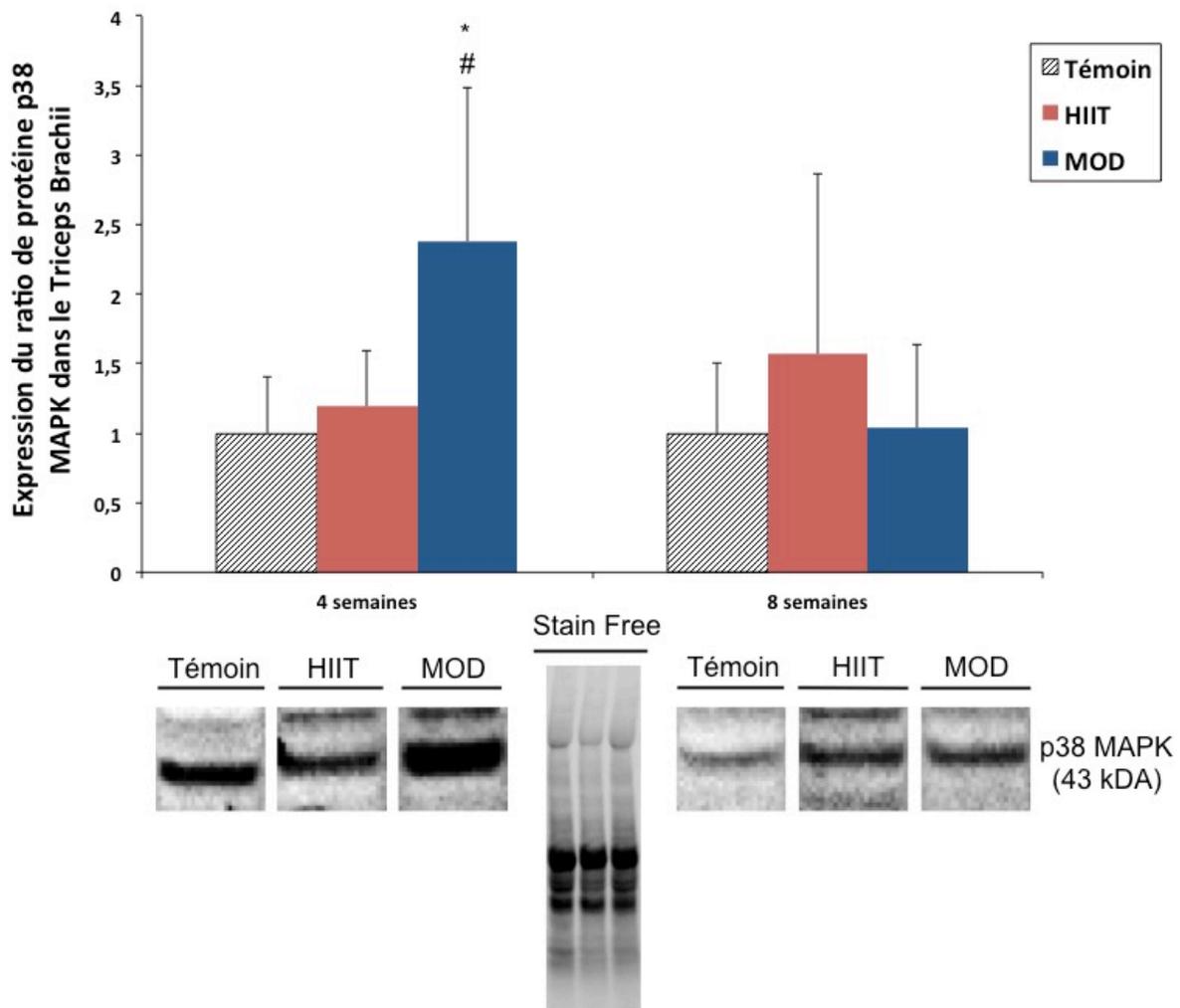
<sup>1</sup> Pyruvate Dehydrogenase lipoamide Kinase isozyne 4

Cependant, les MOD favorisent l'activité aérobie à partir de l'augmentation concomitante de l'expression de p38MAPK, PGC-1 $\alpha$  et COX4 à 4 semaines. En effet, l'expression de PGC-1 $\alpha$  des MOD 4 semaines ( $1,54\pm 0,8$ ) est significativement supérieure aux HIIT 8 semaines ( $0,87\pm 0,4$ ;  $p<0,05$ ). En revanche, aucune différence significative n'est retrouvée entre les groupes Témoin 4 et 8 semaines ( $1\pm 0,5$  et  $1\pm 0,6$ , respectivement) et les HIIT 4 semaines ( $1,26\pm 0,4$ ) et MOD 8 semaines ( $0,97\pm 0,4$ ) (Figure 1.25).



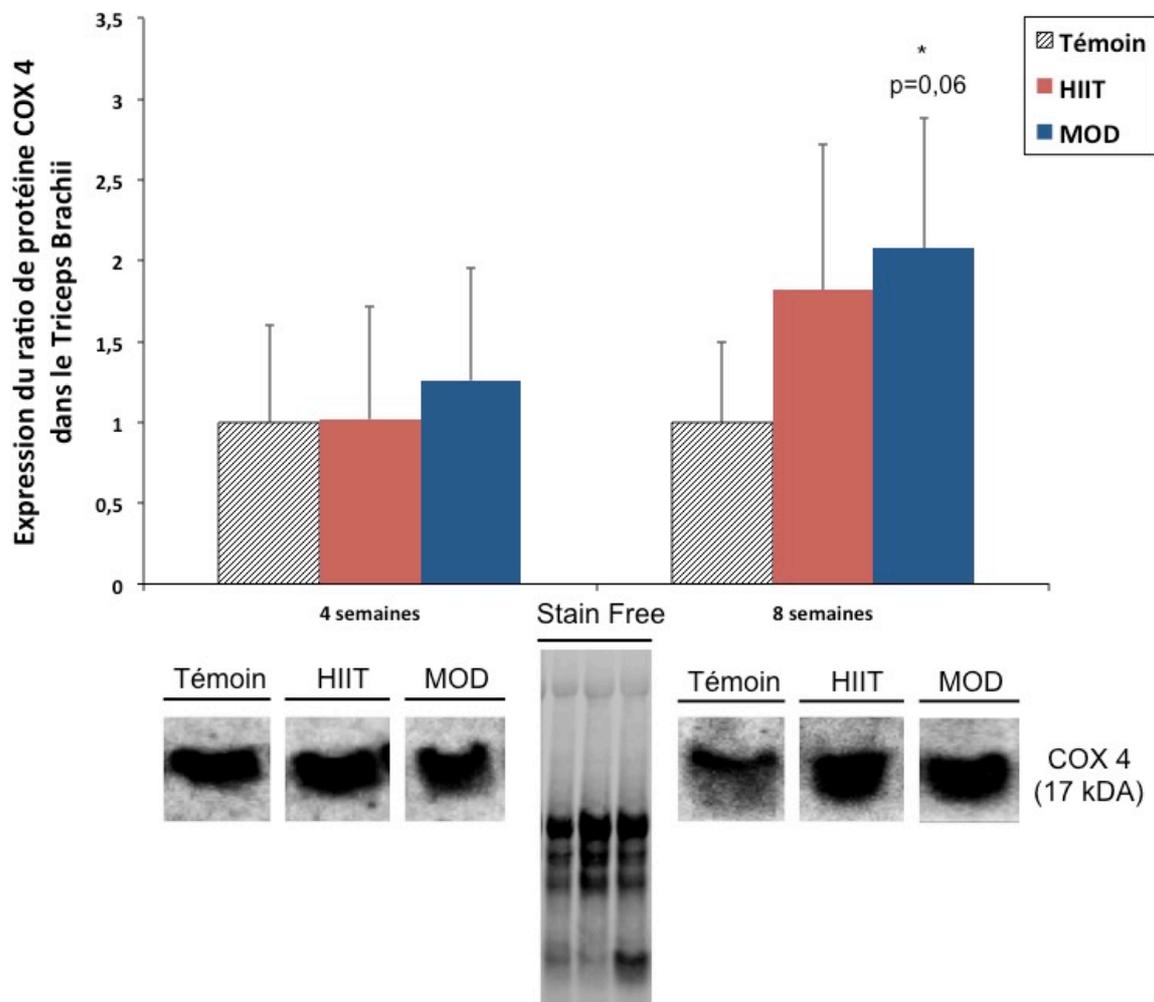
**Figure 1.25 :** Expression de la protéine Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma Coactivator 1-alpha (PGC-1 $\alpha$ ) dans le Triceps Brachii, à 4 et 8 semaines. \* indique que l'expression de PGC-1 $\alpha$  des HIIT 8 semaines est significativement inférieure aux MOD 4 semaines. \* ( $p<0,05$ ).

L'expression de p38MAPK des MOD 4 semaines ( $2,38 \pm 1,1$ ;  $p < 0,05$ ) est significativement supérieure aux témoins 4 et 8 semaines ( $1 \pm 0,4$  et  $1 \pm 0,5$ , respectivement). De plus, les MOD 4 semaines ont une expression de p38MAPK significativement supérieure aux MOD 8 semaines ( $1,04 \pm 0,6$ ;  $p < 0,05$ ). En revanche, aucune différence significative n'est retrouvée avec les HIIT 4 et 8 semaines ( $1,19 \pm 0,4$  et  $1,57 \pm 1,3$ , respectivement) (**Figure 1.26**).



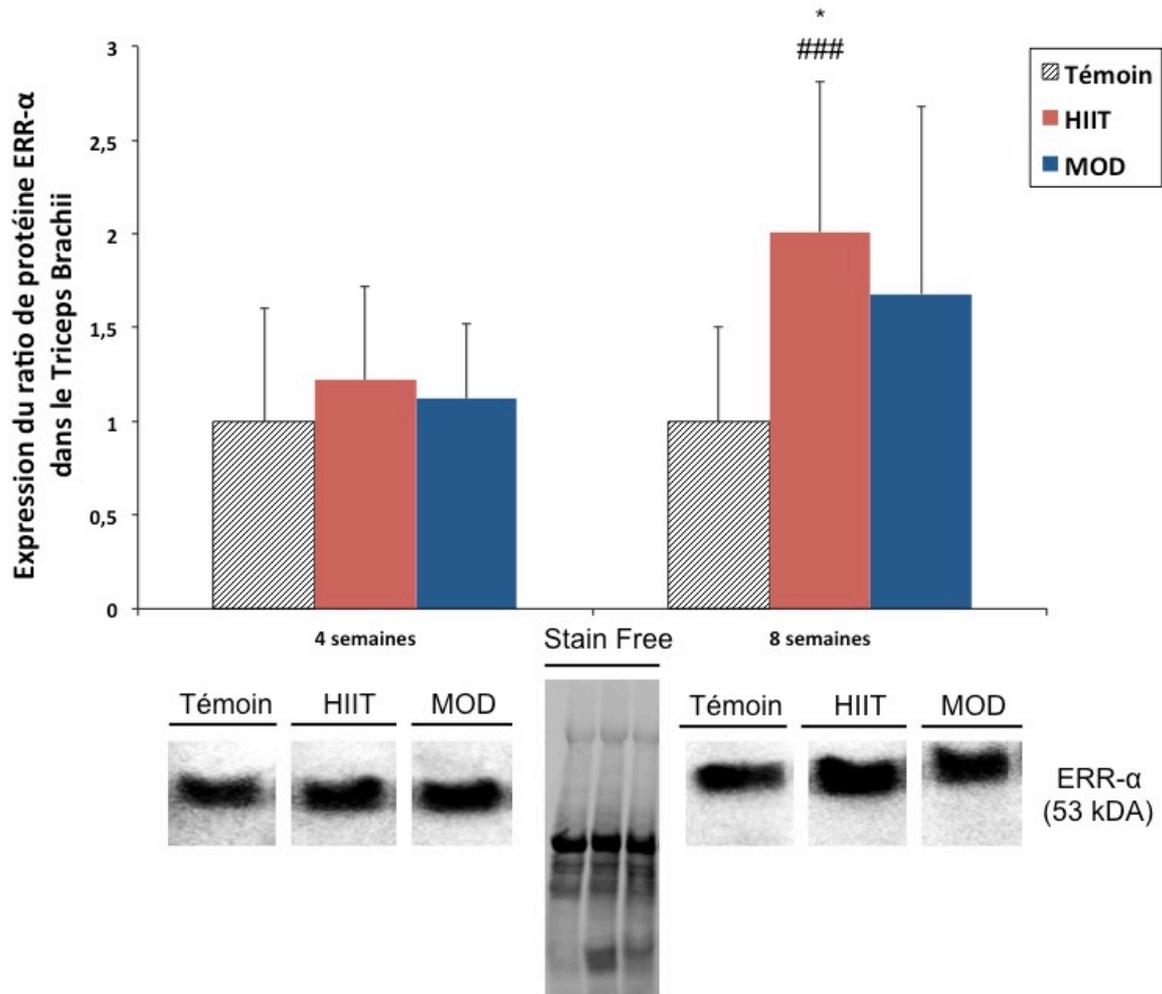
**Figure 1.26 :** Expression de la protéine p38 Mitogen-Activated Protein Kinases (p38MAPK) dans le Triceps Brachii, à 4 et 8 semaines. # indique que l'expression de p38MAPK des MOD 4 semaines est significativement supérieure aux témoins 4 et 8 semaines. \* indique que l'expression de p38MAPK des MOD 4 semaines est significativement supérieure aux MOD 8 semaines. # ( $p < 0,05$ ) ; \* ( $p < 0,05$ ).

De plus, l'expression de COX4 chez les MOD 8 semaines suit une forte tendance à être supérieure aux HIIT 4 semaines ( $1,2 \pm 0,7$ ;  $p=0,06$ ). Il est également observé que l'expression de COX4 pour les MOD 8 semaines ( $2,08 \pm 0,8$ ) est significativement supérieure à celui des témoins 4 semaines et 8 semaines ( $1 \pm 0,6$  et  $1 \pm 0,5$ , respectivement;  $p < 0,05$  pour les deux groupes) (Figure 1.27).



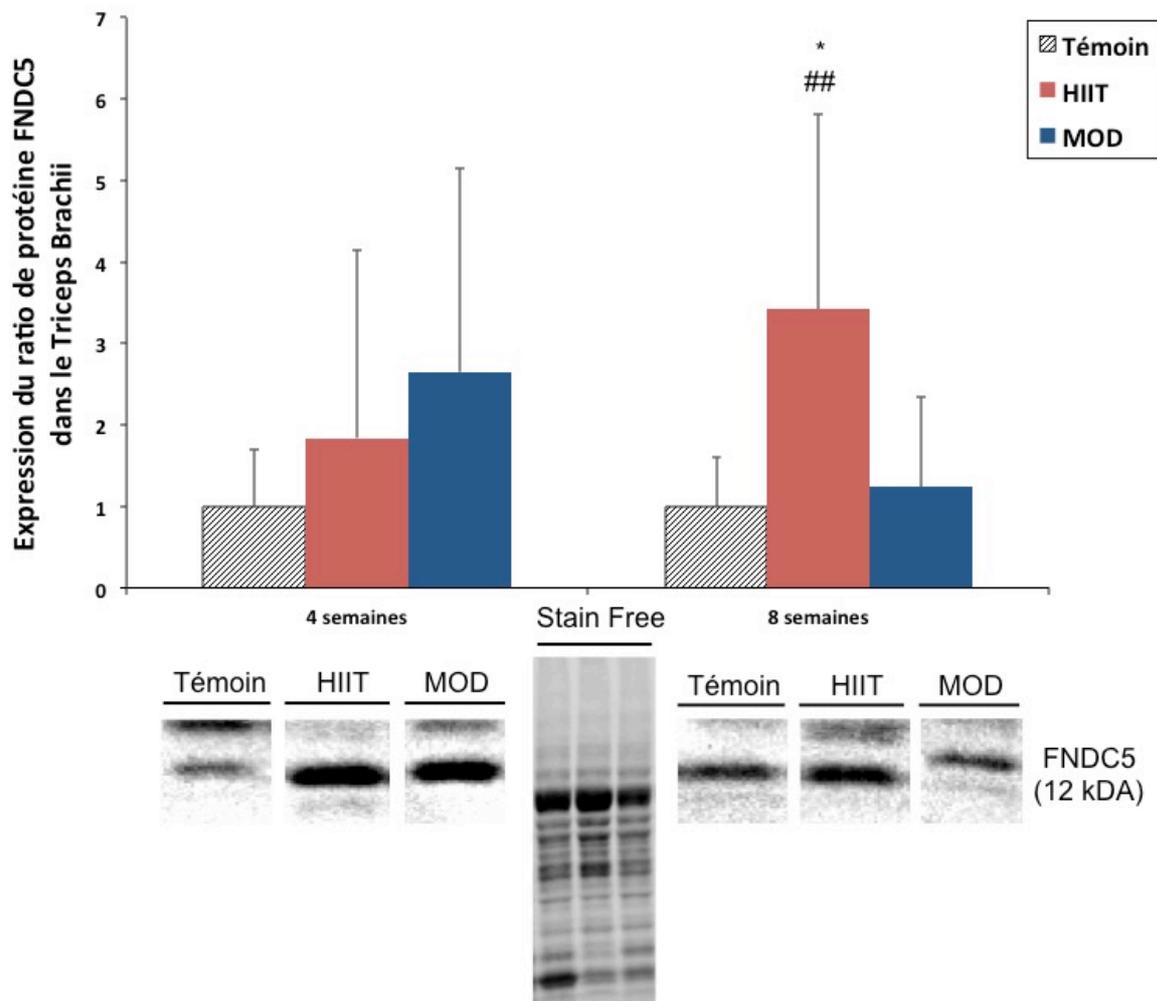
**Figure 1.27 :** Expression de la protéine Cytochrome C Oxidase subunit 4 (COX4) dans le Triceps Brachii, à 4 et 8 semaines. \* indique que l'expression de COX4 des MOD 8 semaines est significativement supérieure aux témoins 4 et 8 semaines. De plus, l'expression de COX4 suit une forte tendance ( $p=0,06$ ) à être plus élevée chez les MOD 8 semaines par rapport aux HIIT 4 semaines. \* ( $p < 0,05$ ).

L'expression de ERR- $\alpha$  des HIIT 8 semaines ( $2,01\pm 0,8$ ) est significativement supérieure à celle des témoins 4 semaines et 8 semaines ( $1\pm 0,6$  et  $1\pm 0,5$ , respectivement ;  $p < 0,001$  pour les deux groupes Témoin) ainsi que des HIIT 4 semaines ( $1,22\pm 0,5$  ;  $p < 0,05$ ). En revanche, les HIIT 8 semaines ne sont pas différents du groupe MOD 8 semaines ( $1,68\pm 1$ ) (Figure 1.28).



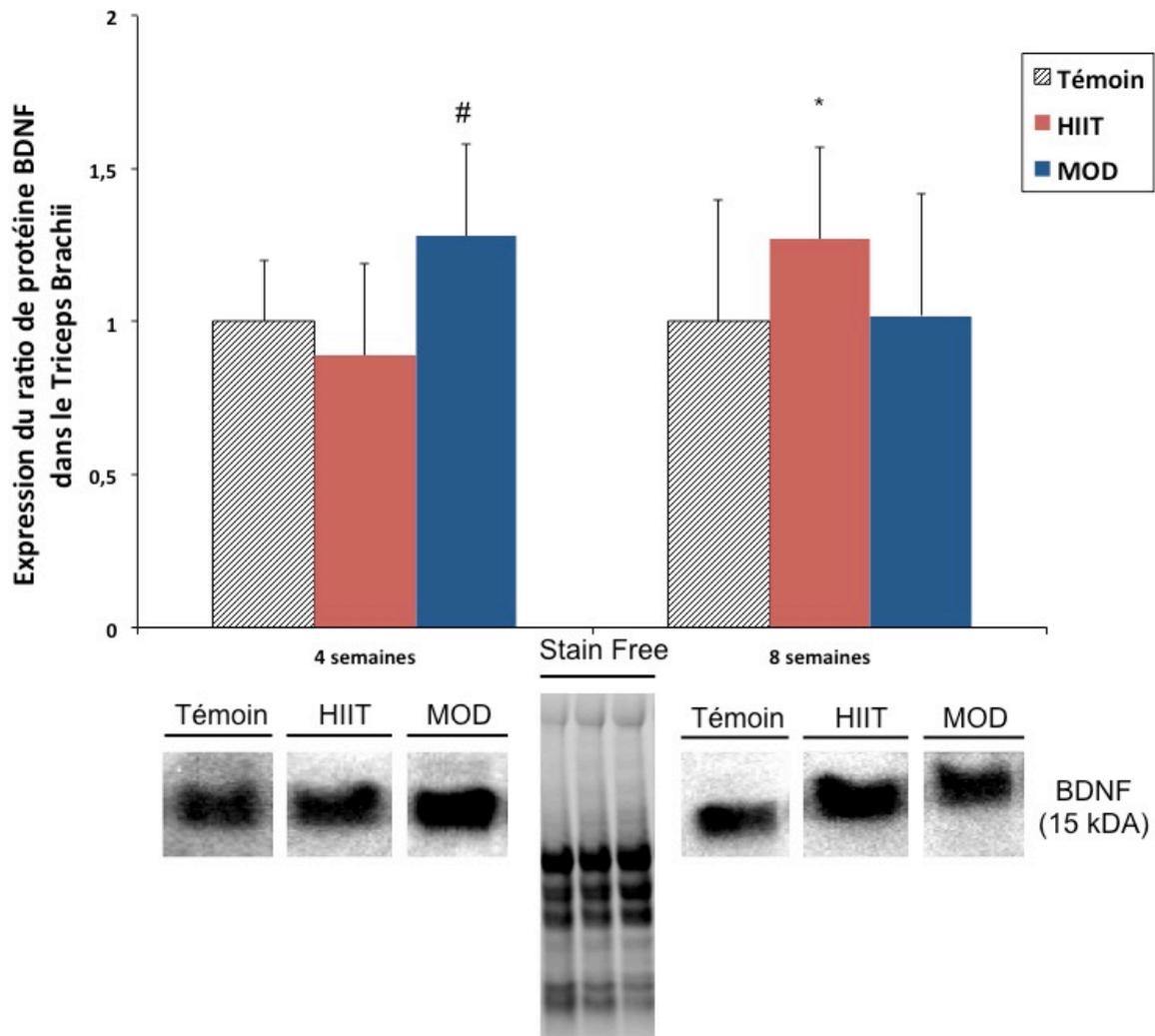
**Figure 1.28 :** Expression de la protéine Estrogen Related Receptor alpha (ERR- $\alpha$ ) dans le Triceps Brachii à 4 et 8 semaines. \* indique que l'expression de ERR- $\alpha$  des HIIT 8 semaines est significativement supérieure aux HIIT 4 semaines. # indique que l'expression de ERR- $\alpha$  des HIIT 8 semaines est significativement supérieure aux témoins 4 et 8 semaines. \* ( $p < 0,05$ ) ; ### ( $p < 0,001$ ).

Nos résultats montrent que l'expression de FNDC5 des HIIT 8 semaines ( $3,42 \pm 2,4$ ) est significativement supérieure aux témoins 4 semaines et 8 semaines ( $1 \pm 0,7$  et  $1 \pm 0,6$ , respectivement ;  $p < 0,01$  pour les deux groupes). De plus, l'expression de FNDC5 pour les HIIT 8 semaines est significativement supérieure aux MOD 8 semaines ( $1,24 \pm 1,1$  ;  $p < 0,05$ ). En revanche, les HIIT 8 semaines ne sont pas différents significativement des groupes HIIT 4 semaines ( $1,84 \pm 2,3$ ) (Figure 1.29).



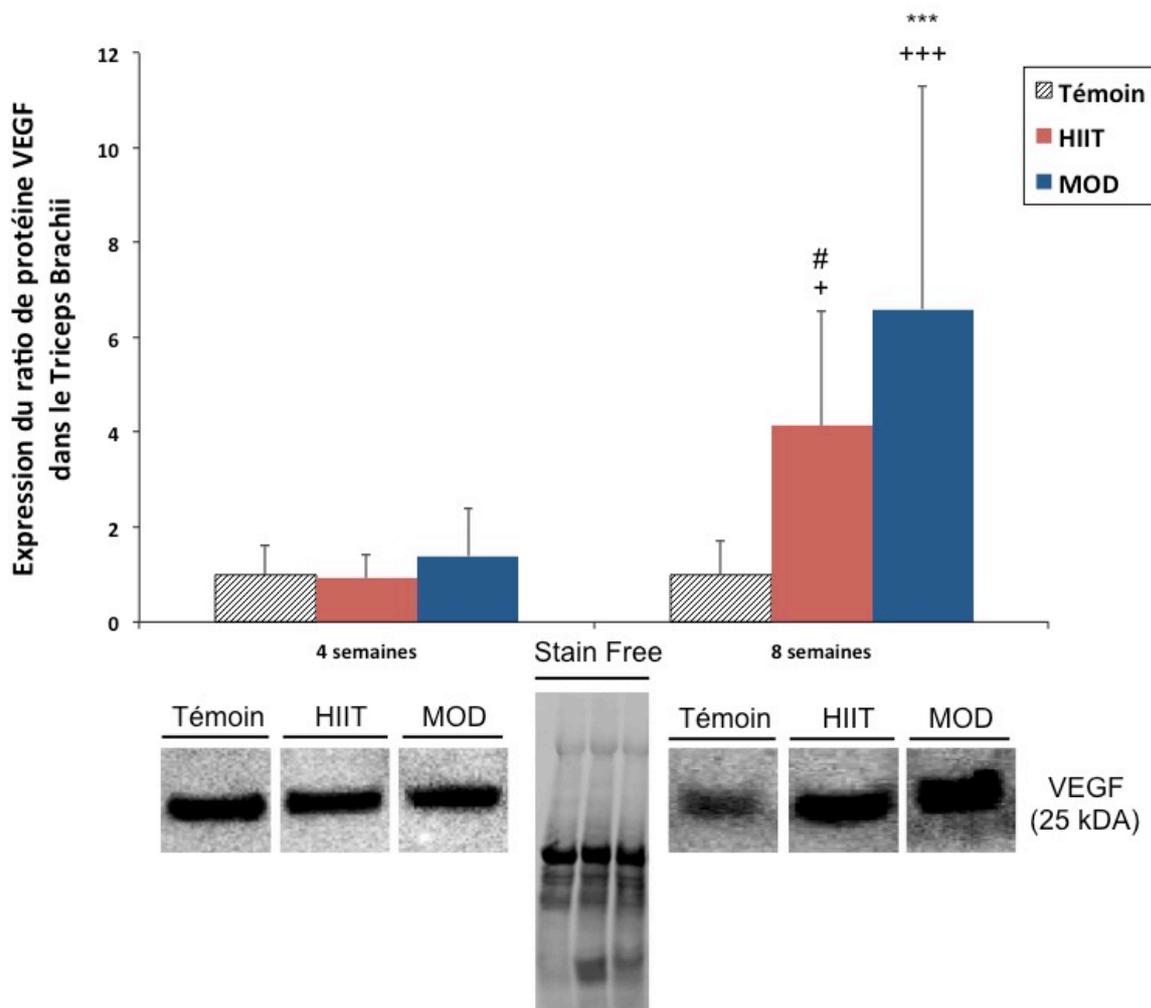
**Figure 1.29 :** Expression de la protéine *Fibronectin type III Domain-Containing protein 5 (FNDC5)* dans le *Triceps Brachii*, à 4 et 8 semaines. \* indique que l'expression de FNDC5 des HIIT 8 semaines est significativement supérieure aux MOD 8 semaines. # indique que l'expression de FNDC5 des HIIT 8 semaines est significativement supérieure aux témoins 4 et 8 semaines. \* ( $p < 0,05$ ) ; ## ( $p < 0,01$ ).

Nos résultats montrent que les groupes MOD 4 semaines ( $1,28 \pm 0,3$  ;  $p < 0,05$ ) et HIIT 8 semaines ( $1,27 \pm 0,3$  ;  $p < 0,05$ ) présentent un taux de BDNF significativement supérieur aux groupes HIIT 4 semaines ( $0,89 \pm 0,3$ ). En revanche, aucune différence n'est trouvée avec les groupes MOD 8 semaines ( $1,02 \pm 0,4$ ) et les témoins 4 et 8 semaines ( $1 \pm 0,2$  et  $1 \pm 0,4$ , respectivement) (Figure 1.30).



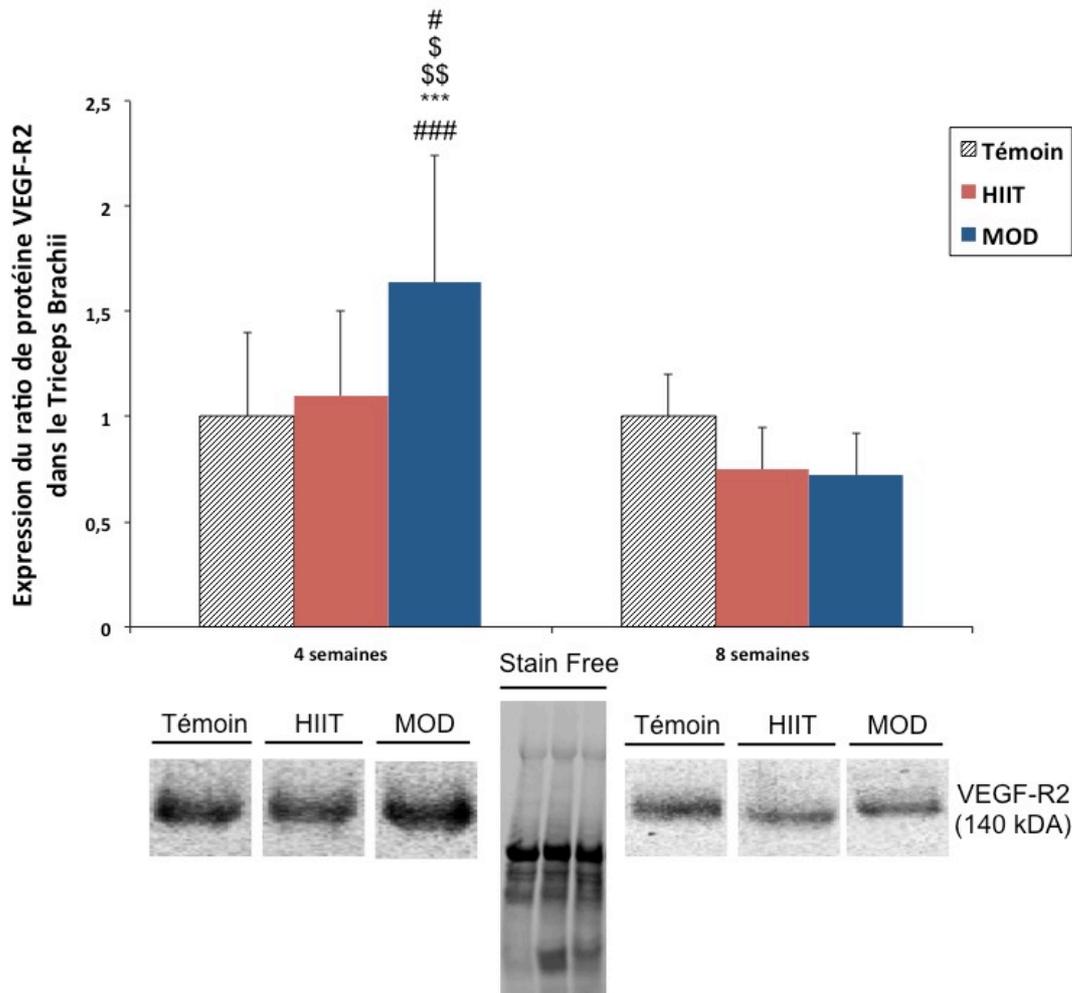
**Figure 1.30 :** Expression de la protéine Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) dans le Triceps Brachii, à 4 et 8 semaines. \* indique que l'expression de BDNF des HIIT 8 semaines est significativement supérieure aux HIIT 4 semaines. # indique que l'expression de BDNF des MOD 4 semaines est significativement supérieure aux HIIT 4 semaines. \* ( $p < 0,05$ ) ; # ( $p < 0,05$ ).

L'expression de VEGF des HIIT 8 semaines ( $4,14 \pm 2,4$  ;  $p < 0,05$  pour les deux groupes) et MOD 8 semaines ( $6,6 \pm 4,6$  ;  $p < 0,001$  pour les deux groupes) est significativement supérieure aux témoins 4 et 8 semaines ( $1 \pm 0,6$  et  $1 \pm 0,7$ , respectivement). De plus, l'expression protéique des MOD 8 semaines est significativement supérieure aux MOD 4 semaines ( $1,39 \pm 1$  ;  $p < 0,001$ ). De même, les HIIT 8 semaines ont une expression de VEGF significativement supérieure aux HIIT 4 semaines ( $0,92 \pm 0,5$  ;  $p < 0,05$ ) (Figure 1.31).



**Figure 1.31 : Expression de la protéine Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dans le Triceps Brachii à 4 et 8 semaines.** \* indique que l'expression de VEGF des MOD 8 semaines est significativement supérieure aux MOD 4 semaines. + indique que l'expression de VEGF des HIIT et MOD 8 semaines est significativement supérieure aux témoins 4 et 8 semaines. # indique que l'expression de VEGF des HIIT 8 semaines est significativement supérieure aux HIIT 4 semaines. \*\*\* ( $p < 0,001$ ) ; + ( $p < 0,05$ ) ; +++ ( $p < 0,001$ ) ; # ( $p < 0,05$ ).

L'expression de VEGF-R2 pour les MOD 4 semaines ( $1,64 \pm 0,6$ ) est significativement supérieure aux témoins 4 et 8 semaines ( $1 \pm 0,4$  et  $1 \pm 0,2$  réciproquement ;  $p < 0,001$  pour les deux groupes), aux HIIT 4 et 8 semaines ( $1,1 \pm 0,4$  et  $0,75 \pm 0,2$  ;  $p < 0,05$  et  $p < 0,001$  réciproquement) ainsi qu'aux MOD 8 semaines ( $0,72 \pm 0,2$  ;  $p < 0,001$ ) (Figure 1.32).



**Figure 1.32 :** Expression de la protéine Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGF-R2) dans le Triceps Brachii à 4 et 8 semaines. \* indique que l'expression de VEGF-R2 des MOD 4 semaines est significativement supérieure aux MOD 8 semaines. \$ indique que l'expression de VEGF-R2 des MOD 4 semaines est significativement supérieure aux témoins 4 et 8 semaines. # indique que l'expression de VEGF-R2 des MOD 4 semaines est significativement supérieure aux HIIT 4 et 8 semaines. \*\*\* ( $p < 0,001$ ) ; \$ ( $p < 0,05$ ) ; \$\$ ( $p < 0,01$ ) ; # ( $p < 0,05$ ) ; ### ( $p < 0,001$ ).

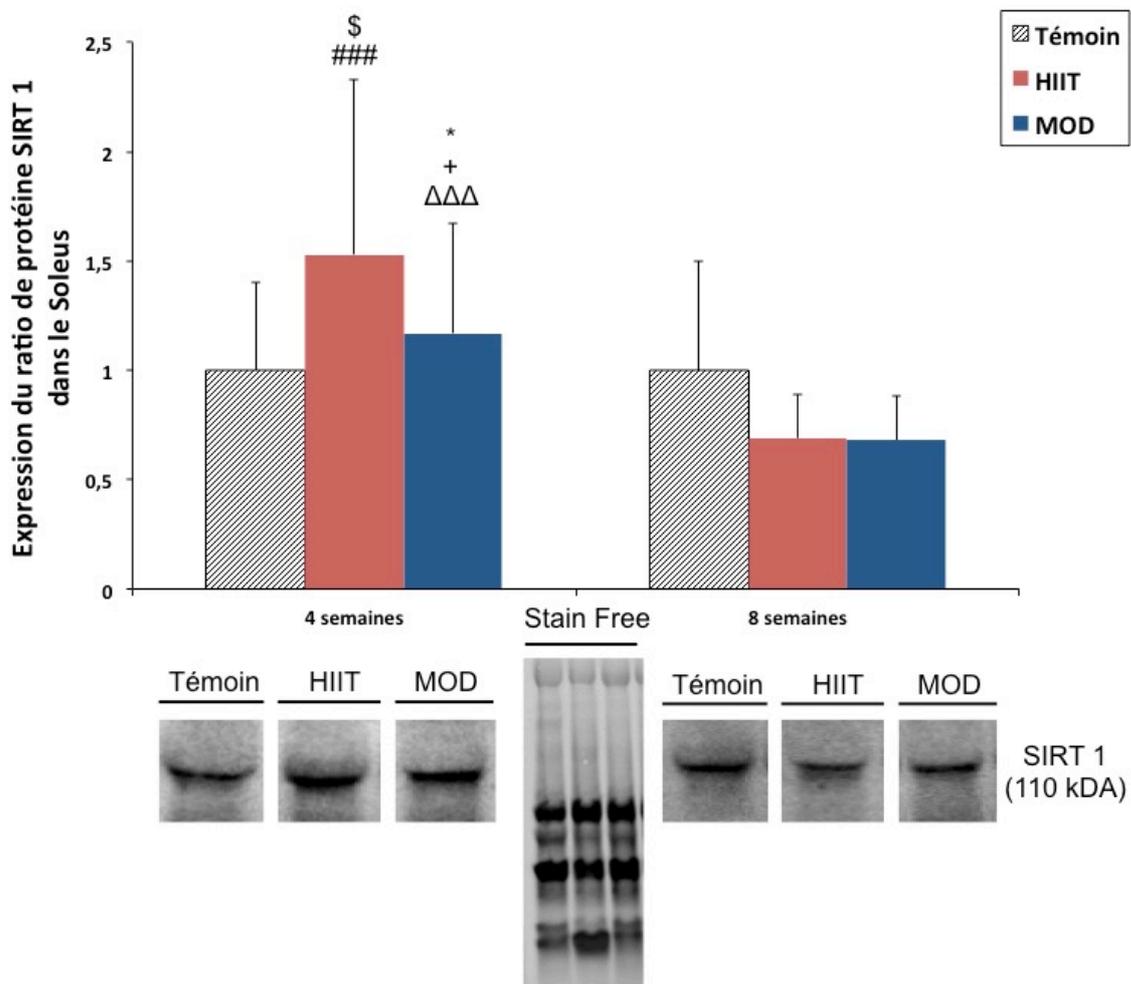
***Expression des protéines musculaires du soleus obtenues par Western blot.***

Les résultats sur l'expression de ERR- $\alpha$ , p38MAPK, puromycine, VEGF-R2, CA3, MHC<sub>tot</sub> et PGC-1 $\alpha$  dans le muscle *soleus* n'indiquent pas de différence significative entre les groupes (Tableau 1.14).

Muscles - Soleus															
		ERR- $\alpha$		Puromycine		CA3		PGC-1 $\alpha$		MHC <sub>tot</sub>		VEGF-R2		p38 MAPK	
		4S	8S	4S	8S	4S	8S	4S	8S	4S	8S	4S	8S	4S	8S
Témoin	Moyenne	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	SD	0,7	0,6	0,2	0,9	0,6	0,6	0,7	0,8	1,1	0,8	0,3	0,4	0,3	0,3
HIIT	Moyenne	1,14	1,21	1,08	1	0,84	1,04	0,67	0,39	1,17	1,03	0,85	1,21	1,07	1,08
	SD	0,7	0,6	0,5	0,3	0,5	0,6	0,4	0,3	1,2	0,9	0,2	0,4	0,3	0,5
MOD	Moyenne	1,01	0,98	0,86	0,83	0,98	0,73	1,34	0,49	1,33	0,86	0,96	1,28	1,01	1,11
	SD	0,5	0,5	0,4	0,3	0,7	0,2	0,5	0,4	0,9	0,5	0,5	0,5	0,4	0,3

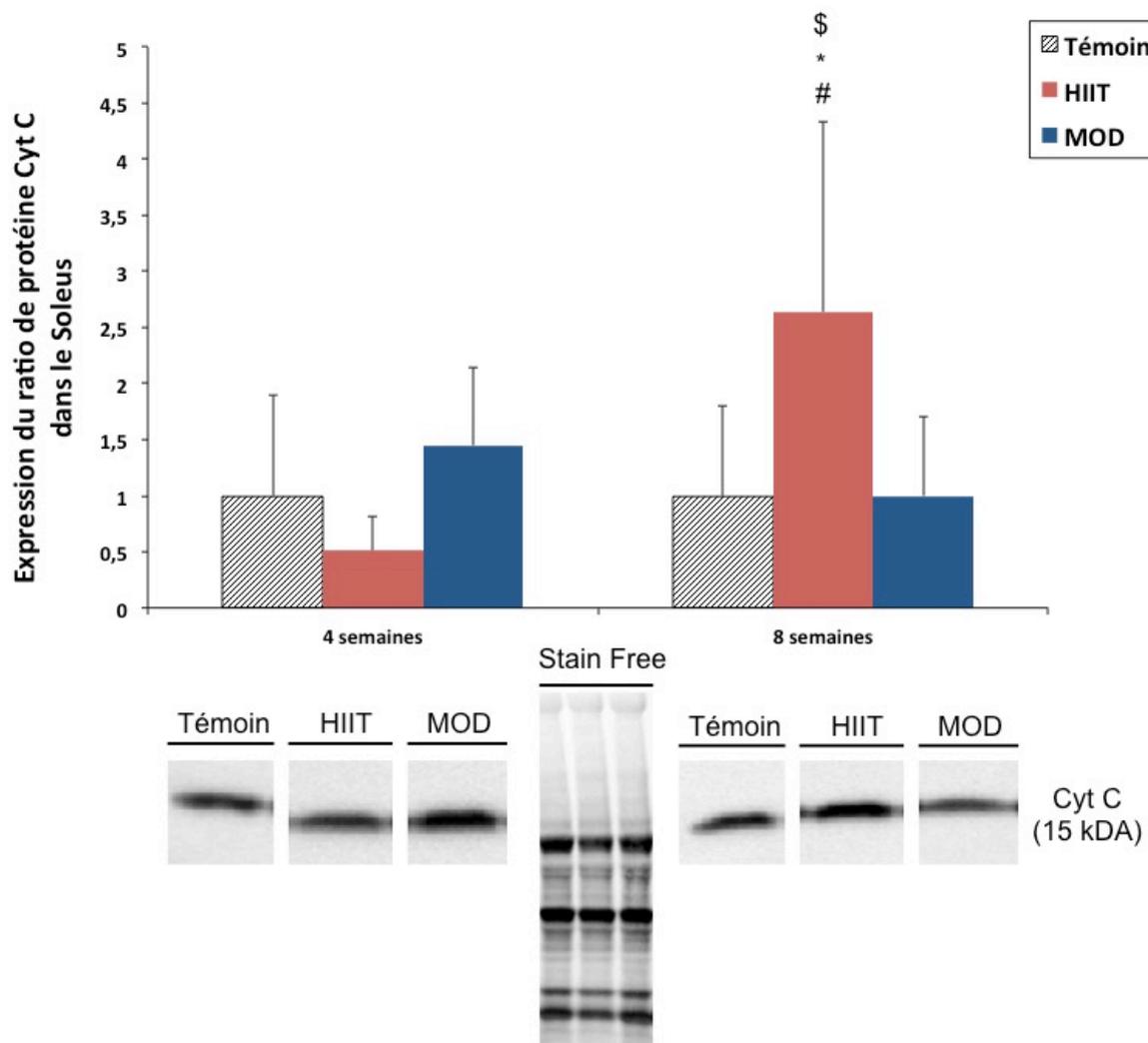
**Tableau 1.14 :** *Expression des protéines sans différences significatives dans le Soleus, à 4 et 8 semaines. Carbinic Anhydrase III (CA3), Estrogen Related Receptor-alpha (ERR- $\alpha$ ), Myosin Heavy Chain total (MHC<sub>tot</sub>), Peroxisome proliférateur-activated receptor Gamma Coactivator 1-alpha (PGC-1 $\alpha$ ), p38 Mitogen-Activated Protein Kinases (p38MAPK) et de Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGF-R2).*

Nos résultats montrent que l'expression de SIRT1 des HIIT 4 semaines ( $1,53 \pm 0,8$ ) est significativement supérieure aux témoins 4 et 8 semaines ( $1 \pm 0,4$  et  $1 \pm 0,5$  respectivement ;  $p < 0,05$  pour les deux groupes) ainsi qu'aux HIIT 8 semaines ( $0,69 \pm 0,2$  ;  $p < 0,001$ ). De plus, l'expression de SIRT1 chez les MOD 4 semaines ( $1,17 \pm 0,5$ ) est significativement supérieure aux HIIT et MOD 8 semaines ( $p < 0,05$  pour les deux groupes) mais pas aux témoins 4 et 8 semaines contrairement aux HIIT 4 semaines (Figure 1.33).



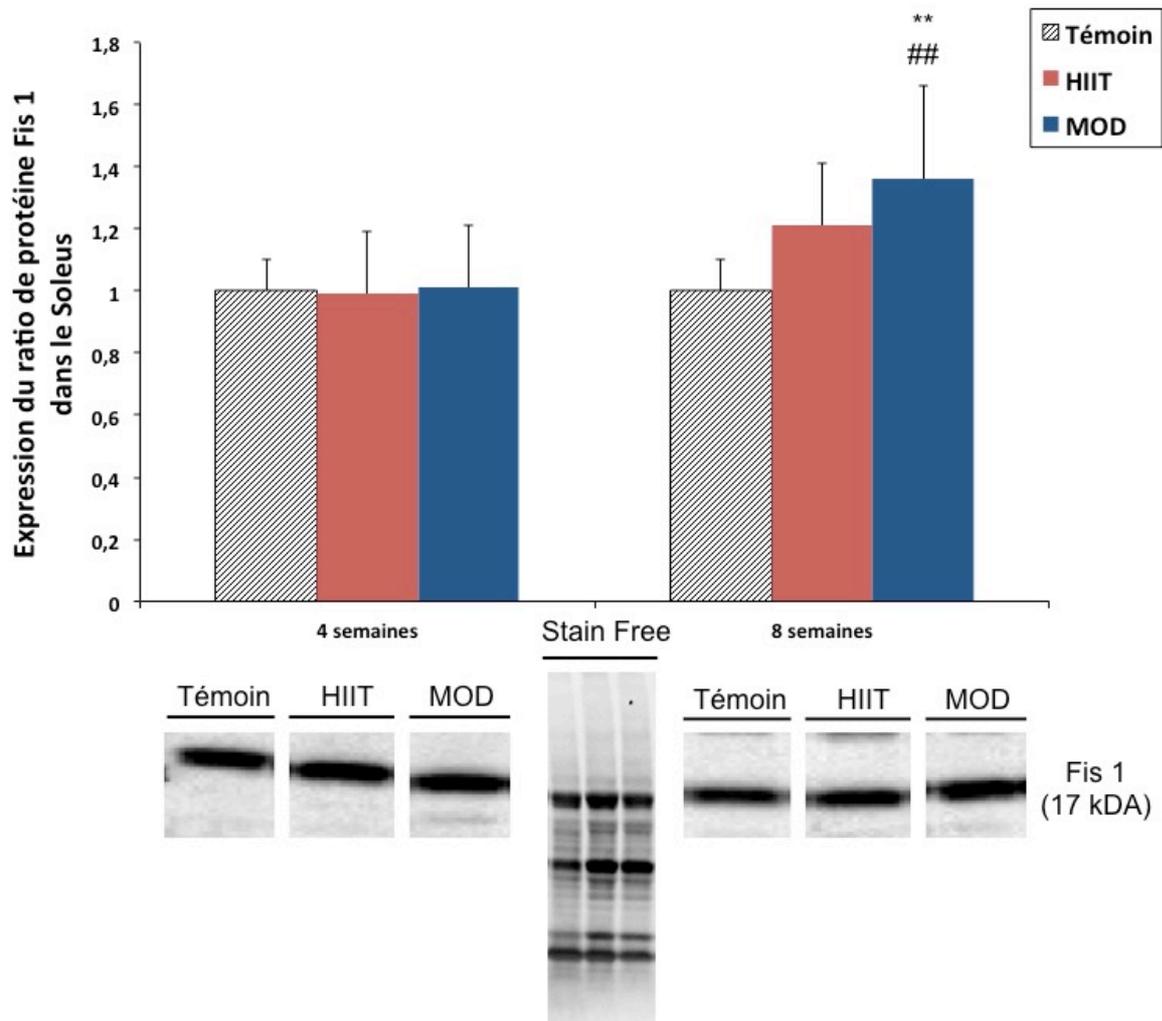
**Figure 1.33 : Expression de la protéine Sirtuin 1 (SIRT 1) dans le Soleus à 4 et 8 semaines.** \* indique que l'expression de SIRT 1 des MOD 4 semaines est significativement supérieure aux MOD 8 semaines. # indique que l'expression de SIRT 1 des HIIT 4 semaines est significativement supérieure aux HIIT 8 semaines. Δ indique que l'expression de SIRT 1 des HIIT 4 semaines est significativement supérieure aux MOD 8 semaines. + indique que l'expression de SIRT 1 des MOD 4 semaines est significativement supérieure aux HIIT 8 semaines. \$ indique que l'expression de SIRT 1 des HIIT 4 semaines est significativement supérieure aux témoins 4 et 8 semaines. \* ( $p < 0,05$ ) ; ### ( $p < 0,001$ ) ; ΔΔΔ ( $p < 0,001$ ) ; + ( $p < 0,05$ ) ; \$ ( $p < 0,05$ ).

L'expression de Cyt C est significativement supérieure dans le groupe HIIT 8 semaines ( $2,64 \pm 1,7$ ) par rapport aux témoins 4 et 8 semaines ( $1 \pm 0,9$  et  $1 \pm 0,8$  respectivement ;  $p < 0,05$  pour les deux groupes). Cette supériorité significative de l'expression de Cyt C dans le groupe HIIT 8 semaines est également visible comparée aux HIIT 4 semaines et MOD 8 semaines ( $0,51 \pm 0,3$  et  $1 \pm 0,7$  respectivement ;  $p < 0,01$  et  $p < 0,05$  respectivement) (Figure 1.34).



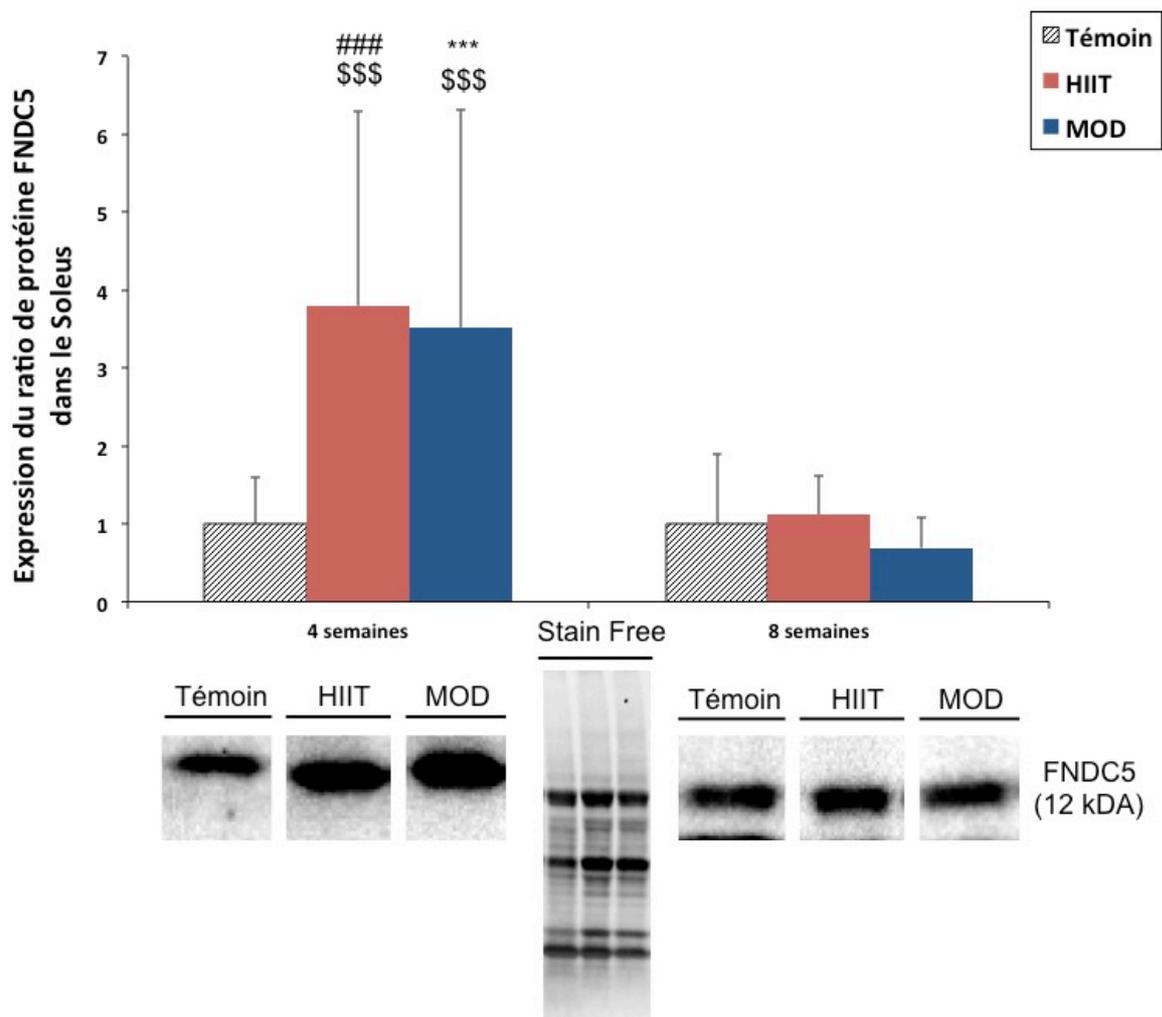
**Figure 1.34 :** Expression de la protéine Cytochrome C (Cyt C) dans le Soleus, à 4 et 8 semaines. \* indique que l'expression de Cyt C des HIIT 8 semaines est significativement supérieure aux MOD 8 semaines. # indique que l'expression de Cyt C des HIIT 8 semaines est significativement inférieure aux HIIT 4 semaines. \$ indique que l'expression de Cyt C des HIIT 8 semaines est significativement supérieure témoin 4 et 8. \* ( $p < 0,05$ ) ; # ( $p < 0,05$ ) ; \$ ( $p < 0,05$ ).

L'expression de Fis1 est significativement supérieure pour les MOD 8 semaines ( $1,36 \pm 0,3$ ) par rapport aux témoins 4 et 8 semaines ( $1 \pm 0,1$  et  $1 \pm 0,1$  respectivement ;  $p < 0,01$  pour les deux groupes). Les MOD 8 semaines ont également une expression significativement supérieure aux MOD 4 semaines ( $2,14 \pm 2,1$  ;  $p < 0,01$ ). En revanche, aucune différence significative n'est retrouvée avec le groupe HIIT 8 semaines ( $1,21 \pm 0,2$ ) (**Figure 1.35**).



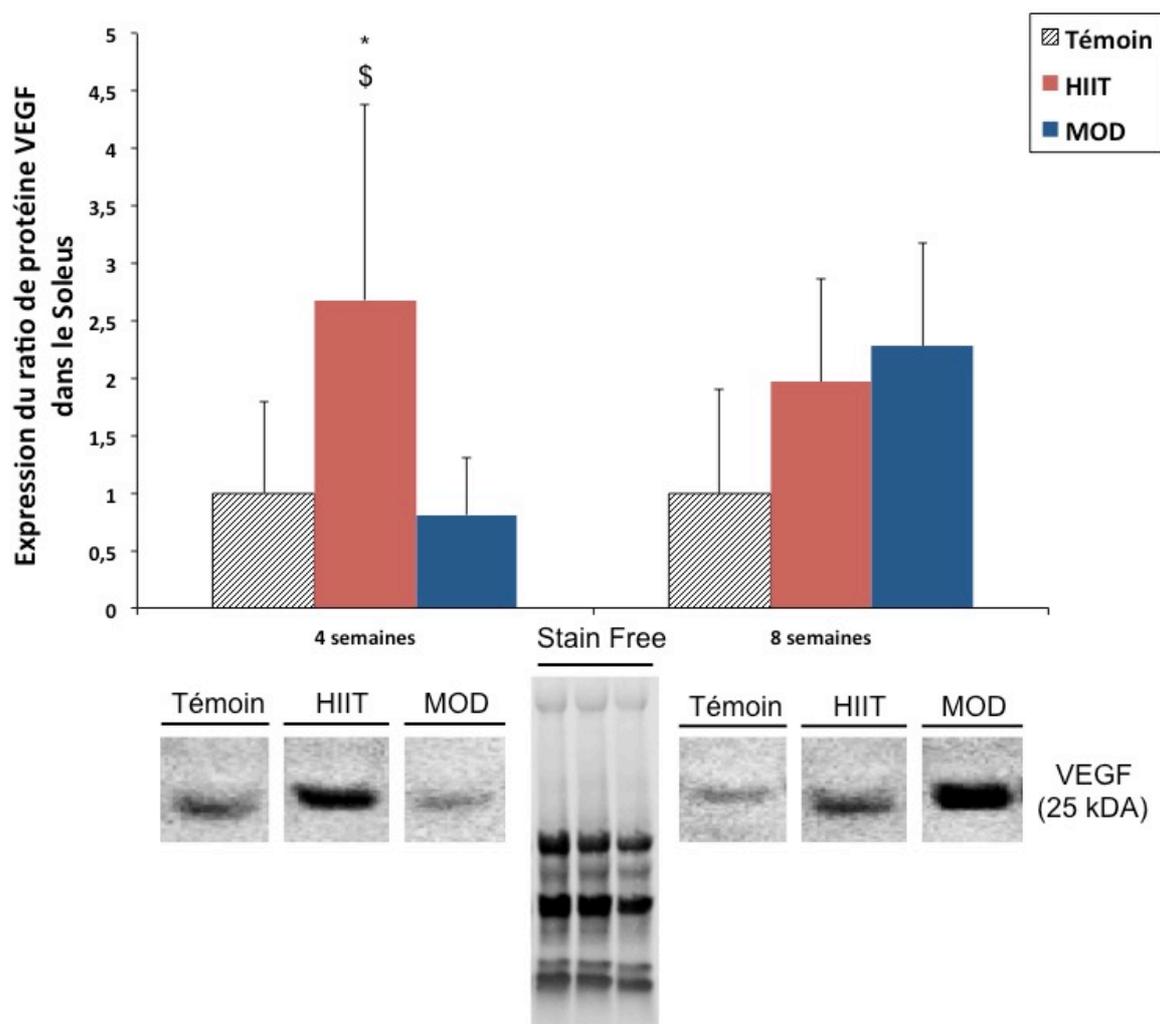
**Figure 1.35 :** Expression de la protéine Mitochondrial fission protein 1 (Fis 1) dans le Soleus, à 4 et 8 semaines. \* indique que l'expression de Fis 1 des MOD 8 semaines est significativement supérieure aux MOD 4 semaines. # indique que l'expression de Fis 1 des MOD à 8 semaines est significativement supérieure aux témoins 4 et 8 semaines. \*\* ( $p < 0,01$ ) ; ## ( $p < 0,01$ ).

L'expression de FNDC5 des groupes HIIT 4 semaines et MOD 4 semaines ( $3,8 \pm 2,5$  et  $3,52 \pm 2,8$ , respectivement) est significativement supérieure aux témoins 4 et 8 semaines ( $1 \pm 0,6$  et  $1 \pm 0,9$  respectivement ;  $p < 0,001$  pour tous les groupes). De plus, les HIIT 4 semaines ont une expression de FNDC5 significativement supérieure aux HIIT 8 semaines ( $1,12 \pm 0,5$  ;  $p < 0,001$ ). De même, les MOD 4 semaines ont une expression significativement supérieure aux MOD 8 semaines ( $0,69 \pm 0,4$  ;  $p < 0,001$ ) (Figure 1.36).



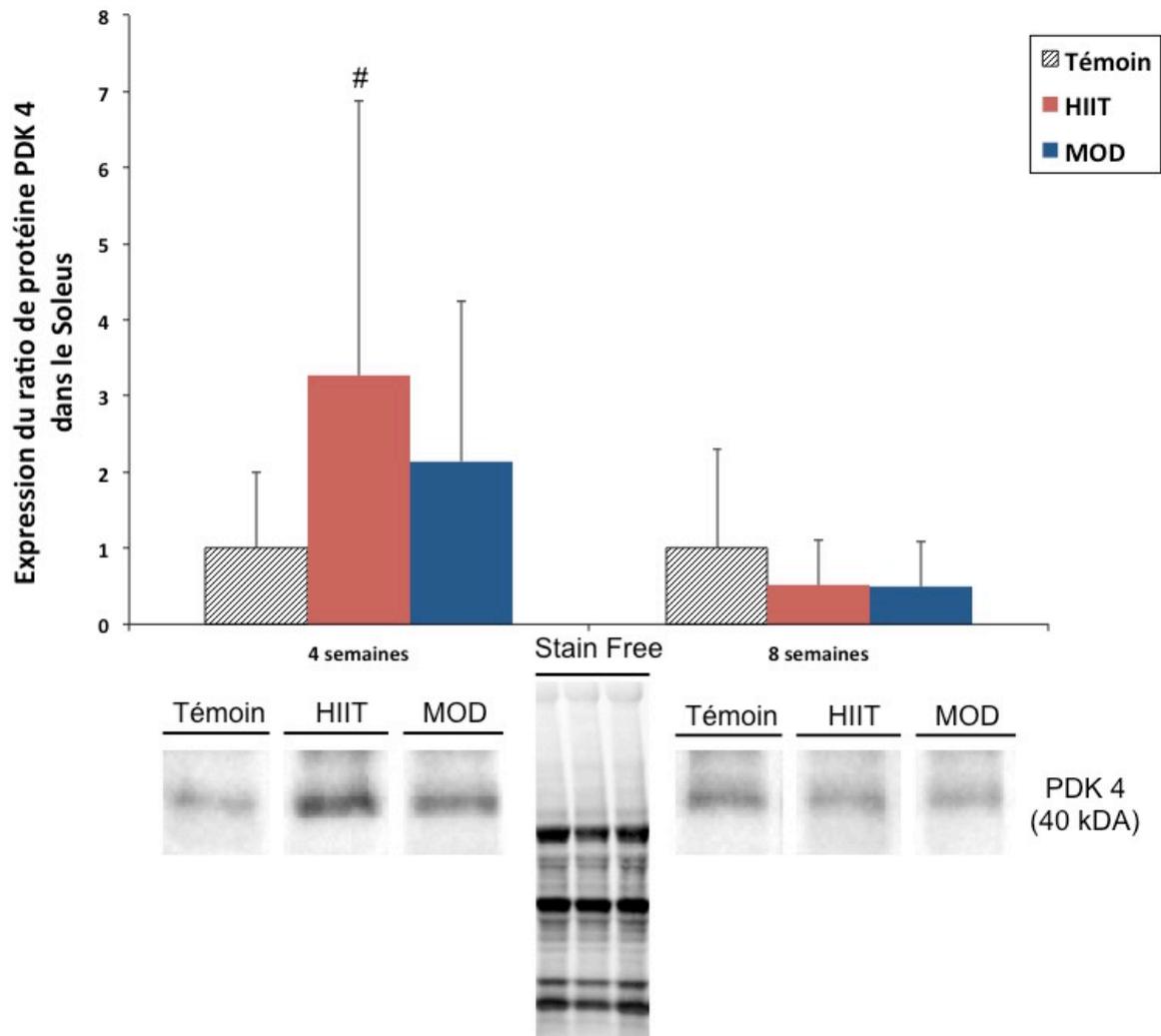
**Figure 1.36 : Expression de la protéine Fibronectin type III Domain-Containing protein 5 (FNDC5) dans le Soleus, à 4 et 8 semaines.** \* indique que l'expression de FNDC5 des MOD 4 semaines est significativement supérieure aux MOD 8 semaines. # indique que l'expression de FNDC5 des HIIT 4 semaines est significativement supérieure aux HIIT 8 semaines. \$ indique que l'expression de FNDC5 des HIIT et MOD 4 semaines est significativement supérieure aux témoins 4 et 8 semaines. \*\*\* ( $p < 0,001$ ) ; ### ( $p < 0,001$ ) ; \$\$\$ ( $p < 0,001$ ).

L'expression de VEGF des HIIT 4 semaines ( $2,68 \pm 1,7$ ) est significativement supérieure aux témoins 4 et 8 semaines ( $1 \pm 0,8$  et  $1 \pm 0,9$  respectivement ;  $p < 0,05$ ) ainsi qu'aux MOD 4 semaines ( $0,81 \pm 0,5$  ;  $p < 0,05$ ) (Figure 1.37).



**Figure 1.37 :** Expression de la protéine Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dans le Soleus à 4 et 8 semaines. \* indique que l'expression de VEGF des HIIT 4 semaines est significativement supérieure à celle des MOD 4 semaines. \$ indique que l'expression de VEGF des HIIT 4 semaines est significativement supérieure à celle des témoins 4 et 8 semaines. \* ( $p < 0,05$ ) ; \$ ( $p < 0,05$ ).

L'expression de PDK4 chez les HIIT 4 semaines ( $3,27 \pm 3,6$ ) est significativement supérieure aux HIIT 8 semaines ( $0,51 \pm 0,6$  ;  $p < 0,05$ ). En revanche, aucune autre différence significative n'est retrouvée comparé aux groupes MOD 4 ( $2,14 \pm 2,1$ ) et témoins 4 et 8 semaines ( $1 \pm 1$  et  $1 \pm 1,3$ , respectivement) (Figure 1.38).



**Figure 1.38 :** Expression de la protéine Pyruvate Dehydrogenase lipoamide Kinase isozyne 4 (PDK 4) dans le Soleus, à 4 et 8 semaines. # indique que l'expression de PDK4 des HIIT 4 semaines est significativement supérieure aux HIIT 8 semaines. # ( $p < 0,05$ ).

### 3.4 Discussion de l'étude N°1

Cette étude a permis de mettre en évidence une évolution des gains de performance différente pour les 2 exercices testés à charge de travail équivalente chez le rat. En effet, nous avons montré une efficacité supérieure de l'exercice fractionné de haute intensité par rapport à un exercice continu d'intensité modérée sur les mesures de performance aérobie ainsi qu'un effet bénéfique précoce sur les différents tests sensorimoteurs sur 8 semaines d'entraînement. Les analyses moléculaires démontrent que les 2 formes d'exercice favorisent l'amélioration de la capacité oxydative musculaire différemment car les protéines exprimées (impliquées dans les processus aérobie) ne sont pas les mêmes. De plus, les HIIT induisent une augmentation de l'expression de FNDC5 dans les 2 muscles étudiés ce qui pourrait avoir un rôle dans la plasticité cérébrale observée. À ce propos, cette étude indique qu'au niveau de l'hippocampe les HIIT sont les seuls à augmenter l'expression des protéines impliquées dans la neuroplasticité telles que VEGF, TrkB et FNDC5 aux termes des 8 semaines.

#### *Considérations méthodologiques*

Pour chaque rat entraîné, la vitesse de course a été individualisée à partir du SL, atteint par tous les animaux sans exception dans notre étude, et de la vitesse maximale. Rappelons que les paramètres physiologiques maximaux ne sont pas systématiquement atteints par les animaux lors d'un test d'effort (*Høydal et al., 2007*). C'est pourquoi il est de plus en plus recommandé de baser l'intensité d'exercice sur un paramètre sous-maximal comme le SL, y compris chez les sujets sains (*Faude et al., 2009 ; Meyer et al., 2005*). Ainsi, les vitesses individualisées choisies ne sont donc peut être pas réalisées dans des conditions physiologiques similaires (en dessous ou au dessus du SL pour les MOD) pour tous les sujets

(Daussin et al., 2008 ; Helgerud et al., 2007 ; Høydal et al., 2007). C'est pour limiter ce biais méthodologique que nous utilisons principalement la  $V_{SL}$  comme référence d'intensité ce qui nous a permis de distinguer les hautes intensités de course (33 m/min durant les premières semaines d'entraînement jusqu'à 46 m/min au cours de la 8<sup>ème</sup> semaine) des intensités modérées (21 m/min durant les premières semaines d'entraînement jusqu'à 29 m/min à la 8<sup>ème</sup> semaine) chez les jeunes rats sains. De part cette différence méthodologique, ces vitesses ne sont pas en accord avec plusieurs travaux antérieurs qui utilisent des intensités fixées de manière empirique ou basées uniquement sur des paramètres maximaux tel que  $V_{max}$  ou  $VO_{2max}$ . Par exemple, une vitesse de 26 m/min est considérée comme une haute intensité à la fin d'un protocole de 8 semaines d'entraînement pour Teixeira-Coelho et collaborateurs (Teixeira-Coelho et al., 2017). À l'inverse, Thomas et collaborateurs déterminent les hautes intensités autour de 52 m/min (Thomas et al., 2007). Ces mêmes auteurs définissent l'intensité modérée à 10 m/min (Teixeira-Coelho et al., 2017), ce qui est très faible lorsque l'on se réfère aux vitesses correspondantes au SL, tandis qu'une vitesse de 27 m/min est considérée comme modérée pour d'autres (Chilibeck et al., 1998 ; Taylor et al., 2005 ; Thomas et al., 2007). De plus, les vitesses (modérées ou élevées) sont fréquemment identiques pour les animaux d'un même groupe (Carvalho & Mezzani, 2011 ; Hills et al., 1998) alors que nos résultats en PRE montrent que les vitesses au seuil lactique et maximale peuvent être très différentes d'un animal à l'autre avant de débiter un protocole d'entraînement. C'est pourquoi, il paraît préférable de prescrire une intensité individualisée lors d'un entraînement chez le rongeur pour se rapprocher des recommandations préconisées chez l'Homme (Mann et al., 2013). De plus, les valeurs moyennes de lactate obtenues au SL sont très variables entre les animaux ce qui confirme que les méthodes utilisant des valeurs fixes de lactate pour déterminer la  $V_{SL}$  sont fortement discutables comme précédemment évoqué chez l'Homme (Svedahl & MacIntosh, 2003).

Par ailleurs, notre étude relève l'intérêt majeur d'une réévaluation de la vitesse de course après 2 semaines d'entraînement car les gains de  $V_{SL}$  et de  $V_{max}$  les plus importants sont visibles après 15 jours d'entraînement. Plusieurs études précédentes n'ajustent pas l'intensité tout au long du protocole ou le font sans progressivité (*Brito Vieira et al., 2014 ; Carter et al., 2001 ; Cocks et al., 2013 ; Daussin et al., 2008 ; Eddy et al., 1977 ; Suter et al., 1995 ; Warburton et al., 2004*). Il semble donc plus précis de baser la suite de l'entraînement sur ces nouveaux repères physiologiques plutôt que de ne faire qu'une augmentation de l'intensité progressive du début à la fin, ce qui, dans notre cas, aurait sous-estimé les capacités des animaux à ce moment du protocole.

Il est intéressant de noter que l'augmentation de la protéine PDK4 dans le muscle *soleus*, reflétant une amélioration du métabolisme anaérobie en régulant les *pyruvate dehydrogenase complex* (PDC), n'est visible que chez les HIIT ce qui est également observé chez l'Homme montrant que l'expression d'ARNm de PDK4 augmente après 6 semaines de HIIT (*Aguiar et al., 2016 ; Russell et al., 2003*). En revanche, il n'y a pas d'augmentation de l'expression de PDK4 après les MOD comme attendu, même si une augmentation de PDK4 est visible après 7 semaines de MOD chez la souris où l'intensité est fixée de manière empirique (*E et al., 2013*). Méthodologiquement, vu que les vitesses sont inférieures à la  $V_{SL}$  chez les MOD et au-dessus chez les HIIT, ces résultats suggèrent que les animaux HIIT sollicitent la voie anaérobie contrairement aux animaux MOD. Ainsi, cela indiquerait donc que notre méthode d'entraînement se référant au SL permet de distinguer de manière fiable les vitesses modérées des vitesses élevées. De plus, la spécificité des HIIT définie chez l'Homme est respectée dans notre étude (*i.e.* intensité d'endurance supérieure au SL).

Par ailleurs, les mesures de lactate sanguin au cours du test incrémental pourraient être une limite méthodologique car certains auteurs ont suggéré que cela entraîne une diminution de la concentration d'hémoglobine et donc impacterait les performances d'endurance sur le

test d'effort incrémental (*Høydal et al., 2007*). Cependant, nos résultats complémentaires montrent que la performance maximale n'est pas affectée par le prélèvement régulier de sang veineux. Cela ne semble donc pas être une limite majeure de l'évaluation de la performance aérobie par un test incrémental.

### ***HIIT vs. MOD : Effet supérieur des HIIT pendant 8 semaines sur la performance d'endurance au travers de $V_{SL}$ et $V_{max}$***

Notre étude montre que les HIIT sont plus efficaces que les MOD pour améliorer la capacité aérobie sur 8 semaines d'entraînement. En effet, lors du dernier test d'effort incrémental, la  $V_{SL}$  et la  $V_{max}$ , considérées comme de puissants indicateurs de la performance d'endurance, sont atteintes à des intensités supérieures chez les HIIT comparés aux MOD. De plus, les  $V_{SL}$  et  $V_{max}$  des HIIT augmentent de J15 à J57 contrairement aux MOD où cela plafonne sur cette même période. Ce plateau de performance pour les MOD a déjà été mis en évidence chez des athlètes suite à un entraînement MOD mais ne l'avait jamais été chez le rongeur (*Laurson & Jenkins, 2002*). Ces résultats confirment chez l'animal que les gains de performance ne peuvent pas être maintenus avec un allongement de la durée d'exercice sans modification de l'intensité et leur importance dans la planification du travail d'endurance (*Helgerud et al., 2007 ; Laurson & Jenkins, 2002 ; Stöggl & Björklund, 2017*). À notre connaissance, une seule étude chez le rat a montré une cinétique d'évolution de la performance d'endurance au cours d'un protocole HIIT (avant, 6 et 12 semaines après HIIT) sans comparaison entre plusieurs modalités. La performance d'endurance n'est supérieure qu'à 12 semaines contrairement à notre étude où les gains sont visibles dès 2 semaines. L'entraînement à la nage, le type de test d'effort (LMT) et les repères d'intensités peuvent contribuer à expliquer ces différences (*de Araujo et al., 2016*). Il semble intéressant d'ajouter

que des résultats similaires ont été observés sur une étude chez des patients atteints de troubles cardiaques. En effet, les auteurs démontrent que les HIIT et les MOD induisent des gains de  $VO_{2max}$  au cours des 4 premières semaines d'entraînement mais que les HIIT assurent une amélioration de 4 semaines à 6 mois contrairement aux MOD où  $VO_{2max}$  plafonne dans cette période (Moholdt et al., 2009).

Si on s'intéresse plus spécifiquement aux résultats de la  $V_{SL}$ , son augmentation induite par les 2 exercices signifie que la  $V_{SL}$  est repoussée vers des vitesses plus élevées. Cela suggère que nos animaux entraînés sont capables de courir à de plus hautes vitesses sur une longue période. Comme cette amélioration est davantage marquée après les 8 semaines de HIIT, cette modalité permettrait de réduire plus efficacement l'accumulation de fatigue pour une vitesse sous-maximale donnée comparé aux MOD (Binder et al., 2008 ; Meyer et al., 2005). Cela traduirait une amélioration de l'activité aérobie, confirmée par nos résultats moléculaires (voir plus bas). Ceci est en accord avec des travaux antérieurs qui montrent que le SL peut être optimisé en utilisant principalement de hautes intensités d'effort, y compris chez des cyclistes professionnels (Acevedo & Goldfarb, 1989 ; Breil et al., 2010 ; Jones & Carter, 2000 ; Laursen, Blanchard, & Jenkins, 2002). De même, Henritze et collaborateurs rapportent que les intensités supérieures au SL peuvent être plus efficaces pour améliorer le SL mais d'autres résultats indiquent qu'il n'y a pas de différence entre les effets bénéfiques des HIIT et MOD sur le SL (Helgerud et al., 2007 ; Henritze et al., 1985 ; Poole & Gaesser, 1985). Par ailleurs, les effets bénéfiques des MOD sur la  $V_{SL}$  sont plus controversés, essentiellement chez les sportifs de haut niveau, car certains montrent des effets modérés alors que d'autres n'en montrent aucun (Jones & Carter, 2000 ; Laursen et al., 2002 ; Laursen & Jenkins, 2002). Cependant, l'étude de Keith et collaborateurs révèlent que des exercices réalisés au SL, ou au-dessus sous forme de HIIT, optimise le SL suggérant que la  $V_{SL}$  serait l'intensité minimum pour améliorer le SL (Keith, Jacobs, & McLellan, 1992).

De nombreux auteurs ont postulé que les HIIT induiraient des adaptations physiologiques importantes en moins de temps que les MOD mais les preuves scientifiques manquent encore à ce jour (*Gibala, 2007*). Notre étude suggère fortement que les gains supérieurs de la  $V_{SL}$  pour les HIIT par rapport aux MOD sont visibles dès J15 ( $p=0,055$ ). Nos résultats sont en accord avec une étude montrant que 6 séances sont suffisantes pour améliorer la  $P_{max}$  et le SL chez des cyclistes professionnels contrairement à leur entraînement régulier (MOD) (*Laursen et al., 2002*). De plus, une autre étude montre que 6 séances de HIIT induisent des effets supérieurs aux MOD sur l'activité aérobie musculaire (*MacInnis et al., 2017*). Néanmoins la précocité des effets des HIIT par rapport aux MOD doit encore être confirmée.

Concernant spécifiquement les résultats de la  $V_{max}$ , ces deux modalités d'exercice sont reconnues pour augmenter  $VO_{2pic}$  chez l'Homme et l'animal. Cela pourrait contribuer indirectement à expliquer l'amélioration de la  $V_{max}$  dans notre étude bien que  $VO_{2max}$  ne soit pas mesuré directement ici (*Matsuo et al., 2013 ; O'Donovan et al., 2005 ; Warburton et al., 2005 ; Wisløff et al., 2007*). En revanche, Høydal et collaborateurs démontrent qu'il existe une forte corrélation entre le  $VO_{2max}$  et la  $V_{max}$  chez le rat comme la souris (*Høydal et al., 2007*). Les auteurs ont donc suggéré que  $V_{max}$  peut être utilisée pour déterminer une intensité d'entraînement et estimer  $VO_{2max}$  (comme réalisé dans notre protocole). Néanmoins, il peut y avoir une augmentation de la vitesse de course alors que  $VO_{2max}$  a déjà été atteint car la  $V_{max}$  dépend de facteurs variés tels que le métabolisme anaérobie, l'économie de course et la motivation. Selon le protocole de test d'effort, les animaux peuvent réaliser 2 à 5 paliers après l'atteinte de  $VO_{2max}$  (*Høydal et al., 2007*). Donc, les résultats de notre étude sur  $V_{max}$  doivent tout de même être considérés avec prudence. Ainsi, la supériorité de  $V_{max}$  à 8 semaines chez les HIIT par rapport aux MOD (nette augmentation pour les 2 groupes) suggèrent fortement une amélioration de  $VO_{2max}$  plus élevée chez les HIIT, en accord avec une étude précédente

chez l'Homme où les charges d'entraînement sont également standardisées avec les MOD (Helgerud et al., 2007). Néanmoins, nos résultats divergent de ceux d'une étude, où les entraînements HIIT et MOD sont aussi standardisés, qui montrent une amélioration du  $VO_{2max}$  similaire (Daussin et al., 2008). Helgerud et collaborateurs réalisent leur entraînement sur tapis de course comme pour notre étude alors que Daussin et collaborateurs utilisent un ergocycle (Daussin et al., 2008 ; Helgerud et al., 2007). Nous suggérons donc que ces divergences observées pour  $VO_{2max}$  entre HIIT et MOD dépendent en partie de l'ergomètre utilisé. Les performances sur les tests d'effort peuvent également provenir d'adaptations physiologiques au niveau musculaire qui diffèrent entre les modalités.

### ***HIIT vs. MOD : Répercussions spécifiques sur la plasticité musculaire***

Notre étude rapporte que les 2 modalités d'exercices ont un effet différent sur la plasticité musculaire en termes de marqueurs d'activité aérobie et de biogénèse mitochondriale aussi bien sur un muscle principalement composé de fibres musculaires rapides que sur un muscle composé majoritairement de fibres lentes.

Les 2 modalités induisent un effet similaire concernant l'augmentation de l'expression de VEGF aux termes des 8 semaines dans le triceps *brachii*. Il est donc suggéré que les HIIT et les MOD induiraient un effet bénéfique sur la vascularisation musculaire sur cette période de temps favorisant ainsi l'apport en  $O_2$  pendant l'exercice sur ce type de muscle (Schnyder & Handschin, 2015 ; Taylor et al., 2016 ; Yan et al., 2011). Pour renforcer cette hypothèse, plusieurs études indiquent que bloquer le VEGF diminue la densité capillaire malgré un entraînement d'endurance (Amaral, Papanek, & Greene, 2001 ; Delavar et al., 2014). De plus, les MOD semblent augmenter l'expression du récepteur au VEGF, le VEGF-R2, alors que les HIIT ne l'influencent pas dans notre étude. Or, ce récepteur est connu pour amplifier

la réponse angiogénique (*Bloor, 2005*) suggérant que les MOD ont un effet angiogénique sensiblement plus efficace que les HIIT. En revanche, les HIIT sont les seuls à favoriser l'augmentation de VEGF dans le *soleus* contrairement aux MOD. Une autre étude montre que les individus jeunes ont un contenu en VEGF musculaire suffisant ne nécessitant pas d'être augmenté par l'exercice pour provoquer une angiogenèse (*Hoier et al., 2012*). Il semblerait donc que ces exercices induisent une vascularisation différemment selon les muscles impliqués à l'exercice.

Vu que les résultats précédents suggèrent une amélioration de la vascularisation musculaire, il semble maintenant intéressant d'analyser les voies moléculaires impliquées dans l'activité aérobie qui sont stimulées par les HIIT et les MOD pour chacun des 2 muscles. L'amélioration de la capacité aérobie peut être reflétée au travers de l'expression d'ERR- $\alpha$  qui augmente seulement après les HIIT dans le triceps *brachii*. En effet, il est suggéré qu'ERR- $\alpha$  est capable d'induire une biogénèse mitochondriale, une augmentation de l'oxydation lipidique et de l'expression de gènes de la phosphorylation oxydative, même en l'absence de PGC-1 $\alpha$  comme nous l'avons observé (*Schreiber et al., 2004*). Une étude chez l'Homme montre également qu'un exercice HIIT réalisé sur 4 semaines n'entraîne pas d'augmentation de l'expression de PGC-1 $\alpha$  (*Granata et al., 2016*). Toujours sur le triceps *brachii*, nos résultats montrent également que l'exercice HIIT est le seul à accroître l'expression de FNDC5. Cela renforcerait un résultat précédent indiquant que l'expression de FNDC5 serait dépendante, entre autres, de l'expression d'ERR- $\alpha$  (*Boström et al., 2012 ; Wrann et al., 2013*). Cependant, les travaux de Wrann et collaborateurs montrent que le FNDC5 s'expriment préférentiellement dans les tissus oxydatifs après un entraînement de 30 jours sur roue (*Wrann et al., 2013*). Brenmoehl et collaborateurs indiquent également que les MOD n'ont pas d'effets sur les muscles mixtes (*Brenmoehl et al., 2014*). En revanche, notre étude montre que les HIIT induisent un effet positif sur l'expression de FNDC5 sur ce type de muscles et

complètent leurs effets sur les muscles plus oxydatifs (voir dessous pour le *soleus*). Cela rejoint une autre étude qui montre une augmentation de l'expression d'ARNm FNDC5 dans le *vastus lateralis* suite à 20 jours d'entraînement HIIT chez l'Homme (Eaton et al., 2018). Il est suggéré dans notre étude que le FNDC5 synthétisé par le muscle peut contribuer à une augmentation de BDNF cérébral et donc favoriser la neuroplasticité. De plus, le BDNF musculaire est également plus élevé chez les HIIT ce qu'aucune étude n'a montré auparavant. Cependant, le BDNF musculaire ne semble pas rejoindre la circulation sanguine et contribuer à la neuroplasticité mais il serait impliqué dans l'oxydation lipidique à l'effort (Matthews et al., 2009 ; Pedersen et al., 2009 ; Schnyder & Handschin, 2015). Il est intéressant de rajouter que le BDNF est également connu pour favoriser la vascularisation musculaire par le recrutement de cellule endothéliale locale (Cuppini et al., 2007), ce qui rejoint nos résultats sur l'expression de VEGF. Cette étude est donc la première à mettre en avant un effet des HIIT sur ERR- $\alpha$ , FNDC5 et BDNF contrairement aux MOD sur une période de 8 semaines.

Dans le triceps *brachii*, les MOD augmentent l'expression de p38MAPK, connue pour réguler PGC-1 $\alpha$  qui est également plus exprimée dans notre étude (Kang & Li Ji, 2012). En tant que co-activateur transcriptionnel, PGC-1 $\alpha$  favorise la biogenèse mitochondriale, évaluée dans notre étude, entre autres, par COX4. Ceci est en accord avec des travaux chez l'Homme indiquant une augmentation de la phosphorylation de p38MAPK et du contenu en PGC-1 $\alpha$  suite à un exercice dont l'intensité est supérieure à 65% VO<sub>2max</sub> (Bartlett et al., 2012). Pour renforcer ce résultat, d'autres études démontrent également une augmentation de l'expression protéique et d'ARNm de PGC-1 $\alpha$  chez la souris et l'Homme pour des durées d'entraînement similaires à la nôtre mais dans le triceps *brachii* et le *vastus lateralis* (Ju et al., 2016 ; Konopka et al., 2014). En revanche, contrairement à cette dernière étude, nous n'avons pas montré que les HIIT favorisent cette voie de signalisation musculaire. L'augmentation de l'expression de COX4 n'est pas associée à une augmentation de Cyt C après les MOD à 8

semaines. En effet, la concentration de COX4 n'est pas systématiquement proportionnelle à la concentration de Cyt C (Fontanesi, Soto, & Barrientos, 2008 ; Kogot-Levin et al., 2016 ; Lehn et al., 2007). L'augmentation de l'expression du BDNF est plus élevée que celle des HIIT à 4 semaines. Cela suggère que les MOD favoriseraient également l'oxydation lipidique dans le triceps *brachii* chez le rat sain.

Concernant le muscle *soleus*, les HIIT favorisent l'expression de SIRT1 connu pour améliorer le métabolisme oxydatif comme en témoigne l'augmentation de Cyt C à 8 semaines (Drake, Wilson, & Yan, 2016). L'augmentation protéique rapide de SIRT1, déjà observée, est suivie d'une diminution prolongée tout en maintenant une activité enzymatique accrue après 6 semaines de HIIT chez l'Homme (Gurd et al., 2010). En accord avec nos résultats, les MOD chez l'Homme et chez le rongeur (souris et rat) nécessite une période d'entraînement relativement importante (de 40 jours à 3 mois) pour induire une augmentation du contenu musculaire en Cyt C. Cependant, notre étude indique que les HIIT pourraient accélérer l'expression de cette protéine comme plusieurs études précédentes (Egan et al., 2013 ; Ju et al., 2016 ; Konopka et al., 2014 ; LeBlanc et al., 2004 ; Marton et al., 2015). De manière surprenante, PGC-1 $\alpha$  n'augmente pas dans le *soleus* ce qui est difficile à interpréter à ce jour car plusieurs études chez l'Homme comme chez le rat démontrent que les HIIT et les MOD permettent une augmentation similaire de PGC-1 $\alpha$  dans le *soleus* et le *vastus lateralis* (Bartlett et al., 2012 ; Russell et al., 2003 ; Taylor et al., 2005). Par ailleurs, comme pour le *triceps brachii*, les HIIT augmentent le contenu en FNDC5 du *soleus*, au-delà des valeurs des témoins à 4 semaines. Ainsi, cela indiquerait que les HIIT, en stimulant l'expression de FNDC5 au niveau musculaire, pourrait améliorer son effet sur l'expression de BDNF au niveau cérébral par rapport aux MOD.

Les MOD favorisent également l'expression des SIRT1 dans le *soleus* suite à 4 semaines d'entraînement. Ce résultat est en accord avec une étude chez le rat montrant après 14 jours d'exercice MOD une augmentation de l'expression protéique de SIRT1 (*Suwa et al., 2008*). Or, malgré l'absence d'effet de l'exercice MOD sur PGC-1 $\alpha$  dans le *soleus*, ce type d'entraînement pourrait augmenter le contenu mitochondrial. En effet, il est reconnu que les MOD entraînent une augmentation de PGC-1 $\alpha$ , ainsi cette absence d'effet comme pour les HIIT est difficilement interprétable. Nos résultats montrent également que la fission mitochondriale (mesurée par la protéine Fis1) augmente suite aux MOD à 8 semaines, reflétant le maintien d'une bonne qualité mitochondriale. Marton et collaborateurs montrent également une augmentation de Fis1 dans le *gastrocnemius* de rat après 12 semaines de MOD (*Marton et al., 2015*). En revanche, notre résultat va à l'encontre de l'étude de Fealy et collaborateurs qui ne montrent aucune augmentation de Fis1 dans le *vastus lateralis* après 12 semaines de MOD chez l'Homme (*Fealy et al., 2014*). Contrairement aux résultats obtenus dans le triceps *brachii*, l'expression de FNDC5 dans le *soleus* augmente suite à l'entraînement MOD à 4 semaines en accord avec les travaux de Wrann indiquant que les muscles plus oxydatifs sont plus enclins à synthétiser du FNDC5.

Par l'utilisation de la méthode de SUnSET qui évalue la synthèse protéique grâce à la puromycine, nous n'avons pas pu mettre en avant un effet de nos modalités d'entraînement (*Schmidt et al., 2009*). Ainsi il semblerait que la balance entre l'augmentation de la synthèse protéique et sa dégradation dans le muscle squelettique ne soit pas modifiée après nos entraînements HIIT et MOD (*Esmarck et al., 2001*). Nos deux entraînements n'ont pas non plus d'effet sur la quantité totale de chaîne de myosine mesurée par l'expression de MHC<sub>tot</sub>.

### ***HIIT vs. MOD : Répercussions sur les fonctions cognitives***

Nos deux types d'entraînement n'ont pas modifié significativement les performances cognitives mesurées par la mémoire spatiale de travail et la mémoire de reconnaissance de nos rats jeunes sains. Il faut noter que les tests du NOR et du Y-Maze sont fréquemment utilisés chez les rats âgés ou pathologiques (*Antunes & Biala, 2012 ; Ogundele et al., 2014 ; Rehman et al., 2016*). Néanmoins, l'âge des animaux ne peut vraisemblablement pas expliquer nos résultats car Reger et collaborateurs montrent chez des rats sains très jeunes (20 à 23 jours), jeunes (29 à 40 jours) et adulte (>50 jours) une augmentation du temps d'interaction avec le nouvel objet sans pour autant montrer de différence entre les groupes (*Reger, Hovda, & Giza, 2009*). Actuellement, très peu d'études se sont intéressées à l'impact d'un entraînement réalisé chez le rat jeune sain sur la reconnaissance de nouvel objet et aucune autre n'a comparé les stratégies d'entraînement sur la mémoire spatiale.

**Mémoire de reconnaissance.** Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par Costa et collaborateurs qui ne montrent aucune différence significative sur la mémoire à court et long terme entre des rats jeunes non-entraînés et entraînés durant 8 semaines à 60-75% de  $VO_{2max}$  (*Costa et al., 2012*). En revanche, des études antérieures démontrent que l'activité physique chez l'Homme et le rongeur jeune et âgé peut améliorer les fonctions cognitives (*Hillman, Erickson, & Hatfield, 2017 ; Hillman, Erickson, & Kramer, 2008 ; Radák et al., 2001 ; Stroth et al., 2009*). Par exemple, une augmentation significative du temps d'exploration du nouvel objet suite à 7 jours de course sur tapis à 17 m/min est observée chez des rats jeunes (*O'Callaghan, Ohle, & Kelly, 2007*). Cette divergence de résultats peut être expliquée par de nombreux facteurs méthodologiques comme le temps passé dans la phase d'habituation et/ou de test, le temps entre les essais, mais aussi la forme, la taille, la texture, la composition et la couleur de l'objet utilisé (*Burke et al., 2010 ; Gamiz & Gallo, 2012 ;*

*Pitsikas et al., 2005 ; Terry, Kutiyawalla, & Pillai, 2011*). De plus, le temps d'exploration pour certains auteurs ne prend pas en compte le temps de contact de l'animal avec l'objet, contrairement à notre méthode de mesure basée sur d'autres études (*Doulames et al., 2014 ; Ennaceur & Delacour, 1988*).

**Mémoire spatiale.** Une seule étude a utilisé le Y-maze après 14 jours d'entraînement volontaire sur roue où une augmentation de la mémoire de rétention et de l'apprentissage lors du test du Y-Maze est observée (*Van der Borgh et al., 2007*). Ces auteurs utilisent un renforcement positif pour favoriser la mémorisation des animaux (nourriture), ce qui s'oppose à notre étude (*Bindra, 1974 ; Paul et al., 2009*).

L'ensemble de ces divergences de résultats indique que les répercussions des différents exercices d'endurance sur les fonctions cognitives restent encore à éclaircir en utilisant un plus grand panel de tests cognitifs adaptés aux rongeurs.

### ***HIIT vs. MOD : Répercussions spécifiques sur la plasticité cérébrale***

Rappelons que les répercussions cérébrales des HIIT par rapport aux MOD sont très controversées au regard des rares études existantes. Notre étude révèle que les HIIT favoriseraient une neuroplasticité bénéfique contrairement aux MOD sur 8 semaines d'entraînement au vu de l'influence de cet entraînement sur l'expression de VEGF, PGC-1 $\alpha$  et TrkB. Il se pourrait que les MOD induisent également des effets sur les protéines testées mais cela nécessiterait plus de temps d'entraînement. Plusieurs preuves indiquent que ces protéines sont connues pour être impliquées dans les mécanismes de neuroplasticité au niveau hippocampique. Par exemple, des injections répétées de VEGF augmentent l'angiogenèse dans le gyrus denté et stimulent également les mécanismes de neurogenèse révélées par l'augmentation de l'expression du marqueur de neurone immature, le DCX (*Licht et al.,*

2011). Par ailleurs, l'absence de PGC-1 $\alpha$  va abolir l'expression de BDNF suggérant une diminution de ses effets sur la neuroplasticité. Pour renforcer cette interaction, il a été prouvé qu'un traitement au BDNF augmente l'expression de la protéine PGC-1 $\alpha$  dans les 24h suivantes (Marosi & Mattson, 2014). Concernant le TrkB, il est bien établi que ce récepteur stimule les voies de signalisation de MAPK<sup>1</sup>, PI3K<sup>2</sup> and PLC-gamma<sup>3</sup> qui exercent des effets positifs sur la survie neuronale et la plasticité synaptique (Numakawa et al., 2018). Quelques études ont également montré qu'une augmentation de TrkB/BDNF après un entraînement d'endurance augmente l'expression de synapsin-I et/ou de l'activité glutamatergique (Farmer et al., 2004 ; Vaynman et al., 2003). Pour renforcer ce résultat, Vaynman et collaborateurs ont montré qu'une inhibition de TrkB réduit l'expression de BDNF et, par conséquent, celle de synapsin-I (Vaynman et al., 2003).

L'augmentation de l'expression de VEGF chez les HIIT suggère que cette modalité d'exercice pourrait induire des adaptations vasculaires car il a été démontré qu'une augmentation de VEGF au niveau cérébral est couplée à une expression de *Platelet endothelial cell adhesion molecule* (CD31) (marqueur de cellules endothéliales) plus élevée, et donc à une angiogenèse (Licht et al., 2011). L'augmentation de l'expression de VEGF va également dans le même sens qu'une étude montrant que l'augmentation d'oxyhémoglobine (HbO<sub>2</sub>) au niveau du cortex préfrontal est supérieure suite à une séance de SIT (exercice intense différent de HIIT) par rapport à une séance de MOD (Monroe et al., 2016). Notre résultat pourrait s'expliquer partiellement par l'élévation de la lactatémie observée lors d'exercices de hautes intensités. En effet, il a été montré chez la souris qu'une injection de lactate quotidienne sur 7 et 14 jours entraîne une augmentation de l'expression de VEGF cérébral (E et al., 2013 ; Morland et al., 2017). En revanche, nos résultats viennent contredire

---

<sup>1</sup> *Mitogen-activated protein kinases*

<sup>2</sup> Phosphoinositide 3-kinase

<sup>3</sup> Phospholipase C-gamma

une étude réalisée chez la souris montrant que 6 semaines de MOD permettent d'augmenter l'expression de VEGF hippocampique à l'inverse d'un exercice intense (So et al., 2017). Cependant, l'intensité fixée de manière empirique à 15 m/min pour les MOD dans l'étude de So et ses collaborateurs peut être considérée comme une vitesse très faible si l'on se réfère à la  $V_{SL}$  dans notre étude. De plus, ces auteurs ont utilisé un exercice incrémental (jusqu'à 30 m/min) comme exercice intense, et non des HIIT. Il est peu probable que la réponse physiologique soit similaire entre ces 2 exercices intenses, expliquant partiellement cette divergence sur le VEGF.

Nos résultats sur l'expression de PGC-1 $\alpha$  au niveau cérébral sont en accord avec des études précédentes montrant chez la souris âgée qu'un entraînement intense de 7 semaines favorise l'augmentation de l'expression de PGC-1 $\alpha$  cérébral ce qui est corrélé avec une augmentation de l'expression de DCX et une diminution de celle CCL11 (molécule inflammatoire associée à la suppression de neurogenèse) (E et al., 2014, 2013). Ainsi, cela renforce l'hypothèse que les HIIT stimuleraient significativement la neuroplasticité. L'absence d'effets des MOD dans notre étude suggère que ce type d'entraînement n'est pas suffisant pour favoriser l'augmentation de l'expression protéique de PGC-1 $\alpha$  sur 8 semaines. Ceci est en accord avec 2 études précédentes montrant que l'augmentation de l'expression de PGC-1 $\alpha$  dans l'hippocampe est significative à partir de 12 semaines (et pouvant être maintenue jusqu'à 36 semaines) (Bayod et al., 2011 ; Marton et al., 2016). Néanmoins, il semble intéressant de noter que l'expression d'ARNm PGC-1 $\alpha$  augmente suite à 4 semaines de MOD chez le rat sain (Azimi et al., 2018). Par ailleurs, So et collaborateurs montrent qu'un entraînement d'intensité modérée de 6 semaines est le seul à stimuler l'activité aérobie du gyrus denté par l'augmentation de l'expression de prohibitine qui est une protéine mitochondriale (So et al., 2017).

Comme mentionné plus haut, PGC-1 $\alpha$  influence l'expression de BDNF et peut exercer un effet sur son récepteur à activité tyrosine kinase de haute affinité, le TrkB. À notre connaissance, aucune autre étude ne s'est intéressée à l'expression de TrkB après HIIT et MOD. L'augmentation de l'expression de TrkB observée dans notre étude après HIIT est renforcée par les résultats d'Afzalpour et collaborateurs où les HIIT induisent une augmentation supérieure de BDNF par rapport aux MOD (Afzalpour et al., 2015). Ce résultat va également dans le sens d'une étude récente réalisée chez le rat atteint d'une ischémie cérébrale (Luo et al., 2018) qui utilise les mêmes repères physiologiques ( $V_{SL}$  et  $V_{max}$ ) que notre étude précédente (Pin-Barre et al., 2017). Ces auteurs démontrent une augmentation protéique de TrkB dans l'hippocampe lésé après 4 semaines d'HIIT supérieure à celle des MOD (Luo et al., 2018). Pris ensemble, ces résultats suggèrent que les HIIT semblent jouer un rôle non négligeable dans la neuroplasticité hippocampique. Etant donné, que cet effet des HIIT sur un récepteur clef de la neuroplasticité commence à être éclairci, il serait maintenant intéressant que de futures études se focalisent sur les voies cellulaires stimulées par l'augmentation de l'expression de TrkB et sur les mécanismes de neuroplasticité.

Concernant l'absence d'effet des MOD sur l'expression de TrkB, nos résultats s'opposent à deux études chez le rat sain, l'une montrant une augmentation de l'expression d'ARNm TrkB dans l'hippocampe après seulement 3 et 7 jours d'exercice volontaire (Vaynman et al., 2003), et pour l'autre, ce résultat est retrouvé après un entraînement MOD de 6 semaines (Chalimoniuk et al., 2015). Il est intéressant de noter qu'une baisse de l'expression de TrkB (couplée à une augmentation de p75<sup>NTR</sup>), mesurée en *Western blotting*, a été observée chez des rats âgés après un entraînement modéré (Vilela et al., 2017). Ainsi, il semblerait pertinent de mesurer l'interaction des différents récepteurs qui ont une affinité avec le BDNF, comme le p75<sup>NTR</sup>, pour commencer à cibler l'impact des MOD sur TrkB, au vu de l'importance que ce récepteur peut avoir sur la neuroplasticité cérébrale.

Nos deux modalités d'exercice n'ont pas permis d'influencer l'expression protéique d'ERR- $\alpha$  et de CTSB. Pourtant, Wrann et collaborateurs montrent une expression d'ARNm ERR- $\alpha$  plus élevée chez la souris suite à 30 jours d'exercice sur roue (*Wrann et al., 2013*). Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'ERR- $\alpha$  a une demi-vie très courte car il peut y avoir une augmentation du gène sans qu'il y est *in fine* une synthèse de la protéine (*Alberts, 2002 ; Wright et al., 2007*). Même si cela est à prendre avec beaucoup de précautions, il pourrait être spéculé que les HIIT stimuleraient l'expression des protéines impliquées dans la neuroplasticité comme PGC-1 $\alpha$  et TrkB sans recours au facteur de transcription ERR- $\alpha$  comme cela a été montré pour des exercices modérés sur roue (*Wrann et al., 2013*). Le rôle de la CTSB reste controversé et mérite d'être plus largement étudiée au vu de son impact sur la neuroplasticité et les fonctions cognitives comme l'ont montré Moon et collaborateurs chez la souris après 30 jours d'exercice volontaire (*Moon et al., 2016*). Dans leur étude, l'absence d'expression de CTSB dans le cortex frontal conforte nos résultats mais cela ne l'exclut pas d'être impliquée dans la neuroplasticité.

### ***HIIT vs. MOD : Répercussions similaires sur les fonctions sensorimotrices mais précoces pour les HIIT***

Nos deux modalités d'entraînement ont amélioré de manière similaire la sensibilité mécanique évaluée à l'aide des tests du Von Frey et du ruban adhésif. Cela pourrait s'expliquer partiellement par une augmentation de l'activité des zones cérébrales dédiées à la sensorimotricité comme cela a été montré après la marche chez l'Homme sain (*Bulea et al., 2015*). Néanmoins, ce lien reste très spéculatif à ce jour. Dans notre étude, les HIIT semblent nécessiter moins de temps que les MOD pour améliorer la sensibilité des pattes antérieures sur le test du Von Frey et le temps de détection de la pastille adhésive. Des études plus

approfondies pourraient à présent être envisagées sur la question de l'effet des différentes méthodes d'entraînement sur la sensibilité périphérique.

Nos deux formes d'entraînement permettent une augmentation de la force de préhension après 8 semaines contrairement à la baisse de force progressive observée lorsqu'il n'y a pas d'entraînement. Aucune étude n'a comparé ces stratégies chez des sujets sains mais il a précédemment été démontré que des patients atteints de problèmes cardiaques améliorent la force musculaire des muscles distaux seulement après 3-4 séances d'HIIT (*Taya et al., 2018*). De même, 6 semaines d'HIIT (4 min à 85-95%  $F_{c_{max}}$  et 3 min à 70%  $F_{c_{max}}$ ) chez des femmes sédentaires permettent d'augmenter la force musculaire des fléchisseurs et extenseurs du genou (*Bhati, Bansal, & Moiz, 2017*). C'est un avantage très prometteur pour leurs applications cliniques concernant les pathologies induisant des déficits en force couplés à ceux d'endurance tels que l'infarctus du myocarde, la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'AVC (Cf. Chapitre 2). Il est aujourd'hui difficile d'expliquer l'absence de différences sur la force de préhension entre nos deux modalités d'entraînement car les MOD sont connus pour solliciter principalement les fibres musculaires lentes contrairement aux HIIT.

### **3.5 Conclusion de l'étude N°1 et intérêts cliniques**

Les résultats de cette étude démontrent que 8 semaines de HIIT permettent d'augmenter davantage la performance d'endurance que les MOD. De plus, les 2 modalités semblent améliorer les capacités sensorimotrices d'un rat sain mais n'agissent pas sur les fonctions cognitives. Les HIIT favoriseraient également la plasticité cérébrale par l'augmentation du VEGF sur une période de 8 semaines. De même, il semblerait que les HIIT et les MOD stimulent différemment la plasticité musculaire au regard des protéines exprimées

au cours des entraînements. Notre étude ne signifie donc pas que les HIIT devraient remplacer les MOD car se limiter aux exercices intenses, comme aux exercices modérés, ne montre pas des résultats optimaux (*Faude et al., 2008 ; Iaia et al., 2009 ; Ingham et al., 2008*). Cependant, nos données indiquent que ce type d'exercice d'endurance intense représenterait une stratégie d'entraînement non-négligeable en termes de plasticité cérébrale et musculaire. Les HIIT seraient donc une des méthodes préventives efficaces contre les troubles cardiovasculaires et neurologiques en contribuant à préserver les fonctions musculaires et cérébrales. Cela reste évidemment à confirmer par des études longitudinales chez l'Homme. Ces données amènent également à penser que les HIIT pourraient être davantage généralisés dans les programmes d'entraînement, y compris pour les sportifs de loisirs, en y étant inclus régulièrement au cours de la saison. Ceci est d'autant plus intéressant et faisable puisque cette forme d'entraînement est fréquemment perçue comme plus agréable que les MOD pour des sujets sains et pathologiques. En effet, les HIIT sont fréquemment considérés comme moins monotones, plus rythmés et plus valorisants que les MOD (*Bartlett et al., 2011 ; Wisløff et al., 2007*). De plus, les gains significatifs observés après les 8 semaines d'HIIT sont obtenus avec un temps de travail fortement réduit (de -36,5 % à -43,7 % tout au long du protocole). C'est une caractéristique très importante puisqu'aujourd'hui le manque de temps est le facteur principal de la faible participation à la pratique d'activité physique des individus sains, comme pathologiques (*Bhati et al., 2017 ; Gillen & Gibala, 2014*). Par ailleurs, cette étude souligne l'intérêt d'individualiser l'intensité d'exercice à partir de repères sous-maximaux dans les études sur la performance physique chez l'animal pour se rapprocher des exercices qu'il est possible de faire chez l'Homme. Le transfert des résultats vers l'Homme est donc plus solide lorsque les exercices effectués par les rats sont similaires d'un point de vue physiologique.

### 3.6 Ouverture sur l'étude N°2

Les effets induits par les HIIT semblent très prometteurs si l'on applique ce type d'entraînement chez des patients capables de dépasser la vitesse correspondante au SL ou SV1. En effet, des effets similaires sur la performance d'endurance et la plasticité musculaire sont retrouvés chez des individus atteints de pathologies cardiaques (*Ciolac, 2012 ; Moreira et al., 2013 ; Warburton et al., 2005 ; Wisløff et al., 2007*). De même, ce type d'entraînement de haute intensité suscite une attention particulière pour les patients ayant subi un AVC. Chez l'animal, une étude réalisée précédemment dans le laboratoire montre la supériorité de l'entraînement HIIT par rapport aux MOD sur l'augmentation de la capacité d'endurance et de la force musculaire ainsi que sur la plasticité cérébrale (*Pin-Barre et al., 2017*). En revanche, la récupération n'étant pas complète, il semble pertinent d'optimiser la rééducation en modifiant les paramètres de l'exercice HIIT (intensité et durée des séries) qui sont connus pour induire des répercussions physiologiques différentes chez l'individu sain (*Buchheit & Laursen, 2013a, 2013b*). Ce sera l'objet de notre chapitre 2.

## Références

- Acevedo, E. O., & Goldfarb, A. H. (1989). Increased training intensity effects on plasma lactate, ventilatory threshold, and endurance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 21(5), 563–568.
- Afzalpour, M. E., Chadorneshin, H. T., Foadoddini, M., & Eivari, H. A. (2015). Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. *Physiology & Behavior*, 147, 78–83.
- Aguiar, P. F., Magalhães, S. M., Fonseca, I. A. T., da Costa Santos, V. B., de Matos, M. A., Peixoto, M. F. D., ... Amorim, F. T. (2016). Post-exercise cold water immersion does not alter high intensity interval training-induced exercise performance and Hsp72 responses, but enhances mitochondrial markers. *Cell Stress and Chaperones*, 21(5), 793–804.
- Alamri, F. F., Shoyaib, A. A., Biggers, A., Jayaraman, S., Guindon, J., & Karamyan, V. T. (2018). Applicability of the grip strength and automated von Frey tactile sensitivity tests in the mouse photothrombotic model of stroke. *Behavioural Brain Research*, 336, 250–255.
- Alberts, B. (Ed.). (2002). *Molecular biology of the cell* (4th ed). New York: Garland Science.
- Almeida, J., Petriz, B., da Costa Gomes, C., Pereira, R., & Franco, O. (2012). Assessment of maximal lactate steady state during treadmill exercise in SHR. *BMC Research Notes*, 5(1), 661.
- Alomari, M. A., Khabour, O. F., Alzoubi, K. H., & Alzubi, M. A. (2013). Forced and voluntary exercises equally improve spatial learning and memory and hippocampal BDNF levels. *Behavioural Brain Research*, 247, 34–39.
- Amaral, S. L., Papanek, P. E., & Greene, A. S. (2001). Angiotensin II and VEGF are involved in angiogenesis induced by short-term exercise training. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 281(3), H1163–H1169.
- Anacker, C., & Hen, R. (2017). Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility — linking memory and mood. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(6), 335–346.
- Andersen, P., & Henriksson, J. (1977). Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man: adaptive response to exercise. *The Journal of Physiology*, 270(3), 677–690.
- Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T., & O’Keefe, J. (2007). *The hippocampus book*. Oxford ; New York: Oxford University Press.
- Andersen, P., & Saltin, B. (1985). Maximal perfusion of skeletal muscle in man. *The Journal of Physiology*, 366(1), 233–249.
- Antunes, M., & Biala, G. (2012). The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cognitive Processing*, 13(2), 93–110.
- Armstrong, R. B., & Phelps, R. O. (1984). Muscle fiber type composition of the rat hindlimb. *The American Journal of Anatomy*, 171(3), 259–272.
- Asl, N. A., Sheikhzade, F., Torchi, M., Roshangar, L., & Khamnei, S. (2008). Long-term regular exercise promotes memory and learning in young but not in older rats. *Pathophysiology*, 15(1), 9–12.
- Azimi, M., Gharakhanlou, R., Naghdi, N., Khodadadi, D., & Heysieattalab, S. (2018). Moderate treadmill exercise ameliorates amyloid- $\beta$ -induced learning and memory impairment, possibly via increasing AMPK activity and up-regulation of the PGC-

- 1 $\alpha$ /FND5/BDNF pathway. *Peptides*, 102, 78–88.
- Baehr, L. M., West, D. W. D., Marshall, A. G., Marcotte, G. R., Baar, K., & Bodine, S. C. (2017). Muscle-specific and age-related changes in protein synthesis and protein degradation in response to hindlimb unloading in rats. *Journal of Applied Physiology*, 122(5), 1336–1350.
- Baggish, A. L., Yared, K., Wang, F., Weiner, R. B., Hutter, A. M., Picard, M. H., & Wood, M. J. (2008). The impact of endurance exercise training on left ventricular systolic mechanics. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 295(3), H1109–H1116.
- Balducci, P., Cl  men  on, M., Morel, B., Quiniou, G., Saboul, D., & Hautier, C. A. (2016). Comparison of level and graded treadmill tests to evaluate endurance mountain runners. *Journal of Sports Sciences and Medicine*, (15), 239–246.
- Ballard, H. J. (2017). Exercise makes your brain bigger: skeletal muscle VEGF and hippocampal neurogenesis: Perspectives. *The Journal of Physiology*, 595(17), 5721–5722.
- Bannerman, D. ., Rawlins, J. N. ., McHugh, S. ., Deacon, R. M. ., Yee, B. ., Bast, T., ... Feldon, J. (2004). Regional dissociations within the hippocampus—memory and anxiety. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(3), 273–283.
- Baptista, R. R., Oliveira, L. G. de, Figueiredo, G. B. de, Contieri, J. R., Loss, J. F., & Oliveira, A. R. de. (2005). Limiar de lactato em remadores: compara  o entre dois m  todos de determina  o. *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte*, 11(4), 247–250.
- Barnes, K. R., & Kilding, A. E. (2015). Strategies to Improve Running Economy. *Sports Medicine*, 45(1), 37–56.
- Bartkowska, K., Paquin, A., Gauthier, A. S., Kaplan, D. R., & Miller, F. D. (2007). Trk signaling regulates neural precursor cell proliferation and differentiation during cortical development. *Development*, 134(24), 4369–4380.
- Bartlett, J. D., Close, G. L., MacLaren, D. P. M., Gregson, W., Drust, B., & Morton, J. P. (2011). High-intensity interval running is perceived to be more enjoyable than moderate-intensity continuous exercise: Implications for exercise adherence. *Journal of Sports Sciences*, 29(6), 547–553.
- Bartlett, J. D., Hwa Joo, C., Jeong, T.-S., Louhelainen, J., Cochran, A. J., Gibala, M. J., ... Morton, J. P. (2012). Matched work high-intensity interval and continuous running induce similar increases in PGC-1 $\alpha$  mRNA, AMPK, p38, and p53 phosphorylation in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 112(7), 1135–1143.
- Bassett, D. R., & Howley, E. T. (2000). Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32(1), 70–84.
- Baum, O., G  beli, J., Frese, S., Torchetti, E., Malik, C., Odriozola, A., ... Tschanz, S. A. (2015). Angiogenesis-related ultrastructural changes to capillaries in human skeletal muscle in response to endurance exercise. *Journal of Applied Physiology*, 119(10), 1118–1126.
- Bayod, S., del Valle, J., Canudas, A. M., Lalanza, J. F., Sanchez-Roige, S., Camins, A., ... Pallas, M. (2011). Long-term treadmill exercise induces neuroprotective molecular changes in rat brain. *Journal of Applied Physiology*, 111(5), 1380–1390.
- Belviranlı, M., & Okudan, N. (2018). Exercise Training Protects Against Aging-Induced Cognitive Dysfunction via Activation of the Hippocampal PGC-

- 1 $\alpha$ /FND5/BDNF Pathway. *NeuroMolecular Medicine*, 20(3), 386–400.
- Bentley, D. J., Newell, J., & Bishop, D. (2007). Incremental exercise test design and analysis: implications for performance diagnostics in endurance athletes. *Sports Medicine*, 37(7), 575–586.
- Bergmann, O., Spalding, K. L., & Frisén, J. (2015). Adult Neurogenesis in Humans. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(7), a018994.
- Berretta, A., Tzeng, Y.-C., & Clarkson, A. N. (2014). Post-stroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 14(11), 1335–1344.
- Bexfield, N. A., Parcell, A. C., Nelson, W. B., Foote, K. M., & Mack, G. W. (2009). Adaptations to high-intensity intermittent exercise in rodents. *Journal of Applied Physiology*, 107(3), 749–754.
- Bhati, P., Bansal, V., & Moiz, J. A. (2017). Comparison of different volumes of high intensity interval training on cardiac autonomic function in sedentary young women. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 0(0).
- Bialuk, I., & Winnicka, M. M. (2011). AM251, cannabinoid receptors ligand, improves recognition memory in rats. *Pharmacological Reports*, 63(3), 670–679.
- Billat, V., Dalmay, F., Antonini, M. T., & Chassain, A. P. (1994). A method for determining the maximal steady state of blood lactate concentration from two levels of submaximal exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 69(3), 196–202.
- Billat, Veronique L., Demarle, A., Slawinski, J., Paiva, M., & Koralsztein, J. P. (2001). Physical and training characteristics of top-class marathon runners. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(12), 2089–2097.
- Billat, Veronique L., Mouisel, E., Roblot, N., & Melki, J. (2005). Inter- and intrastain variation in mouse critical running speed. *Journal of Applied Physiology*, 98(4), 1258–1263.
- Billat, Véronique L., Sirvent, P., Py, G., Koralsztein, J.-P., & Mercier, J. (2003). The concept of maximal lactate steady state: a bridge between biochemistry, physiology and sport science. *Sports Medicine*, 33(6), 407–426.
- Binder, R. K., Wonisch, M., Corra, U., Cohen-Solal, A., Vanhees, L., Saner, H., & Schmid, J.-P. (2008). Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 15(6), 726–734.
- Bindra, D. (1974). A motivational view of learning, performance, and behavior modification. *Psychological Review*, 81(3), 199–213.
- Bloor, C. M. (2005). Angiogenesis during exercise and training. *Angiogenesis*, 8(3), 263–271.
- Bird, C. M., & Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(3), 182–194.
- Bloor, C. M. (2005). Angiogenesis during exercise and training. *Angiogenesis*, 8(3), 263–271.
- Bond, A. M., Ming, G.-L., & Song, H. (2015). Adult Mammalian Neural Stem Cells and Neurogenesis: Five Decades Later. *Cell Stem Cell*, 17(4), 385–395.
- Borges, T. O., Dascombe, B., Bullock, N., & Coutts, A. J. (2015). Physiological

- Characteristics of Well-Trained Junior Sprint Kayak Athletes. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 10(5), 593–599.
- Bori, Z., Zhao, Z., Koltai, E., Fatouros, I. G., Jamurtas, A. Z., Douroudos, I. I., ... Radak, Z. (2012). The effects of aging, physical training, and a single bout of exercise on mitochondrial protein expression in human skeletal muscle. *Experimental Gerontology*, 47(6), 417–424.
- Bosch, P. R., Holzapfel, S., & Traustadottir, T. (2015). Feasibility of Measuring Ventilatory Threshold in Adults With Stroke-Induced Hemiparesis: Implications for Exercise Prescription. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(10), 1779–1784.
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463–468.
- Bouaziz, W., Vogel, T., Schmitt, E., Kaltenbach, G., Geny, B., & Lang, P. O. (2017). Health benefits of aerobic training programs in adults aged 70 and over: a systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 69, 110–127.
- Bouët, V., Freret, T., Toutain, J., Divoux, D., Boulouard, M., & Schumann-Bard, P. (2007). Sensorimotor and cognitive deficits after transient middle cerebral artery occlusion in the mouse. *Experimental Neurology*, 203(2), 555–567.
- Breil, F. A., Weber, S. N., Koller, S., Hoppeler, H., & Vogt, M. (2010). Block training periodization in alpine skiing: effects of 11-day HIT on VO<sub>2</sub>max and performance. *European Journal of Applied Physiology*, 109(6), 1077–1086.
- Brenmoehl, J., Albrecht, E., Komolka, K., Schering, L., Langhammer, M., Hoefflich, A., & Maak, S. (2014). Irisin Is Elevated in Skeletal Muscle and Serum of Mice Immediately after Acute Exercise. *International Journal of Biological Sciences*, 10(3), 338–349.
- Brito Vieira, W. H., Halsberghe, M. J. E., Schwantes, M. L. B., Perez, S. E. A., Baldissera, V., Prestes, J., ... Parizotto, N. A. (2014). Increased lactate threshold after five weeks of treadmill aerobic training in rats. *Brazilian Journal of Biology = Revista Brasileira De Biologia*, 74(2), 444–449.
- Broadbent, N. J., Gaskin, S., Squire, L. R., & Clark, R. E. (2010). Object recognition memory and the rodent hippocampus. *Learning & Memory*, 17(1), 5–11.
- Broadbent, N. J., Squire, L. R., & Clark, R. E. (2004). Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(40), 14515–14520.
- Buchheit, M., & Laursen, P. B. (2013a). High-Intensity Interval Training, Solutions to the Programming Puzzle: Part I: Cardiopulmonary Emphasis. *Sports Medicine*, 43(5), 313–338.
- Buchheit, M., & Laursen, P. B. (2013b). High-Intensity Interval Training, Solutions to the Programming Puzzle: Part II: Anaerobic Energy, Neuromuscular Load and Practical Applications. *Sports Medicine*, 43(10), 927–954.
- Bulea, T. C., Kim, J., Damiano, D. L., Stanley, C. J., & Park, H.-S. (2015). Prefrontal, posterior parietal and sensorimotor network activity underlying speed control during walking. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9.
- Burgomaster, K. A., Howarth, K. R., Phillips, S. M., Rakobowchuk, M., MacDonald, M. J., McGee, S. L., & Gibala,

- M. J. (2008). Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans: Metabolic adaptations to sprint or endurance training in humans. *The Journal of Physiology*, 586(1), 151–160.
- Burke, S. N., Wallace, J. L., Nematollahi, S., Uprety, A. R., & Barnes, C. A. (2010). Pattern separation deficits may contribute to age-associated recognition impairments. *Behavioral Neuroscience*, 124(5), 559–573.
- Carter, J. B., Banister, E. W., & Blaber, A. P. (2003). Effect of Endurance Exercise on Autonomic Control of Heart Rate: *Sports Medicine*, 33(1), 33–46.
- Carter, S. L., Rennie, C. D., Hamilton, S. J., & Tarnopolsky, M. A. (2001). Changes in skeletal muscle in males and females following endurance training. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 79(5), 386–392.
- Carvalho, J. F., Masuda, M. O., & Pompeu, F. A. M. S. (2005). Method for diagnosis and control of aerobic training in rats based on lactate threshold. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 140(4), 409–413.
- Carvalho, V. O., & Mezzani, A. (2011). Aerobic exercise training intensity in patients with chronic heart failure: principles of assessment and prescription. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 18(1), 5–14.
- Chalimoniuk, M., Chrapusta, S. J., Lukačova, N., & Langfort, J. (2015). Endurance training upregulates the nitric oxide/soluble guanylyl cyclase/cyclic guanosine 3',5'-monophosphate pathway in the striatum, midbrain and cerebellum of male rats. *Brain Research*, 1618, 29–40.
- Chapman, S. B., Aslan, S., Spence, J. S., DeFina, L. F., Keebler, M. W., Didehbani, N., & Lu, H. (2013). Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5.
- Cheng, B., Kuipers, H., Snyder, A. C., Keizer, H. A., Jeukendrup, A., & Hesselink, M. (1992). A new approach for the determination of ventilatory and lactate thresholds. *International Journal of Sports Medicine*, 13(7), 518–522.
- Chilibeck, P. D., Bell, G. J., Farrar, R. P., & Martin, T. P. (1998). Higher mitochondrial fatty acid oxidation following intermittent versus continuous endurance exercise training. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 76(9), 891–894.
- Ciolac, E. G. (2012). High-intensity interval training and hypertension: maximizing the benefits of exercise? *American Journal of Cardiovascular Disease*, 2(2), 102–110.
- Cochran, A. J. R., Percival, M. E., Tricarico, S., Little, J. P., Cermak, N., Gillen, J. B., ... Gibala, M. J. (2014). Intermittent and continuous high-intensity exercise training induce similar acute but different chronic muscle adaptations: Muscle adaptations to high-intensity exercise training. *Experimental Physiology*, 99(5), 782–791.
- Cocks, M., Shaw, C. S., Shepherd, S. O., Fisher, J. P., Ranasinghe, A. M., Barker, T. A., ... Wagenmakers, A. J. M. (2013). Sprint interval and endurance training are equally effective in increasing muscle microvascular density and eNOS content in sedentary males: Microvascular adaptations to training in sedentary males. *The Journal of Physiology*, 591(3), 641–656.
- Coetsee, C., & Terblanche, E. (2017). Cerebral oxygenation during cortical activation: the differential influence of three exercise training modalities. A randomized controlled trial. *European Journal of Applied Physiology*, 117(8), 1617–1627.

- Cohen, A. H., & Gans, C. (1975). Muscle activity in rat locomotion: Movement analysis and electromyography of the flexors and extensors of the elbow. *Journal of Morphology*, 146(2), 177–196.
- Cohen, S. J., Munchow, A. H., Rios, L. M., Zhang, G., Ásgeirsdóttir, H. N., & Stackman, R. W. (2013). The Rodent Hippocampus Is Essential for Nonspatial Object Memory. *Current Biology*, 23(17), 1685–1690.
- Colombo, E., Bedogni, F., Lorenzetti, I., Landsberger, N., Previtali, S. C., & Farina, C. (2013). Autocrine and immune cell-derived BDNF in human skeletal muscle: implications for myogenesis and tissue regeneration: BDNF, myogenesis and inflammatory myopathies. *The Journal of Pathology*, 231(2), 190–198.
- Constans, A., Pin-barre, C., Temprado, J.-J., Decherchi, P., & Laurin, J. (2016). Influence of Aerobic Training and Combinations of Interventions on Cognition and Neuroplasticity after Stroke. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8.
- Correia, J. C., Ferreira, D. M. S., & Ruas, J. L. (2015). Intercellular: local and systemic actions of skeletal muscle PGC-1s. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 26(6), 305–314.
- Costa, M. S., Ardais, A. P., Fioreze, G. T., Mioranza, S., Botton, P. H. S., Souza, D. O., ... Porciúncula, L. O. (2012). The impact of the frequency of moderate exercise on memory and brain-derived neurotrophic factor signaling in young adult and middle-aged rats. *Neuroscience*, 222, 100–109.
- Costill, D. L., & Fox, E. L. (1969). Energetics of marathon running. *Medicine and Science in Sports*, 1(2), 81–86.
- Costill, David L., Branam, G., Eddy, D., & Sparks, K. (1971). Determinants of marathon running success. *Internationale Zeitschrift Für Angewandte Physiologie Einschließlich Arbeitsphysiologie*, 29(3), 249–254.
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L.-A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences*, 30(9), 464–472.
- Cunha, R. R., Cunha, V. N. de C., Segundo, P. R., Moreira, S. R., Kokubun, E., Campbell, C. S. G., ... Simões, H. G. (2009). Determination of the lactate threshold and maximal blood lactate steady state intensity in aged rats. *Cell Biochemistry and Function*, 27(6), 351–357.
- Cuppini, R., Sartini, S., Agostini, D., Guescini, M., Ambrogini, P., Betti, M., ... Stocchi, V. (2007). BDNF expression in rat skeletal muscle after acute or repeated exercise. *Archives Italiennes de Biologie*, (145), 99–110.
- da Silva Machado, D. G., Costa, E. C., Ray, H., Beale, L., Chatzisarantis, N. L. D., de Farias-Junior, L. F., & Hardcastle, S. J. (2018). Short-Term Psychological and Physiological Effects of Varying the Volume of High-Intensity Interval Training in Healthy Men. *Perceptual and Motor Skills*.
- Daussin, F. N., Zoll, J., Dufour, S. P., Ponsot, E., Lonsdorfer-Wolf, E., Doutreleau, S., ... Richard, R. (2008). Effect of interval versus continuous training on cardiorespiratory and mitochondrial functions: relationship to aerobic performance improvements in sedentary subjects. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 295(1), R264–R272.
- Davies, C. T. M., & Thompson, M. W. (1979). Aerobic performance of female marathon and male ultramarathon athletes. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 41(4), 233–245.

- de Araujo, G. G., Gobatto, C. A., Marcos-Pereira, M., Dos Reis, I. G. M., & Verlengia, R. (2015). Interval versus continuous training with identical workload: physiological and aerobic capacity adaptations. *Physiological Research*, *64*(2), 209–219.
- de Araujo, Gustavo G., Papoti, M., dos Reis, I. G. M., de Mello, M. A. R., & Gobatto, C. A. (2016). Short and Long Term Effects of High-Intensity Interval Training on Hormones, Metabolites, Antioxidant System, Glycogen Concentration, and Aerobic Performance Adaptations in Rats. *Frontiers in Physiology*, *7*.
- de Araujo, Gustavo Gomes, Papoti, M., Delbin, M. A., Zanesco, A., & Gobatto, C. A. (2013). Physiological adaptations during endurance training below anaerobic threshold in rats. *European Journal of Applied Physiology*, *113*(7), 1859–1870.
- Delavar, H., Nogueira, L., Wagner, P. D., Hogan, M. C., Metzger, D., & Breen, E. C. (2014). Skeletal myofiber VEGF is essential for the exercise training response in adult mice. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *306*(8), R586–R595.
- Ding, Q., Ying, Z., & Gómez-Pinilla, F. (2011). Exercise influences hippocampal plasticity by modulating brain-derived neurotrophic factor processing. *Neuroscience*, *192*, 773–780.
- Domínguez, R., Maté-Muñoz, J., Serra-Paya, N., & Garnacho-Castaño, M. (2018). Lactate Threshold as a Measure of Aerobic Metabolism in Resistance Exercise. *International Journal of Sports Medicine*, *39*(03), 163–172.
- Donovan, C. M., & Pagliassotti, M. J. (1989). Endurance training enhances lactate clearance during hyperlactatemia. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *257*(5), E782–E789.
- Doulames, V., Lee, S., & Shea, T. B. (2014). Environmental enrichment and social interaction improve cognitive function and decrease reactive oxidative species in normal adult mice. *International Journal of Neuroscience*, *124*(5), 369–376.
- Drake, J. C., Wilson, R. J., & Yan, Z. (2016). Molecular mechanisms for mitochondrial adaptation to exercise training in skeletal muscle. *The FASEB Journal*, *30*(1), 13–22.
- Dunham, C., & Harms, C. A. (2012). Effects of high-intensity interval training on pulmonary function. *European Journal of Applied Physiology*, *112*(8), 3061–3068.
- E, L., Burns, J. M., & Swerdlow, R. H. (2014). Effect of high-intensity exercise on aged mouse brain mitochondria, neurogenesis, and inflammation. *Neurobiology of Aging*, *35*(11), 2574–2583.
- E, L., Lu, J., Selfridge, J. E., Burns, J. M., & Swerdlow, R. H. (2013). Lactate administration reproduces specific brain and liver exercise-related changes. *Journal of Neurochemistry*.
- Eaton, M., Granata, C., Barry, J., Safdar, A., Bishop, D., & Little, J. P. (2018). Impact of a single bout of high-intensity interval exercise and short-term interval training on interleukin-6, FNDC5, and METRN mRNA expression in human skeletal muscle. *Journal of Sport and Health Science*, *7*(2), 191–196.
- Eaton, S. L., Roche, S. L., Llavero Hurtado, M., Oldknow, K. J., Farquharson, C., Gillingwater, T. H., & Wishart, T. M. (2013). Total Protein Analysis as a Reliable Loading Control for Quantitative Fluorescent Western Blotting. *PLoS ONE*, *8*(8), e72457.
- Eddy, D. O., Sparks, K. L., & Adelizi, D. A. (1977). The effects of continuous and interval training in women and men. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, *37*(2), 83–92.

- Edwards, A. M., Clark, N., & Macfadyen, A. M. (2003). Lactate and Ventilatory Thresholds Reflect the Training Status of Professional Soccer Players Where Maximum Aerobic Power is Unchanged. *Journal of Sports Science & Medicine*, 2(1), 23–29.
- Efthimiadou, A., Asimakopoulos, B., Nikolettos, N., Giatromanolaki, A., Sivridis, E., Lialiaris, T. S., ... Kontoleon, E. (2004). The angiogenetic effect of intramuscular administration of VEGF on muscle. *The Influence of Exercise on Angiogenesis*, 18(6), 825–830.
- Egan, B., O'Connor, P. L., Zierath, J. R., & O'Gorman, D. J. (2013). Time Course Analysis Reveals Gene-Specific Transcript and Protein Kinetics of Adaptation to Short-Term Aerobic Exercise Training in Human Skeletal Muscle. *PLoS ONE*, 8(9), e74098.
- Ennaceur, A., & Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural Brain Research*, 31(1), 47–59.
- Esfarjani, F., & Laursen, P. B. (2007). Manipulating high-intensity interval training: Effects on , the lactate threshold and 3000m running performance in moderately trained males. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 10(1), 27–35.
- Esmarck, B., Andersen, J. L., Olsen, S., Richter, E. A., Mizuno, M., & Kjaer, M. (2001). Timing of postexercise protein intake is important for muscle hypertrophy with resistance training in elderly humans. *The Journal of Physiology*, 535(1), 301–311.
- Fabre, N., Mourot, L., Zerbini, L., Pellegrini, B., Bortolan, L., & Schena, F. (2013). A novel approach for lactate threshold assessment based on rating of perceived exertion. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 8(3), 263–270.
- Farmer, J., Zhao, X., van Praag, H., Wodtke, K., Gage, F. ., & Christie, B. . (2004). Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male sprague-dawley rats in vivo. *Neuroscience*, 124(1), 71–79.
- Farrell, P. A., Wilmore, J. H., Coyle, E. F., Billing, J. E., & Costill, D. L. (1979). Plasma lactate accumulation and distance running performance. *Medicine and Science in Sports*, 11(4), 338–344.
- Farsani, P. A., & Rezaeimanesh, D. (2011). The Effect of Six-Week Aerobic Interval Training on Some Blood Lipids and VO<sub>2</sub> max in Female Athlete Students. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 30, 2144–2148.
- Faude, O., Meyer, T., Scharhag, J., Weins, F., Urhausen, A., & Kindermann, W. (2008). Volume vs. Intensity in the Training of Competitive Swimmers. *International Journal of Sports Medicine*, 29(11), 906–912.
- Faude, Oliver, Kindermann, W., & Meyer, T. (2009). Lactate threshold concepts: how valid are they? *Sports Medicine*, 39(6), 469–490.
- Faude, Oliver, Schnittker, R., Schulte-Zurhausen, R., Müller, F., & Meyer, T. (2013). High intensity interval training vs. high-volume running training during pre-season conditioning in high-level youth football: a cross-over trial. *Journal of Sports Sciences*, 31(13), 1441–1450.
- Faude, Oliver, Steffen, A., Kellmann, M., & Meyer, T. (2014). The Effect of Short-Term Interval Training during the Competitive Season on Physical Fitness and Signs of Fatigue: A Crossover Trial in High-Level Youth Football Players. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 9(6), 936–944.

- Fealy, C. E., Mulya, A., Lai, N., & Kirwan, J. P. (2014). Exercise training decreases activation of the mitochondrial fission protein dynamin-related protein-1 in insulin-resistant human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, *117*(3), 239–245.
- Fluttert, M., Dalm, S., & Oitzl, M. S. (2000). A refined method for sequential blood sampling by tail incision in rats. *Laboratory Animals*, *34*(4), 372–378.
- Fontanesi, F., Soto, I. C., & Barrientos, A. (2008). Cytochrome C oxidase biogenesis: New levels of regulation. *IUBMB Life*, *60*(9), 557–568.
- Foster, C., & Lucia, A. (2007). Running Economy: The Forgotten Factor in Elite Performance. *Sports Medicine*, *37*(4), 316–319.
- Francis, K. (1989). The use of the ventilatory anaerobic threshold for the development of exercise guidelines. *Computers in Biology and Medicine*, *19*(5), 307–317.
- Freitas, D. A., Rocha-Vieira, E., Soares, B. A., Nonato, L. F., Fonseca, S. R., Martins, J. B., ... Leite, H. R. (2018). High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats. *Physiology & Behavior*, *184*, 6–11.
- Fuentes, I., Cobos, A. R., & Segade, L. A. G. (1998). Muscle fibre types and their distribution in the biceps and triceps brachii of the rat and rabbit. *Journal of Anatomy*, *192*(02), 203–210.
- Gamiz, F., & Gallo, M. (2012). Spontaneous object recognition memory in aged rats: Complexity versus similarity. *Learning & Memory*, *19*(10), 444–448.
- Gaskill, S. E., Walker, A. J., Serfass, R. A., Bouchard, C., Gagnon, J., Rao, D. C., ... Leon, A. S. (2001). Changes in Ventilatory Threshold with Exercise Training in a Sedentary Population: The Heritage Family Study. *International Journal of Sports Medicine*, *22*(8), 586–592.
- Ghosh, A. K. (2004). Anaerobic threshold: its concept and role in endurance sport. *The Malaysian Journal of Medical Sciences: MJMS*, *11*(1), 24–36.
- Gibala, M. J. (2007). High-intensity interval training: A time-efficient strategy for health promotion? *Current Sports Medicine Reports*, *6*(4), 211–213.
- Gibala, M. J., & Jones, A. M. (2013). Physiological and Performance Adaptations to High-Intensity Interval Training. In L. J. C. van Loon & R. Meeusen (Eds.), *Nestlé Nutrition Institute Workshop Series* (Vol. 76, pp. 51–60).
- Gibala, M. J., Little, J. P., Van Essen, M., Wilkin, G. P., Burgomaster, K. A., Safdar, A., ... Tarnopolsky, M. A. (2006). Short-term sprint interval vs traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance: Rapid adaptations to sprint or endurance training in humans. *The Journal of Physiology*, *575*(3), 901–911.
- Gillen, J. B., & Gibala, M. J. (2014). Is high-intensity interval training a time-efficient exercise strategy to improve health and fitness? *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquée, Nutrition Et Metabolisme*, *39*(3), 409–412.
- Gliemann, L., Gunnarsson, T. P., Hellsten, Y., & Bangsbo, J. (2015). 10-20-30 training increases performance and lowers blood pressure and VEGF in runners: 10-20-30 in recreational runners. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *25*(5), e479–e489.
- Gomez-Pinilla, F., Vaynman, S., & Ying, Z. (2008). Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition: Exercise and

- brain metabolism. *European Journal of Neuroscience*, 28(11), 2278–2287.
- Gormley, S. E., Swain, D. P., High, R., Spina, R. J., Dowling, E. A., Kotipalli, U. S., & Gandrakota, R. (2008). Effect of Intensity of Aerobic Training on VO<sub>2</sub>max: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 40(7), 1336–1343.
- Gorostiaga, E. M., Walter, C. B., Foster, C., & Hickson, R. C. (1991). Uniqueness of interval and continuous training at the same maintained exercise intensity. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 63(2), 101–107.
- Goutianos, G., Tzioura, A., Kyparos, A., Paschalis, V., Margaritelis, N. V., Veskoukis, A. S., ... Vrabas, I. S. (2015). The rat adequately reflects human responses to exercise in blood biochemical profile: a comparative study. *Physiological Reports*, 3(2), e12293.
- Granata, C., Oliveira, R. S. F., Little, J. P., Renner, K., & Bishop, D. J. (2016). Training intensity modulates changes in PGC-1 $\alpha$  and p53 protein content and mitochondrial respiration, but not markers of mitochondrial content in human skeletal muscle. *The FASEB Journal*, 30(2), 959–970.
- Gu, Y., Janoschka, S., & Ge, S. (2012). Neurogenesis and Hippocampal Plasticity in Adult Brain. *Neurogenesis and Neural Plasticity* (Vol. 15, pp. 31–48).
- Gurd, B. J., Perry, C. G. R., Heigenhauser, G. J. F., Spriet, L. L., & Bonen, A. (2010). High-intensity interval training increases SIRT1 activity in human skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 35(3), 350–357.
- Gustafsson, T. (2011). Vascular remodelling in human skeletal muscle. *Biochemical Society Transactions*, 39(6), 1628–1632.
- Hall, M. M., Rajasekaran, S., Thomsen, T. W., & Peterson, A. R. (2016). Lactate: Friend or Foe. *PM&R*, 8(3), S8–S15.
- Hamadate, N., Yamaguchi, T., Sugawara, A., Tsujimatsu, A., Izumi, T., Yoshida, T., ... Yoshioka, M. (2011). Regulation of cerebral blood flow in the hippocampus by neuronal activation through the perforant path: relationship between hippocampal blood flow and neuronal plasticity. *Brain Research*, 1415, 1–7.
- Hattori, Y., Kitamura, A., Tsuji, M., Nagatsuka, K., & Ihara, M. (2014). Motor and cognitive impairment in a mouse model of ischemic carotid artery disease. *Neuroscience Letters*, 581, 1–6.
- Hawley, J. A., Hargreaves, M., Joyner, M. J., & Zierath, J. R. (2014). Integrative Biology of Exercise. *Cell*, 159(4), 738–749.
- Hawley, J. A., & Noakes, T. D. (1992). Peak power output predicts maximal oxygen uptake and performance time in trained cyclists. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 65(1), 79–83.
- Heidebrecht, F., Heidebrecht, A., Schulz, I., Behrens, S.-E., & Bader, A. (2009). Improved semiquantitative Western blot technique with increased quantification range. *Journal of Immunological Methods*, 345(1–2), 40–48.
- Helgerud, J., Engen, L. C., Wisloff, U., & Hoff, J. (2001). Aerobic endurance training improves soccer performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(11), 1925–1931.
- Helgerud, Jan, Høydal, K., Wang, E., Karlsen, T., Berg, P., Bjerkaas, M., ... Hoff, J. (2007). Aerobic high-intensity intervals improve VO<sub>2</sub>max more than moderate training. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(4), 665–671.

- Henriksson, J., & Reitman, J. S. (1976). Quantitative Measures of Enzyme Activities in Type I and Type II Muscle Fibres of Man after Training. *Acta Physiologica Scandinavica*, 97(3), 392–397.
- Henritze, J., Weltman, A., Schurrer, R. L., & Barlow, K. (1985). Effects of training at and above the lactate threshold on the lactate threshold and maximal oxygen uptake. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 54(1), 84–88.
- Heydari, M., Boutcher, Y. N., & Boutcher, S. H. (2013). High-intensity intermittent exercise and cardiovascular and autonomic function. *Clinical Autonomic Research*, 23(1), 57–65.
- Hillman, C. H., Erickson, K. I., & Hatfield, B. D. (2017). Run for Your Life! Childhood Physical Activity Effects on Brain and Cognition. *Kinesiology Review*, 6(1), 12–21.
- Hillman, C. H., Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 58–65.
- Hills, A. P., Byrne, N. M., & Ramage, A. J. (1998). Submaximal markers of exercise intensity. *Journal of Sports Sciences*, 16(sup1), 71–76.
- Hoier, B., Nordborg, N., Andersen, S., Jensen, L., Nybo, L., Bangsbo, J., & Hellsten, Y. (2012). Pro- and anti-angiogenic factors in human skeletal muscle in response to acute exercise and training: Angiogenic factors in human muscle. *The Journal of Physiology*, 590(3), 595–606.
- Hopker, J. G., Jobson, S. A., & Pandit, J. J. (2011). Controversies in the physiological basis of the “anaerobic threshold” and their implications for clinical cardiopulmonary exercise testing. *Anaesthesia*, 66(2), 111–123.
- Hoshino, D., Kitaoka, Y., & Hatta, H. (2016). High-intensity interval training enhances oxidative capacity and substrate availability in skeletal muscle. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 5(1), 13–23.
- Hoshino, D., Matsumae, H., Kato, M., & Hatta, H. (2010). Higher Lactate Transporter Protein and Citrate Synthase Activity Following Short-term High-intensity Repetition Training in Mice. *International Journal of Sport and Health Science*, 8, 43–49.
- Hoshino, D., Yoshida, Y., Kitaoka, Y., Hatta, H., & Bonen, A. (2013). High-intensity interval training increases intrinsic rates of mitochondrial fatty acid oxidation in rat red and white skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 38(3), 326–333.
- Howald, H., Hoppeler, H., Claassen, H., Mathieu, O., & Straub, R. (1985). Influences of endurance training on the ultrastructural composition of the different muscle fiber types in humans. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology*, 403(4), 369–376.
- Høydal, M. A., Wisløff, U., Kemi, O. J., & Ellingsen, O. (2007). Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 14(6), 753–760.
- Huang, T., Larsen, K. T., Ried-Larsen, M., Møller, N. C., & Andersen, L. B. (2014). The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review: Physical activity and BDNF. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 24(1), 1–10.

- Huang, C.-C., Wang, T., Tung, Y.-T., & Lin, W.-T. (2016). Effect of Exercise Training on Skeletal Muscle SIRT1 and PGC-1 $\alpha$  Expression Levels in Rats of Different Age. *International Journal of Medical Sciences*, 13(4), 260–270.
- Hudlicka, O., Brown, M., & Egginton, S. (1992). Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. *Physiological Reviews*, 72(2), 369–417.
- Iaia, F. M., Hellsten, Y., Nielsen, J. J., Fernström, M., Sahlin, K., & Bangsbo, J. (2009). Four weeks of speed endurance training reduces energy expenditure during exercise and maintains muscle oxidative capacity despite a reduction in training volume. *Journal of Applied Physiology*, 106(1), 73–80.
- Ihunwo, A., Tembo, L., & Dzamalala, C. (2016). The dynamics of adult neurogenesis in human hippocampus. *Neural Regeneration Research*, 11(12), 1869.
- Impellizzeri, F., Marcora, S., Castagna, C., Reilly, T., Sassi, A., Iaia, F., & Rampinini, E. (2006). Physiological and Performance Effects of Generic versus Specific Aerobic Training in Soccer Players. *International Journal of Sports Medicine*, 27(6), 483–492.
- Ingham, S. A., Carter, H., Whyte, G. P., & Doust, J. H. (2008). Physiological and performance effects of low- versus mixed-intensity rowing training. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 40(3), 579–584.
- Iversen, N., Krstrup, P., Rasmussen, H. N., Rasmussen, U. F., Saltin, B., & Pilegaard, H. (2011). Mitochondrial biogenesis and angiogenesis in skeletal muscle of the elderly. *Experimental Gerontology*.
- Jafari, A., Faizi, M. A. H., Askarian, F., & Pourrazi, H. (2009). Effect of regular aerobic exercise with ozone exposure on peripheral leukocyte populations in Wistar male rats. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 14(5), 277–283.
- Jensen, L., Bangsbo, J., & Hellsten, Y. (2004). Effect of high intensity training on capillarization and presence of angiogenic factors in human skeletal muscle: Capillarization in exercise-trained skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 557(2), 571–582.
- Jia, Y. L., Fu, Z. X., Zhang, B. H., & Jia, Y. J. (2017). Hippocampal overexpression of Down syndrome cell adhesion molecule in amyloid precursor protein transgenic mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 50(6).
- Jones, A. M., & Carter, H. (2000). The Effect of Endurance Training on Parameters of Aerobic Fitness: *Sports Medicine*, 29(6), 373–386.
- Jones, A. M., & Doust, J. H. (1996). A 1% treadmill grade most accurately reflects the energetic cost of outdoor running. *Journal of Sports Sciences*, 14(4), 321–327.
- Jones, Andrew M. (2006). The Physiology of the World Record Holder for the Women's Marathon. *International Journal of Sports Science & Coaching*, 1(2), 101–116.
- Jones, Andrew M., & Carter, H. (2000). The Effect of Endurance Training on Parameters of Aerobic Fitness: *Sports Medicine*, 29(6), 373–386.
- Ju, J., Jeon, S., Park, J., Lee, J., Lee, S., Cho, K., & Jeong, J. (2016). Autophagy plays a role in skeletal muscle mitochondrial biogenesis in an endurance exercise-trained condition. *The Journal of Physiological Sciences*, 66(5), 417–430.
- Kang, C., Chung, E., Diffie, G., & Ji, L. L. (2013). Exercise training attenuates aging-associated mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle: Role of PGC-1 $\alpha$ .

- Experimental Gerontology*, 48(11), 1343–1350.
- Kang, C., & Li Ji, L. (2012). Role of PGC-1 $\alpha$  signaling in skeletal muscle health and disease: Protective role of PGC-1 $\alpha$  in skeletal muscle. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1271(1), 110–117.
- Keith, S. P., Jacobs, I., & McLellan, T. M. (1992). Adaptations to training at the individual anaerobic threshold. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 65(4), 316–323.
- Kemi, O. J., & Wisloff, U. (2010). High-intensity aerobic exercise training improves the heart in health and disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 30(1), 2–11.
- Kempermann, G., Song, H., & Gage, F. H. (2015). Neurogenesis in the Adult Hippocampus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(9), a018812.
- Klintsova, A. Y., Dickson, E., Yoshida, R., & Greenough, W. T. (2004). Altered expression of BDNF and its high-affinity receptor TrkB in response to complex motor learning and moderate exercise. *Brain Research*, 1028(1), 92–104.
- Kobilo, T., Liu, Q.-R., Gandhi, K., Mughal, M., Shaham, Y., & van Praag, H. (2011). Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. *Learning & Memory*, 18(9), 605–609.
- Kogot-Levin, A., Saada, A., Leibowitz, G., Soiferman, D., Douiev, L., Raz, I., & Weksler-Zangen, S. (2016). Upregulation of Mitochondrial Content in Cytochrome c Oxidase Deficient Fibroblasts. *PLOS ONE*, 11(10), e0165417.
- Konopka, A. R., Suer, M. K., Wolff, C. A., & Harber, M. P. (2014). Markers of Human Skeletal Muscle Mitochondrial Biogenesis and Quality Control: Effects of Age and Aerobic Exercise Training. *The Journals of Gerontology: Series A*, 69(4), 371–378.
- Korivi, M., Hou, C.-W., Chen, C.-Y., Lee, J.-P., Kesireddy, S. R., & Kuo, C.-H. (2010). Angiogenesis: Role of Exercise Training and Aging. *Adaptive Medicine*.
- Lacour, J.-R., & Bourdin, M. (2015). Factors affecting the energy cost of level running at submaximal speed. *European Journal of Applied Physiology*, 115(4), 651–673.
- Laursen, P. B. (2010). Training for intense exercise performance: high-intensity or high-volume training? *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 20 Suppl 2, 1–10.
- Laursen, Paul B., Blanchard, M. A., & Jenkins, D. G. (2002). Acute high-intensity interval training improves Tvent and peak power output in highly trained males. *Canadian Journal of Applied Physiology = Revue Canadienne De Physiologie Appliquee*, 27(4), 336–348.
- Laursen, Paul B., & Jenkins, D. G. (2002). The scientific basis for high-intensity interval training: optimising training programmes and maximising performance in highly trained endurance athletes. *Sports Medicine*, 32(1), 53–73.
- Lazarov, O., & Hollands, C. (2016). Hippocampal neurogenesis: Learning to remember. *Progress in Neurobiology*, 138–140, 1–18.
- LeBlanc, P. J., Peters, S. J., Tunstall, R. J., Cameron-Smith, D., & Heigenhauser, G. J. F. (2004). Effects of aerobic training on pyruvate dehydrogenase and pyruvate dehydrogenase kinase in human skeletal muscle: Aerobic training and human skeletal muscle PDH/PDK. *The Journal of Physiology*, 557(2), 559–570.
- Leckie, R. L., Oberlin, L. E., Voss, M. W., Prakash, R. S., Szabo-Reed, A., Chaddock-

- Heyman, L., ... Erickson, K. I. (2014). BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 985.
- Lee, J., Duan, W., & Mattson, M. P. (2002). Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *Journal of Neurochemistry*, 82(6), 1367–1375.
- Leek, B. T., Mudaliar, S. R. D., Henry, R., Mathieu-Costello, O., & Richardson, R. S. (2001). Effect of acute exercise on citrate synthase activity in untrained and trained human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 280(2), R441–R447.
- Lehn, J.-M., Danot, O., Dauphin-Villemant, C., & Böcking, D. (2007). *Biochimie et biologie moléculaire: cours*. Dunod.
- Leo, S., Straetemans, R., Dhooge, R., & Meert, T. (2008). Differences in nociceptive behavioral performance between C57BL/6J, 129S6/SvEv, B6 129 F1 and NMRI mice. *Behavioural Brain Research*, 190(2), 233–242.
- Licht, T., Goshen, I., Avital, A., Kreisel, T., Zubedat, S., Eavri, R., ... Keshet, E. (2011). Reversible modulations of neuronal plasticity by VEGF. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(12), 5081–5086.
- Lieberwirth, C., Pan, Y., Liu, Y., Zhang, Z., & Wang, Z. (2016). Hippocampal adult neurogenesis: Its regulation and potential role in spatial learning and memory. *Brain Research*, 1644, 127–140.
- Little, J. P., Safdar, A., Wilkin, G. P., Tarnopolsky, M. A., & Gibala, M. J. (2010). A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms: Interval training adaptations. *The Journal of Physiology*, 588(6), 1011–1022.
- Liu, P. Z., & Nusslock, R. (2018). Exercise-Mediated Neurogenesis in the Hippocampus via BDNF. *Frontiers in Neuroscience*, 12.
- Lorgis, L., Amoureux, S., Vergely, C., Zeller, M., Cottin, Y., & Rochette, L. (2009). Le brain-derived neurotrophic factor (BDNF) : rôle de cette neurotrophine dans la physiopathologie cardiovasculaire. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 58(2), 99–103.
- Lu, B., Pang, P. T., & Woo, N. H. (2005). The yin and yang of neurotrophin action. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 603.
- Lucas, S. J. E., Cotter, J. D., Brassard, P., & Bailey, D. M. (2015). High-intensity interval exercise and cerebrovascular health: curiosity, cause, and consequence. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 35(6), 902–911.
- Luo, L., Li, C., Deng, Y., Wang, Y., Meng, P., & Wang, Q. (2018). High-Intensity Interval Training on Neuroplasticity, Balance between Brain-Derived Neurotrophic Factor and Precursor Brain-Derived Neurotrophic Factor in Poststroke Depression Rats. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*.
- Maass, A., Düzel, S., Brigadski, T., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., ... Düzel, E. (2016). Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *NeuroImage*, 131, 142–154.
- MacInnis, M. J., & Gibala, M. J. (2017). Physiological adaptations to interval training

- and the role of exercise intensity: Training adaptations and the nature of the stimulus. *The Journal of Physiology*, 595(9), 2915–2930.
- MacInnis, M. J., Zacharewicz, E., Martin, B. J., Haikalis, M. E., Skelly, L. E., Tarnopolsky, M. A., ... Gibala, M. J. (2017). Superior mitochondrial adaptations in human skeletal muscle after interval compared to continuous single-leg cycling matched for total work: Aerobic exercise intensity mediates skeletal muscle adaptations. *The Journal of Physiology*, 595(9), 2955–2968.
- Maisonpierre, P. C., Belluscio, L., Friedman, B., Alderson, R. F., Wiegand, S. J., Furth, M. E., ... Yancopoulos, G. D. (1990). NT-3, BDNF, and NGF in the developing rat nervous system: Parallel as well as reciprocal patterns of expression. *Neuron*, 5(4), 501–509.
- Malek, M. H., Hüttemann, M., Lee, I., & Coburn, J. W. (2013). Similar skeletal muscle angiogenic and mitochondrial signalling following 8 weeks of endurance exercise in mice: discontinuous *versus* continuous training: Discontinuous or continuous training. *Experimental Physiology*, 98(3), 807–818.
- Mann, T., Lamberts, R. P., & Lambert, M. I. (2013). Methods of Prescribing Relative Exercise Intensity: Physiological and Practical Considerations. *Sports Medicine*, 43(7), 613–625.
- Marcinko, K., Sikkema, S. R., Samaan, M. C., Kemp, B. E., Fullerton, M. D., & Steinberg, G. R. (2015). High intensity interval training improves liver and adipose tissue insulin sensitivity. *Molecular Metabolism*, 4(12), 903–915.
- Marini, M., & Veicsteinas, A. (2010). The exercised skeletal muscle: a review. *European Journal of Translational Myology*, 20(3), 105.
- Marosi, K., & Mattson, M. P. (2014). BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25(2), 89–98.
- Marton, O., Koltai, E., Takeda, M., Koch, L. G., Britton, S. L., Davies, K. J. A., ... Radak, Z. (2015). Mitochondrial biogenesis-associated factors underlie the magnitude of response to aerobic endurance training in rats. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 467(4), 779–788.
- Marton, O., Koltai, E., Takeda, M., Mimura, T., Pajk, M., Abraham, D., ... Radak, Z. (2016). The rate of training response to aerobic exercise affects brain function of rats. *Neurochemistry International*, 99, 16–23.
- Matsumoto, A., Nagatomo, F., Mori, A., Ohira, Y., & Ishihara, A. (2007). Cell Size and Oxidative Enzyme Activity of Rat Biceps Brachii and Triceps Brachii Muscles. *The Journal of Physiological Sciences*, 57(5), 311–316.
- Matsuo, T., Saotome, K., Seino, S., Eto, M., Shimojo, N., Matsushita, A., ... Mukai, C. (2014). Low-volume, high-intensity, aerobic interval exercise for sedentary adults: VO<sub>2</sub>max, cardiac mass, and heart rate recovery. *European Journal of Applied Physiology*, 114(9), 1963–1972.
- Matsuo, T., Saotome, K., Seino, S., Shimojo, N., Matsushita, A., Iemitsu, M., ... Mukai, C. (2013). Effects of a Low-Volume Aerobic-Type Interval Exercise on VO<sub>2</sub>max and Cardiac Mass. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 46(1), 42–50.
- Matthews, V. B., Åström, M.-B., Chan, M. H. S., Bruce, C. R., Krabbe, K. S., Prelovsek, O., ... Febbraio, M. A. (2009). Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia*, 52(7), 1409–1418.

- Maughan, R. J., & Leiper, J. B. (1983). Aerobic capacity and fractional utilisation of aerobic capacity in elite and non-elite male and female marathon runners. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 52(1), 80–87.
- Messias, L. H. D., Gobatto, C. A., Beck, W. R., & Manchado-Gobatto, F. B. (2017). The Lactate Minimum Test: Concept, Methodological Aspects and Insights for Future Investigations in Human and Animal Models. *Frontiers in Physiology*, 8.
- Meyer, T., Lucía, A., Earnest, C. P., & Kindermann, W. (2005). A conceptual framework for performance diagnosis and training prescription from submaximal gas exchange parameters--theory and application. *International Journal of Sports Medicine*, 26 Suppl 1, S38-48.
- Midgley, A. W., McNaughton, L. R., & Jones, A. M. (2007). Training to enhance the physiological determinants of long-distance running performance: can valid recommendations be given to runners and coaches based on current scientific knowledge? *Sports Medicine*, 37(10), 857–880.
- Millet, G. P., Jaouen, B., Borrani, F., & Candau, R. (2002). Effects of concurrent endurance and strength training on running economy and VO<sub>2</sub> kinetics. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 34(8), 1351–1359.
- Moholdt, T. T., Amundsen, B. H., Rustad, L. A., Wahba, A., Løvø, K. T., Gullikstad, L. R., ... Slørdahl, S. A. (2009). Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: A randomized study of cardiovascular effects and quality of life. *American Heart Journal*, 158(6), 1031–1037.
- Monroe, D. C., Gist, N. H., Freese, E. C., O'Connor, P. J., McCully, K. K., & Dishman, R. K. (2016). Effects of Sprint Interval Cycling on Fatigue, Energy, and Cerebral Oxygenation. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 48(4), 615–624.
- Moon, H. Y., Becke, A., Berron, D., Becker, B., Sah, N., Benoni, G., ... van Praag, H. (2016). Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell Metabolism*, 24(2), 332–340.
- Moore, J. L., Roth, E. J., Killian, C., & Hornby, T. G. (2010). Locomotor training improves daily stepping activity and gait efficiency in individuals poststroke who have reached a “plateau” in recovery. *Stroke*, 41(1), 129–135.
- Moreira, J. B. N., Bechara, L. R. G., Bozi, L. H. M., Jannig, P. R., Monteiro, A. W. A., Dourado, P. M., ... Brum, P. C. (2013). High- versus moderate-intensity aerobic exercise training effects on skeletal muscle of infarcted rats. *Journal of Applied Physiology*, 114(8), 1029–1041.
- Morland, C., Andersson, K. A., Haugen, Ø. P., Hadzic, A., Kleppa, L., Gille, A., ... Bergersen, L. H. (2017). Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. *Nature Communications*, 8, 15557.
- Mpholwane, M. L. (2007). *The determinants of running performance in middle distance female athletes*. University of the Witwatersrand.
- Mujika, I., & Padilla, S. (2000). Detraining: Loss of Training-Induced Physiological and Performance Adaptations. Part I: Short Term Insufficient Training Stimulus. *Sports Medicine*, 30(2), 79–87.
- Neeper, S. A., Gómez-Pinilla, F., Choi, J., & Cotman, C. W. (1996). Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Research*, 726(1–2), 49–56.

- Nicolopoulos-Stournaras, S., & Iles, J. F. (2009). Hindlimb muscle activity during locomotion in the rat (*Rattus norvegicus*) (Rodentia: Muridae). *Journal of Zoology*, 203(3), 427–440.
- Nieradko-Iwanicka, B., & Borzêcki, A. (2008). Effect of cypermethrin on memory, movement activity and co-ordination in mice after transient incomplete cerebral ischemia. *Pharmacological Reports*, 60(5), 699.
- Nokia, M. S., Lensu, S., Ahtiainen, J. P., Johansson, P. P., Koch, L. G., Britton, S. L., & Kainulainen, H. (2016). Physical exercise increases adult hippocampal neurogenesis in male rats provided it is aerobic and sustained: Aerobic exercise promotes adult neurogenesis. *The Journal of Physiology*, 594(7), 1855–1873.
- Numakawa, T., Odaka, H., & Adachi, N. (2018). Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11).
- Nybo, L., Sundstrup, E., Jakobsen, M. D., Mohr, M., Hornstrup, T., Simonsen, L., ... Krstrup, P. (2010). High-Intensity Training versus Traditional Exercise Interventions for Promoting Health: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 42(10), 1951–1958.
- O'Callaghan, R., Ohle, R., & Kelly, A. (2007). The effects of forced exercise on hippocampal plasticity in the rat: A comparison of LTP, spatial- and non-spatial learning. *Behavioural Brain Research*, 176(2), 362–366.
- O'Donovan, G., Owen, A., Bird, S. R., Kearney, E. M., Nevill, A. M., Jones, D. W., & Woolf-May, K. (2005). Changes in cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors following 24 wk of moderate- or high-intensity exercise of equal energy cost. *Journal of Applied Physiology*, 98(5), 1619–1625.
- Ogundele, O. M., Adeniyi, P. A., Ajonijebu, D. C., Abdulbasit, A., Cobham, A. E., Ishola, A. O., & Balogun, G. W. (2014). Motor and memory function in rat models of cyanide toxicity and vascular occlusion induced ischemic injury. *Pathophysiology*, 21(3), 191–198.
- Olfert, I. M., Howlett, R. A., Wagner, P. D., & Breen, E. C. (2010). Myocyte vascular endothelial growth factor is required for exercise-induced skeletal muscle angiogenesis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 299(4), R1059–R1067.
- Olver, T. D., Ferguson, B. S., & Laughlin, M. H. (2015). Molecular Mechanisms for Exercise Training-Induced Changes in Vascular Structure and Function. *In Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vol. 135, pp. 227–257).
- Paul, C.-M., Magda, G., & Abel, S. (2009). Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. *Behavioural Brain Research*, 203(2), 151–164.
- Pedersen, B. K. (2011). Muscles and their myokines. *Journal of Experimental Biology*, 214(2), 337–346.
- Pedersen, Bente K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(8), 457–465.
- Pedersen, Bente K., Pedersen, M., Krabbe, K. S., Bruunsgaard, H., Matthews, V. B., & Febbraio, M. A. (2009). Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals: Brain-derived neurotrophic factor in metabolism. *Experimental Physiology*, 94(12), 1153–1160.

- Pederson, B. A., Cope, C. R., Schroeder, J. M., Smith, M. W., Irimia, J. M., Thurberg, B. L., ... Roach, P. J. (2005). Exercise capacity of mice genetically lacking muscle glycogen synthase: in mice, muscle glycogen is not essential for exercise. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(17), 17260–17265.
- Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., ... Small, S. A. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(13), 5638–5643.
- Perini, R., Fisher, N., Veicsteinas, A., & Pendergast, D. R. (2002). Aerobic training and cardiovascular responses at rest and during exercise in older men and women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 34(4), 700–708.
- Perkkio, M. V., Jansson, L. T., Henderson, S., Refino, C., Brooks, G. A., & Dallman, P. R. (1985). Work performance in the iron-deficient rat: improved endurance with exercise training. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 249(3), E306–E311.
- Perry, C. G. R., Heigenhauser, G. J. F., Bonen, A., & Spriet, L. L. (2008). High-intensity aerobic interval training increases fat and carbohydrate metabolic capacities in human skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 33(6), 1112–1123.
- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., ... Verschuren, W. M. M. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37(29), 2315–2381.
- Pierce, E., Weltman, A., Seip, R., & Snead, D. (1990). Effects of Training Specificity on the Lactate Threshold and VO<sub>2</sub> Peak. *International Journal of Sports Medicine*, 11(04), 267–272.
- Pin-Barre, C. (2017). *Étude des répercussions de l'ischémie cérébrale sur la plasticité spinale et influence de l'intensité des programmes d'entraînement sur la récupération fonctionnelle*. Université Côte d'Azur.
- Pin-Barre, C., Constans, A., Brisswalter, J., Pellegrino, C., & Laurin, J. (2017). Effects of High- Versus Moderate-Intensity Training on Neuroplasticity and Functional Recovery After Focal Ischemia. *Stroke*, 48(10), 2855–2864.
- Pin-Barre, C., Laurin, J., Felix, M.-S., Pertici, V., Kober, F., Marqueste, T., ... Decherchi, P. (2014). Acute neuromuscular adaptation at the spinal level following middle cerebral artery occlusion-reperfusion in the rat. *PloS One*, 9(2), e89953.
- Pitsikas, N., Rigamonti, A. E., Cella, S. G., Sakellariadis, N., & Muller, E. E. (2005). The nitric oxide donor molsidomine antagonizes age-related memory deficits in the rat. *Neurobiology of Aging*, 26(2), 259–264.
- Plato, P., McNulty, M., Crunk, S., & Tug Ergun, A. (2008). Predicting Lactate Threshold Using Ventilatory Threshold. *International Journal of Sports Medicine*, 29(09), 732–737.
- Poole, D. C., & Gaesser, G. A. (1985). Response of ventilatory and lactate thresholds to continuous and interval training. *Journal of Applied Physiology*, 58(4), 1115–1121.

- Postle, B. R. (2016). The Hippocampus, Memory, and Consciousness. In *The Neurology of Consciousness* (pp. 349–363).
- Radák, Z., Kaneko, T., Tahara, S., Nakamoto, H., Pucso, J., Sasvári, M., ... Goto, S. (2001). Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochemistry International*, 38(1), 17–23.
- Reger, M. L., Hovda, D. A., & Giza, C. C. (2009). Ontogeny of Rat Recognition Memory measured by the novel object recognition task. *Developmental Psychobiology*, 51(8), 672–678.
- Rehman, S. U., Shah, S. A., Ali, T., Chung, J. I., & Kim, M. O. (2016). Anthocyanins Reversed D-Galactose-Induced Oxidative Stress and Neuroinflammation Mediated Cognitive Impairment in Adult Rats. *Molecular Neurobiology*.
- Roecker, K., Schotte, O., Niess, A. M., Horstmann, T., & Dickhuth, H.-H. (1998). Predicting competition performance in long-distance running by means of a treadmill test. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 30(10), 1552–1557.
- Rojek, A., Bialy, D., Przewlocka-Kosmala, M., Negrusz-Kawecka, M., Mysiak, A., & Kosmala, W. (2015). Biventricular Response of the Heart to Endurance Exercise Training in Previously Untrained Subjects. *Echocardiography*, 32(5), 779–786.
- Ross, L. M., Porter, R. R., & Durstine, J. L. (2016). High-intensity interval training (HIIT) for patients with chronic diseases. *Journal of Sport and Health Science*, 5(2), 139–144.
- Rowe, G. C., Safdar, A., & Arany, Z. (2014). Running Forward: New Frontiers in Endurance Exercise Biology. *Circulation*, 129(7), 798–810.
- Russell, A. P., Feilchenfeldt, J., Schreiber, S., Praz, M., Crettenand, A., Gobelet, C., ... Dériaz, O. (2003). Endurance training in humans leads to fiber type-specific increases in levels of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in skeletal muscle. *Diabetes*, 52(12), 2874–2881.
- Russo-Neustadt, A. A., Beard, R. C., Huang, Y. M., & Cotman, C. W. (2000). Physical activity and antidepressant treatment potentiate the expression of specific brain-derived neurotrophic factor transcripts in the rat hippocampus. *Neuroscience*, 101(2), 305–312.
- Sales, M. M., Sousa, C. V., da Silva Aguiar, S., Knechtle, B., Nikolaidis, P. T., Alves, P. M., & Simões, H. G. (2017). An integrative perspective of the anaerobic threshold. *Physiology & Behavior*.
- Sarti, C., Pantoni, L., Bartolini, L., & Inzitari, D. (2002). Persistent impairment of gait performances and working memory after bilateral common carotid artery occlusion in the adult Wistar rat. *Behavioural Brain Research*, 136(1), 13–20.
- Schallert, T., Upchurch, M., Wilcox, R. E., & Vaughn, D. M. (1983). Posture-independent sensorimotor analysis of inter-hemispheric receptor asymmetries in neostriatum. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 18(5), 753–759.
- Schiffer, T., Schulte, S., Hollmann, W., Bloch, W., & Strüder, H. (2009). Effects of Strength and Endurance Training on Brain-derived Neurotrophic Factor and Insulin-like Growth Factor 1 in Humans. *Hormone and Metabolic Research*, 41(03), 250–254.
- Schmidt, E. K., Clavarino, G., Ceppi, M., & Pierre, P. (2009). SUnSET, a nonradioactive method to monitor protein synthesis. *Nature Methods*, 6(4), 275–277.

- Schnyder, S., & Handschin, C. (2015). Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 $\alpha$ , myokines and exercise. *Bone*, *80*, 115–125.
- Scholle, H. C., Schumann, N. P., Biedermann, F., Stegeman, D. F., Graßme, R., Roeleveld, K., ... Fischer, M. S. (2001). Spatiotemporal surface EMG characteristics from rat triceps brachii muscle during treadmill locomotion indicate selective recruitment of functionally distinct muscle regions. *Experimental Brain Research*, *138*(1), 26–36.
- Schrauwen, P., van Aggel-Leijssen, D. P. C., Hul, G., Wagenmakers, A. J. M., Vidal, H., Saris, W. H. M., & van Baak, M. A. (2002). The effect of a 3-month low-intensity endurance training program on fat oxidation and acetyl-CoA carboxylase-2 expression. *Diabetes*, *51*(7), 2220–2226.
- Schreiber, S. N., Emter, R., Hock, M. B., Knutti, D., Cardenas, J., Podvinec, M., ... Kralli, A. (2004). The estrogen-related receptor (ERR ) functions in PPAR coactivator 1 (PGC-1 )-induced mitochondrial biogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(17), 6472–6477.
- Seifert, T., Brassard, P., Wissenberg, M., Rasmussen, P., Nordby, P., Stallknecht, B., ... Secher, N. H. (2010). Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *298*(2), R372–R377.
- Seo, T.-B., Kim, T.-W., Shin, M.-S., Ji, E.-S., Cho, H.-S., Lee, J.-M., ... Kim, C.-J. (2014). Aerobic Exercise Alleviates Ischemia-Induced Memory Impairment by Enhancing Cell Proliferation and Suppressing Neuronal Apoptosis in Hippocampus. *International Neuropsychology Journal*, *18*(4), 187.
- Shin, K. O., Bae, J. Y., Woo, J., Jang, K. S., Kim, K. S., Park, J. S., ... Kang, S. (2015). The effect of exercise on expression of myokine and angiogenesis mRNA in skeletal muscle of high fat diet induced obese rat. *Journal of Exercise Nutrition and Biochemistry*, *19*(2), 91–98.
- Short, K. R., Vittone, J. L., Bigelow, M. L., Proctor, D. N., Rizza, R. A., Coenen-Schimke, J. M., & Nair, K. S. (2003). Impact of Aerobic Exercise Training on Age-Related Changes in Insulin Sensitivity and Muscle Oxidative Capacity. *Diabetes*, *52*(8), 1888–1896.
- Shu, Y., Zhang, H., Kang, T., Zhang, J., Yang, Y., Liu, H., & Zhang, L. (2013). PI3K/Akt Signal Pathway Involved in the Cognitive Impairment Caused by Chronic Cerebral Hypoperfusion in Rats. *PLoS ONE*, *8*(12), e81901.
- Sjödín, B., & Svedenahg, J. (1985). Applied physiology of marathon running. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, *2*(2), 83–99.
- Slordahl, S. A., Madslie, V. O. E., Stoylen, A., Kjos, A., Helgerud, J., & Wisloff, U. (2004). Atrioventricular Plane Displacement in Untrained and Trained Females: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *36*(11), 1871–1875.
- Smekal, G., von Duvillard, S. P., Rihacek, C., Pokan, R., Hofmann, P., Baron, R., ... Bachl, N. (2001). A physiological profile of tennis match play. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *33*(6), 999–1005.
- So, J. H., Huang, C., Ge, M., Cai, G., Zhang, L., Lu, Y., & Mu, Y. (2017). Intense Exercise Promotes Adult Hippocampal Neurogenesis But Not Spatial Discrimination. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *11*.
- Sperlich, B., De Marées, M., Koehler, K., Linville, J., Holmberg, H.-C., & Mester, J. (2011). Effects of 5 weeks of high-intensity

- interval training vs. volume training in 14-year-old soccer players. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 25(5), 1271–1278.
- Squire, L. R., & Cave, C. B. (1991). The hippocampus, memory, and space. *Hippocampus*, 1(3), 269–271.
- Stöggl, T. L., & Björklund, G. (2017). High Intensity Interval Training Leads to Greater Improvements in Acute Heart Rate Recovery and Anaerobic Power as High Volume Low Intensity Training. *Frontiers in Physiology*, 8.
- Stroth, S., Hille, K., Spitzer, M., & Reinhardt, R. (2009). Aerobic endurance exercise benefits memory and affect in young adults. *Neuropsychological Rehabilitation*, 19(2), 223–243.
- Suter, E., Hoppeler, H., Claassen, H., Billeter, R., Aebi, U., Horber, F., ... Marti, B. (1995). Ultrastructural Modification of Human Skeletal Muscle Tissue with 6-Month Moderate-Intensity Exercise Training. *International Journal of Sports Medicine*, 16(03), 160–166.
- Suwa, M., Nakano, H., Radak, Z., & Kumagai, S. (2008). Endurance exercise increases the SIRT1 and peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  protein expressions in rat skeletal muscle. *Metabolism*, 57(7), 986–998.
- Svedahl, K., & MacIntosh, B. R. (2003). Anaerobic threshold: the concept and methods of measurement. *Canadian Journal of Applied Physiology = Revue Canadienne De Physiologie Appliquée*, 28(2), 299–323.
- Talanian, J. L., Galloway, S. D. R., Heigenhauser, G. J. F., Bonen, A., & Spriet, L. L. (2007). Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women. *Journal of Applied Physiology*, 102(4), 1439–1447.
- Tamburús, N. Y., Kunz, V. C., Salviati, M. R., Castello Simões, V., Catai, A. M., & Da Silva, E. (2016). Interval training based on ventilatory anaerobic threshold improves aerobic functional capacity and metabolic profile: a randomized controlled trial in coronary artery disease patients. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 52(1), 1–11.
- Tanasescu, M., Leitzmann, M. F., Rimm, E. B., Willett, W. C., Stampfer, M. J., & Hu, F. B. (2002). Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. *JAMA*, 288(16), 1994–2000.
- Taya, M., Amiya, E., Hatano, M., Maki, H., Nitta, D., Saito, A., ... Komuro, I. (2018). High-intensity aerobic interval training can lead to improvement in skeletal muscle power among in-hospital patients with advanced heart failure. *Heart and Vessels*, 33(7), 752–759.
- Taylor, C. W., Ingham, S. A., Hunt, J. E. A., Martin, N. R. W., Pringle, J. S. M., & Ferguson, R. A. (2016). Exercise duration-matched interval and continuous sprint cycling induce similar increases in AMPK phosphorylation, PGC-1 $\alpha$  and VEGF mRNA expression in trained individuals. *European Journal of Applied Physiology*, 116(8), 1445–1454.
- Taylor, E. B., Lamb, J. D., Hurst, R. W., Chesser, D. G., Ellingson, W. J., Greenwood, L. J., ... Winder, W. W. (2005). Endurance training increases skeletal muscle LKB1 and PGC-1 $\alpha$  protein abundance: effects of time and intensity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 289(6), E960–E968.
- Teixeira-Coelho, F., Fonseca, C. G., Barbosa, N. H. S., Vaz, F. F., Cordeiro, L. M. de S., Coimbra, C. C., ... Wanner, S. P. (2017). Effects of manipulating the duration and intensity of aerobic training sessions on the physical performance of rats. *PLOS ONE*, 12(8), e0183763.

- Terry, A. V., Kutiyawalla, A., & Pillai, A. (2011). Age-dependent alterations in nerve growth factor (NGF)-related proteins, sortilin, and learning and memory in rats. *Physiology & Behavior*, *102*(2), 149–157.
- Thomas, C., Bishop, D., Moore-Morris, T., & Mercier, J. (2007). Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4, and NBC expressions in rat skeletal muscles: influence of chronic metabolic alkalosis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *293*(4), E916–E922.
- Tsukamoto, H., Suga, T., Takenaka, S., Tanaka, D., Takeuchi, T., Hamaoka, T., ... Hashimoto, T. (2016). Greater impact of acute high-intensity interval exercise on post-exercise executive function compared to moderate-intensity continuous exercise. *Physiology & Behavior*, *155*, 224–230.
- Tuimil, J. L., Boullosa, D. A., Fernández-del-Olmo, M. A., & Rodríguez, F. A. (2011). Effect of equated continuous and interval running programs on endurance performance and jump capacity. *Journal of Strength and Conditioning Research*, *25*(8), 2205–2211.
- Unal, M., Unal, D. O., Baltaci, A. K., & Mogulkoc, R. (2005). Investigation of serum leptin levels and VO<sub>2</sub>max value in trained young male athletes and healthy males. *Acta Physiologica Hungarica*, *92*(2), 173–179.
- Uysal, N., Tugyan, K., Kayatekin, B. M., Acikgoz, O., Bagriyanik, H. A., Gonenc, S., ... Semin, I. (2005). The effects of regular aerobic exercise in adolescent period on hippocampal neuron density, apoptosis and spatial memory. *Neuroscience Letters*, *383*(3), 241–245.
- Van der Borght, K., Havekes, R., Bos, T., Eggen, B. J. L., & Van der Zee, E. A. (2007). Exercise improves memory acquisition and retrieval in the Y-maze task: Relationship with hippocampal neurogenesis. *Behavioral Neuroscience*, *121*(2), 324–334.
- van Praag, H. (2005). Exercise Enhances Learning and Hippocampal Neurogenesis in Aged Mice. *Journal of Neuroscience*, *25*(38), 8680–8685.
- van Praag, H. (2008). Neurogenesis and Exercise: Past and Future Directions. *NeuroMolecular Medicine*, *10*(2), 128–140.
- Vaynman, S., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2003). Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. *Neuroscience*, *122*(3), 647–657.
- Vaynman, Shoshanna, Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2004). Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *The European Journal of Neuroscience*, *20*(10), 2580–2590.
- Vilela, T. C., Muller, A. P., Damiani, A. P., Macan, T. P., da Silva, S., Canteiro, P. B., ... de Pinho, R. A. (2017). Strength and Aerobic Exercises Improve Spatial Memory in Aging Rats Through Stimulating Distinct Neuroplasticity Mechanisms. *Molecular Neurobiology*, *54*(10), 7928–7937.
- Voltarelli, F. A., Gobatto, C. A., & de Mello, M. a. R. (2002). Determination of anaerobic threshold in rats using the lactate minimum test. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas*, *35*(11), 1389–1394.
- Voss, M. W., Erickson, K. I., Prakash, R. S., Chaddock, L., Kim, J. S., Alves, H., ... Kramer, A. F. (2013). Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain, Behavior, and Immunity*, *28*, 90–99.
- Wang, L. C., & Kernell, D. (2001). Fibre type regionalisation in lower hindlimb muscles of rabbit, rat and mouse: a comparative study. *Journal of Anatomy*, *199*(Pt 6), 631–643.

- Wang, L., Psilander, N., Tonkonogi, M., Ding, S., & Sahlin, K. (2009). Similar Expression of Oxidative Genes after Interval and Continuous Exercise: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *41*(12), 2136–2144.
- Warburton, D. E. R., Haykowsky, M. J., Quinney, H. A., Blackmore, D., Teo, K. K., Taylor, D. A., ... Humen, D. P. (2004). Blood Volume Expansion and Cardiorespiratory Function: Effects of Training Modality: *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *36*(6), 991–1000.
- Warburton, D. E. R., McKenzie, D. C., Haykowsky, M. J., Taylor, A., Shoemaker, P., Ignaszewski, A. P., & Chan, S. Y. (2005). Effectiveness of high-intensity interval training for the rehabilitation of patients with coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*, *95*(9), 1080–1084.
- Wasserman, K. (1986). The anaerobic threshold: definition, physiological significance and identification. *Advances in Cardiology*, *35*, 1–23.
- Wasserman, K., & Mcilroy, M. B. (1964). Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *The American Journal of Cardiology*, *14*, 844–852.
- Wells, C. L., Hecht, L. H., & Krahenbuhl, G. S. (1981). Physical Characteristics and Oxygen Utilization of Male and Female Marathon Runners. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, *52*(2), 281–285.
- Weltman, A., Weltman, J., Rutt, R., Seip, R., Levine, S., Snead, D., ... Rogol, A. (1989). Percentages of maximal heart rate, heart rate reserve, and VO<sub>2</sub>peak for determining endurance training intensity in sedentary women. *International Journal of Sports Medicine*, *10*(3), 212–216.
- Wenger, H. A., & Bell, G. J. (1986). The Interactions of Intensity, Frequency and Duration of Exercise Training in Altering Cardiorespiratory Fitness: *Sports Medicine*, *3*(5), 346–356.
- White, S. H., McDermott, M. M., Sufit, R. L., Kosmac, K., Bugg, A. W., Gonzalez-Freire, M., ... Peterson, C. A. (2016). Walking performance is positively correlated to calf muscle fiber size in peripheral artery disease subjects, but fibers show aberrant mitophagy: an observational study. *Journal of Translational Medicine*, *14*(1).
- Williams, J. S., & Ferris, L. T. (2012). Effects of Endurance Exercise Training on Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Journal of Exercise Physiology*, *15*(4), 11–17.
- Wilmore, J. H., Costill, D. L., & Kenney, L. W. (2009). *Physiologie du sport et de l'exercice*. De Boeck.
- Winn, N. C., Grunewald, Z. I., Liu, Y., Heden, T. D., Nyhoff, L. M., & Kanaley, J. A. (2017). Plasma Irisin Modestly Increases during Moderate and High-Intensity Afternoon Exercise in Obese Females. *PLOS ONE*, *12*(1), e0170690.
- Wisløff, U., Nilsen, T. I. L., Drøyvold, W. B., Mørkved, S., Slørdahl, S. A., & Vatten, L. J. (2006). A single weekly bout of exercise may reduce cardiovascular mortality: how little pain for cardiac gain? 'The HUNT study, Norway.' *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, *13*(5), 798–804.
- Wisløff, U., Støylen, A., Loennechen, J. P., Bruvold, M., Rognmo, Ø., Haram, P. M., ... Skjaerpe, T. (2007). Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*, *115*(24), 3086–3094.
- Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., ...

Spiegelman, B. M. (2013). Exercise Induces Hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 Pathway. *Cell Metabolism*, 18(5), 649–659.

Wright, D. C., Han, D.-H., Garcia-Roves, P. M., Geiger, P. C., Jones, T. E., & Holloszy, J. O. (2007). Exercise-induced Mitochondrial Biogenesis Begins before the Increase in Muscle PGC-1 Expression. *Journal of Biological Chemistry*, 282(1), 194–199.

Yan, Z., Okutsu, M., Akhtar, Y. N., & Lira, V. A. (2011). Regulation of exercise-induced fiber type transformation, mitochondrial biogenesis, and angiogenesis in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 110(1), 264–274.

Yoshida, T., Chida, M., Ichioka, M., & Suda, Y. (1987). Blood lactate parameters related to aerobic capacity and endurance performance. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 56(1), 7–11.

Ziaaldini, M. M., Hosseini, S. R., & Fathi, M. (2017). Mitochondrial adaptations in aged skeletal muscle: effect of exercise training. *Physiological Research*, 66(1), 1–14.

Ziaaldini, Mohammad Mosaferi, Koltai, E., Csende, Z., Goto, S., Boldogh, I., Taylor, A. W., & Radak, Z. (2015). Exercise training increases anabolic and attenuates catabolic and apoptotic processes in aged skeletal muscle of male rats. *Experimental Gerontology*, 67, 9–14.

Zoladz, J. A., Pilc, A., Majerczak, J., Grandys, M., Zapart-Bukowska, J., & Duda, K. (2008). Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 59 Suppl 7, 119–132.





# Chapitre 2

Influence des différentes formes de HIIT sur les performances d'endurance, les paramètres fonctionnels et la plasticité cérébrale suite à une ischémie cérébrale chez le rat

## Sommaire

---

**1. Caractéristiques des AVC**

**2. Recommandations pour les exercices d'endurance chez le patient AVC**

**3. Etude N°2 : Comparaison des HIIT courts et longs chez le rat ayant subi une ischémie de l'artère cérébrale moyenne sur les paramètres des performances physiques et cognitives ainsi que sur la plasticité cérébrale**

---



Dans ce chapitre, notre intérêt se porte sur les effets engendrés par différents types de HIIT chez le rat ayant subi une ischémie cérébrale. Comme nous allons le voir, les recommandations actuelles pour les exercices d'endurance montrent des limites d'efficacité incitant les scientifiques à revoir les modalités d'exercice qui seraient les plus appropriées suite à un accident vasculaire cérébral (AVC). Les 2 études (*Pin-Barre et al., 2017* et l'étude centrale de ce chapitre) portant sur l'exercice physique post-ischémie cérébrale s'inscrivent dans cette démarche en apportant des preuves sur les modifications métaboliques, comportementales et cellulaires des différents types d'exercice d'endurance au cours des phases aiguës et subaiguës. Étant donné que les patients AVC parétiques<sup>1</sup> (cela ne concerne pas les patients hémiplegiques<sup>2</sup>) peuvent atteindre le SV1 dans la majorité des cas (*Marzolini et al., 2012*), le SL peut donc être utilisé pour fixer les vitesses de course des animaux lésés. De plus, le modèle d'ischémie choisi est l'un des plus répandus dans la littérature pour mimer les grandes caractéristiques cliniques des AVC ischémiques. Il s'agit d'une ischémie transitoire de l'artère cérébrale moyenne entraînant des dommages cérébraux importants ayant pour conséquence des déficits sensorimoteurs et cognitifs persistants. Ainsi, l'aspect clinique est pris en compte dans nos études pour favoriser le transfert de ces données vers le patient comme cela est fortement recommandé dans les études précliniques chez le rongeur (*Fisher et al., 2009*).

Nos précédents travaux menés chez le rat ayant subi une ischémie cérébrale ont déjà démontré la supériorité d'un programme d'entraînement aérobie basé sur des exercices HIIT par rapport à des exercices MOD (type d'exercice traditionnellement préconisé chez les patients AVC) sur les paramètres fonctionnels ainsi que sur plusieurs paramètres relatifs à la plasticité cérébrale (*Pin-Barre et al., 2017*). Cependant, malgré les résultats encourageants obtenus suite aux HIIT, les animaux rééduqués présentent toujours une récupération

---

<sup>1</sup> L'hémiplégie est une diminution du recrutement motoneuronale d'une moitié du corps (droit ou gauche) entraînant la perte d'une partie de la motricité de manière temporaire ou permanente.

<sup>2</sup> Une hémiplegie est une perte totale de la motricité d'une ou plusieurs parties du corps.

fonctionnelle insuffisante. Or, il a été démontré que les HIIT peuvent être réalisés sous de nombreuses formes, en variant l'intensité ou la durée des séries, où les HIIT incluant des intervalles d'effort considérés comme « longs » (entre 1 et 5 min) ou « courts » (de 15 sec à 1 min) sont les plus souvent rencontrés (*Boyne et al., 2013 ; Guiraud et al., 2012*). Etant donné que ces deux formes d'HIIT peuvent avoir des répercussions physiologiques différentes (*Barnes et al., 2013 ; Etxebarria et al., 2014 ; Franch et al., 1998 ; Rønnestad et al., 2015*), il paraît nécessaire de déterminer si l'une de ces modalités pourrait entraîner des effets bénéfiques supérieurs à la suite d'un AVC.

Après avoir présenté les répercussions fréquentes à la suite d'un AVC, nous développerons les différents effets de ces deux sous-types d'HIIT sur la performance d'endurance avec les déterminants physiologiques associés, les répercussions comportementales ainsi que la plasticité cérébrale.

### **1. Caractéristiques des AVC**

#### **1.1 Epistémologie et définitions**

En France, les AVC représentent la première cause de handicap moteur à long terme chez l'adulte, la deuxième cause de démence et la troisième cause de mortalité. Ils engendrent près de 100 000 hospitalisations par an. Le coût de cette pathologie est considérable (estimé à 8,6 milliards d'€ par an) car il ne se limite pas à la prise en charge de l'événement initial mais peut perdurer jusqu'au décès du patient selon la sévérité de l'AVC (*de Pourville, 2016*). L'incidence en France est de 130 000 à 190 000 nouveaux cas par an (*Detante et al., 2014*). Ainsi, une personne subit un AVC environ toutes les 4 minutes. La récurrence de cette pathologie est de 1 à 4 % le premier mois, 7 à 13 % la première année et 40 % dans les dix ans suivant le premier accident. À savoir que la mortalité associée à un AVC ischémique est

de 17 à 34 %, tandis qu'elle est de 48 % suite à un AVC hémorragique (*Flick, 1999*). Durant la première année qui suit l'AVC, les patients sont ré-hospitalisés dans 33 % des cas. La dépression est associée à l'AVC dans 30 à 50 % des cas, dans 7 à 23 % pour la démence, et plus largement, dans 35 à 47 % pour les problèmes cognitifs. De plus, une fatigue précoce à l'effort physique est observée pour la majorité des patients AVC (de 35 à 92 %). Tout cela contribue à une diminution significative de la qualité de vie (*de Pourville, 2016*). En Europe, près d'1,1 millions d'habitants sont touchés chaque année par cette pathologie. Dans plus de 80 % des cas, il s'agit d'un AVC ischémique (10 % surviennent avant 50 ans), et pour les autres, d'un AVC hémorragique (*Béjot et al., 2011 ; Maaijwee et al., 2014*).

L'AVC ischémique est une diminution (ou un arrêt) de la perfusion sanguine cérébrale provoquant une diminution importante de l'apport en O<sub>2</sub> et glucose aux cellules nerveuses ce qui amène à une mort neuronale (*Detante et al., 2014 ; Heiss, 2010 ; Murphy & Corbett, 2009*). Il est estimé qu'au cours d'un AVC ischémique, 32 000 neurones, 230 millions de synapses et 200 m de fibres myélinisées meurent chaque seconde. Pour comparaison, cela équivaudrait à la perte neuronale obtenue après une dégénérescence, sans lésion du système nerveux central (SNC), au cours de 36 années de vie (*Saver, 2006*). Cette perturbation des débits sanguins cérébraux (causée le plus souvent par un caillot) provoque des dysfonctions sensorimotrices et/ou cognitives qui peuvent être permanentes selon les cas (*Flynn, Palma, & Bender, 2007*). Ainsi, les déficits neurologiques entraînent dans 60 % des cas des troubles sensorimoteurs persistant plus de 24h telle qu'une hémiparésie, une hémiplégie, de la spasticité<sup>1</sup>, une perturbation des fonctions sensorielles et perceptives ainsi qu'une atrophie musculaire<sup>2</sup> (*Carandang et al., 2006 ; Potempa et al., 1996*). Ces phénomènes conduisent à une incapacité à réaliser des tâches motrices familières altérant la capacité d'endurance de

---

<sup>1</sup> La spasticité est une exagération du réflexe myotatique entraînant un étirement rapide d'un muscle donné (*Thibaut et al., 2013*).

<sup>2</sup> L'atrophie musculaire se définit comme une diminution de la masse musculaire, de l'aire des fibres musculaires et du contenu en protéines myofibrillaires (*Choe et al., 2006*).

l'individu et donc sa qualité de vie (*Potempa et al., 1996*). La sévérité de ces déficits dépend de la durée d'ischémie (transitoire ou permanente), de la localisation et de la taille de la lésion (*Flynn, MacWalter, & Doney, 2008 ; Potempa et al., 1996*). L'ischémie cérébrale est le plus souvent focale et survient suite à une embolie d'origine artérielle (*e.g.* agrégat plaquettaire ou un thrombus situé sur une plaque d'athérome instable ou un embole de cholestérol ou calcique) ou cardiaque (*e.g.* thrombus lié à la fibrillation atriale, valvulopathie ou valve implantée, rétrécissement aortique calcifié ou endocardite) (*Detante et al., 2014 ; Dirnagl, Iadecola, & Moskowitz, 1999*).

Les facteurs de risques pouvant favoriser la survenue de ce type de pathologie sont l'hypertension, l'âge, un taux de glycémie important, l'obésité, les troubles cardiaques tels que la fibrillation auriculaire, les problèmes coronaires ou l'hypertrophie ventriculaire, le tabac, la consommation d'alcool excessive et les antécédents familiaux (*Elkind & Sacco, 1998 ; Flick, 1999 ; Hughes et al., 2008 ; Simons et al., 1998*).

### **1.2 Physiopathologie : Processus d'altération et mort neuronale**

#### **1.2.1 Infarctus cérébral et pénombre ischémique**

L'utilisation de l'imagerie cérébrale tel que l'imagerie à résonance magnétique permet de déterminer deux zones lésionnelles suite à l'AVC :

- La zone infarctée, appelée le cœur de la lésion, correspond à l'aire où le flux sanguin est réduit de manière prolongée et importante. Le débit sanguin cérébral<sup>1</sup> est inférieur à 8 ml/100g/min et le taux d'oxygénation<sup>2</sup> est inférieur à 0,9 ml/100g/min. De nombreux neurones et cellules gliales meurent dans cette région (*Detante et al., 2014 ; Murphy & Corbett, 2009*).

---

<sup>1</sup> Débit sanguin cérébral d'une personne saine est de 50 ml/100g/min (*Detante et al., 2014*).

<sup>2</sup> Le taux d'oxygénation d'une personne saine est de 0,9 à 3 ml/100g/min (*Detante et al., 2014*).

- La *penumbra*, ou pénombre, est la zone adjacente à la zone infarctée où le débit sanguin cérébral est diminué mais reste compris entre 8 et 20 ml/100g/min avec un taux d'oxygénation compris entre 0,9 et 3 ml/100g/min. Les neurones situés dans cette zone peuvent survivre si la reperfusion et la réoxygénation sont précoces, limitant ainsi l'apoptose neuronale survenant plusieurs heures après l'AVC (**Encadré 2.1**) (Broughton, Reutens, & Sobey, 2009 ; Detante et al., 2014 ; Murphy & Corbett, 2009 ; Thompson & Ronaldson, 2014). Cette survie neuronale va dépendre d'une part du flux sanguin établi lors de l'ischémie, et d'autre part, de la durée totale de cette diminution d'apport sanguin (Heiss, 2010). Ainsi, les dommages cérébraux peuvent être réversibles dans cette zone et constitue donc la principale cible thérapeutique pour favoriser la récupération fonctionnelle.

### *Les processus d'apoptose et de nécrose*

La nécrose cellulaire entraîne un gonflement de la cellule et de ses organites amenant à une altération rapide des membranes. La chromatine nucléaire est lysée. Ainsi, le contenu de la cellule se retrouve dans l'espace extracellulaire et engendre une forte réponse inflammatoire (Elmore, 2007 ; Saikumar et al., 1999). L'apoptose ou « mort cellulaire programmée », est induite par un mécanisme génétique. Ce phénomène conduit à une condensation de la cellule et à la formation d'amas d'organites. L'intégrité des membranes n'est pas affectée. Le matériel nucléaire est condensé et fragmenté. Par la suite, des corps apoptotiques (vacuoles cytoplasmiques) contenant des organites et/ou du matériel nucléaire vont être formés. Ces corps apoptotiques vont ensuite être phagocytés. De ce fait, l'apoptose provoque une faible réaction inflammatoire à l'inverse de la nécrose (Elmore, 2007 ; Kanduc et al., 2002 ; Majno & Joris, 1995 ; Saikumar et al., 1999). De plus ces deux phénomènes se différencient également du fait que la nécrose est un processus qui ne nécessite pas d'énergie, contrairement à l'apoptose (Kanduc et al., 2002 ; Saikumar et al., 1999).

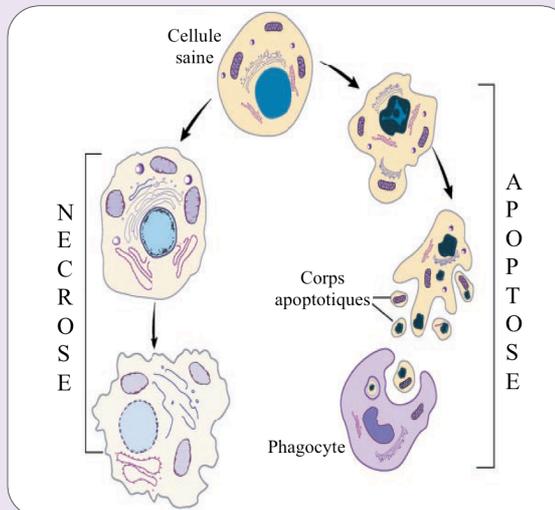


Image adaptée de Saikumar et al., 1999

**Encadré 2.1** : *Les processus d'apoptose et de nécrose.*

### 1.2.2 Mécanismes de mort cellulaire et d'excitotoxicité

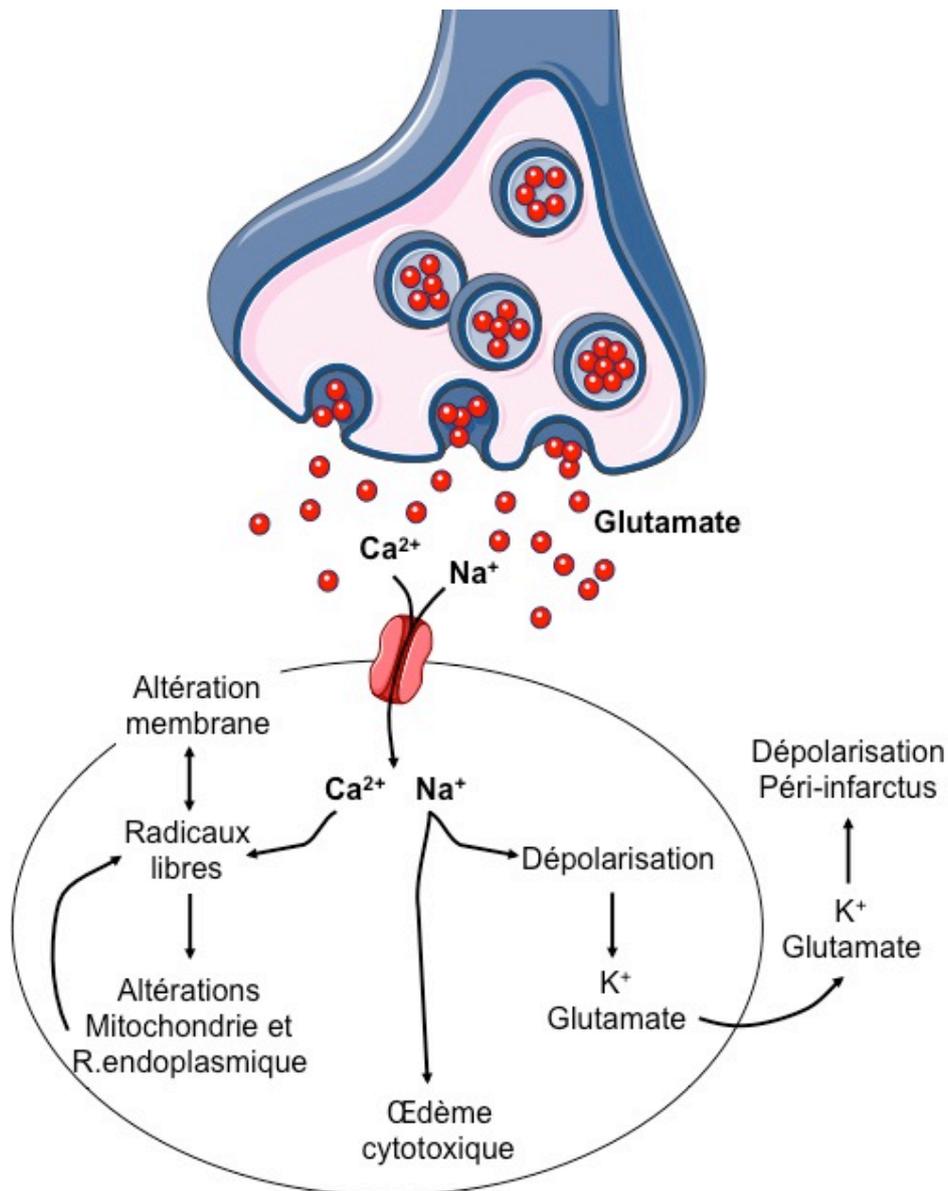
La diminution des apports énergétiques liée à l'occlusion d'une artère cérébrale provoque dans un premier temps une dérégulation du rapport ionique intra/extracellulaire. Le maintien dans des conditions normales de ce rapport demande des besoins énergétiques importants permettant le bon fonctionnement des canaux ATP voltages-dépendants tels que les pompes sodium/potassium-ATPase ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase), les canaux calcium-ATPase ( $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase) et les canaux-récepteurs au glutamate<sup>1</sup>. A la suite de l'ischémie, l'activité de ces canaux est altérée favorisant ainsi une entrée massive de cation (*e.g.*  $\text{Na}^+$  et de  $\text{Ca}^{2+}$ ) dans la cellule. De plus, la libération excessive de glutamate au niveau extracellulaire provoque une dépolarisation excessive et répétée de la membrane neuronale. Il en résulte une production de radicaux libres qui perturbe l'activité mitochondriale et celle des réticulums endoplasmiques (*Detante et al., 2014 ; Dirnagl et al., 1999 ; Mergenthaler, Dirnagl, & Meisel, 2004 ; Thompson & Ronaldson, 2014*). Il s'agit du phénomène d'excitotoxicité. À ces phénomènes s'ajoutent l'augmentation de la libération de neurotransmetteurs inhibiteurs (acide  $\gamma$ -aminobutyrique ou GABA) qui contribue également à maintenir l'afflux intracellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$  et de  $\text{Na}^+$ . Cela correspond à l'initiation de la mort cellulaire (*Dirnagl et al., 1999*). Le surplus de glutamate couplé au  $\text{K}^+$  participe au maintien de la dépolarisation péri-infarctus au niveau neuronal et gliale. Cette dépolarisation se propage de proche en proche et entraîne une lésion de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (*Detante et al., 2014*).

---

<sup>1</sup> Il y a trois récepteurs au glutamate : le N-méthyl-D-aspartate (NMDA),  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-méthyl-4-isoxazole propionate (AMPA) et le kaïnate (*Detante et al., 2014*).

### 1.2.3 Les œdèmes cérébraux et processus inflammatoire

L'œdème cytotoxique est créé par la dérégulation des gradients ioniques et l'accumulation intracellulaire de lactate qui est suivie d'une entrée d'eau et de Na<sup>+</sup> par osmolarité conduisant rapidement à la nécrose. Cela apparaît dès les premières minutes de l'ischémie et correspond à la zone infarctée (*Detante et al., 2014*). L'excitotoxicité initie donc la nécrose et l'apoptose cellulaire (*Dirnagl et al., 1999*). Dans l'heure suivant l'ischémie cérébrale, la BHE devient de plus en plus perméable au cours des premières semaines conduisant à un œdème tissulaire qui s'amplifie généralement entre 12h et deux jours post-ischémie par l'extravasation d'albumine et d'autres protéines plasmatiques. On parle alors d'œdème vasogénique. Cette lésion de la membrane ainsi que la peroxydation lipidique est entraînée en partie par les espèces oxygénées réactives produites au cours de ce mécanisme d'excitotoxicité *via* l'altération des mitochondries (*Dirnagl et al., 1999 ; Thompson & Ronaldson, 2014 ; Unterberg et al., 2004*). La perméabilité de la BHE entraîne l'infiltration de cellules immunitaires tel que les leucocytes et les lymphocytes T (*Jin, Yang, & Li, 2010*) favorisant le processus d'inflammation (*Detante et al., 2014*) (**Figure 2.1**).



**Figure 2.1 : Mécanisme simplifié d'excitotoxicité menant à l'œdème tissulaire.** Image adaptée de Dirnagl et al., 1999. Voir les détails dans le texte.

Par ailleurs, les différentes cellules gliales participent à ce processus inflammatoire qui peut être un médiateur soit bénéfique soit délétère de la neuroplasticité. La microglie<sup>1</sup> joue d'une part un rôle pro-inflammatoire en sécrétant le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et des interleukines comme IL-1 $\beta$  ce qui est fréquemment associé à une récupération fonctionnelle insuffisante. Dans ce cas, on parle de microglie de type M1. D'autre part, les cellules microgliales peuvent assurer une fonction anti-inflammatoire en sécrétant des

<sup>1</sup> La microglie, qui représente 5 à 20 % des cellules gliales, sont des cellules résidentes impliquées dans la réaction immunitaire et la plasticité (Detante et al., 2014).

cytokines anti-inflammatoires et de facteurs neurotrophiques tel que du *glial cell-derived neurotrophic factor* (GDNF), BDNF, VEGF et de l'IGF-1. Il s'agit de la microglie de type M2 qui est couramment associée à une récupération bénéfique (*Detante et al., 2014 ; Jin et al., 2010*). En revanche, les neurones synthétisent des facteurs de transcription de gènes pro-inflammatoires tout comme les molécules d'adhésion, les astrocytes, les monocytes ainsi que les macrophages<sup>1</sup> qui viennent accentuer la production de cytokines (*Detante et al., 2014*).

Pour résumer, l'ischémie cérébrale entraîne trois phases différentes de progression de la lésion. Tout d'abord, la lésion du tissu nerveux d'une manière directe par la baisse du flux sanguin et donc de l'apport en O<sub>2</sub> et de substrats énergétiques qui conduit à une dépolarisation excessive des neurones et des cellules gliales. Cette phase perdure durant les premières minutes suivant l'ischémie. Deuxièmement, la lésion se propage et crée une zone péri-lésionnelle après 4 à 6 h dépendante des processus cellulaires. Puis, la phase de lésion terminale évoluant durant plusieurs jours et semaines comprenant entre autres l'œdème vasogénique, les processus inflammatoires ainsi que l'apoptose cellulaire (*Dirnagl et al., 1999*).

### 1.3 Conséquences physiologiques de l'ischémie cérébrale

Le déconditionnement lié à l'inactivité physique participe à la diminution des capacités cardiorespiratoires du patient AVC. Il est d'une part, lié à l'hémiplésie ou hémiplégie qui a un effet direct sur la plasticité musculaire et d'autre part, aux problèmes neurologiques tels que l'ataxie (trouble de la coordination), l'apraxie (incapacité à réaliser des mouvements volontaires) ainsi que les problèmes sensoriels et cognitifs (*Smith, Saunders, & Mead, 2012*).

---

<sup>1</sup> Les macrophages circulants peuvent être retrouvés sous les mêmes phénotypes (M1 et M2) que la microglie (*Detante et al., 2014*).

**D'un point de vue cognitif.** Cette pathologie impacte les paramètres de la perception, de l'attention, des fonctions exécutives<sup>1</sup>, de la mémoire et du langage comme nous l'avons évoqué dans notre revue (*Constans et al., 2016*). Pour près de 32 % des personnes atteintes, ces problèmes peuvent persister plus de 3 ans et conduisent à une perte d'indépendance, d'activité sociale et augmentent le risque de démence et de mortalité (*Cumming, Marshall, & Lazar, 2013 ; Tiozzo et al., 2015*). Cela peut être couplé à de l'anxiété, de l'apathie<sup>2</sup> ou autres pathologies émotionnelles tel que la dépression (*Flick, 1999 ; Robinson, 1997*). De plus, Nudo et collaborateurs se sont intéressés à la neuroplasticité résultante de l'AVC sur le primate non-humain entre 1996 et 2000. Ils ont montré des changements structuraux comme la synaptogenèse ou la repousse axonale impliquant une augmentation des facteurs neurotrophiques comme le BDNF et l'IGF-1 (*Ploughman & Kelly, 2016*).

**D'un point de vue musculaire.** L'hémiplégie ou l'hémi-parésie va engendrer une diminution de la mobilité de l'individu. Cette mobilité va également être altérée par des modifications musculaires des membres atteints comprenant premièrement une diminution des débits sanguins et du nombre de capillaires musculaires. Deuxièmement, il est observé une modification du métabolisme énergétique liée à une augmentation de la production de lactate et de l'utilisation du glycogène, une diminution de l'oxydation des acides gras libres ainsi qu'une altération de la sensibilité à l'insuline (*Billinger et al., 2014 ; Billinger, Taylor, & Quaney, 2012*). De plus, la modification du métabolisme glucidique favorise l'augmentation de l'infiltration graisseuse dans les muscles et multiplie le risque de récurrence de survenue d'un second AVC par 2, voire par 3 (*English et al., 2010*). Troisièmement, la faible activation des unités motrices liée à l'atrophie musculaire est associée à une

---

<sup>1</sup> Les fonctions exécutives représentent les processus cognitifs de haut niveau permettant le contrôle et la régulation de la pensée et des actions tel que la mémoire de travail et les stratégies organisationnelles (*Friedman et al., 2006 ; Zelazo & Müller, 2002*).

<sup>2</sup> L'apathie correspond à l'absence ou manque de sensation, d'émotion et/ou d'intérêt (*Flick, 1999 ; Robinson, 1997*).

augmentation du nombre de fibres glycolytiques (*Hafer-Macko et al., 2008*). Ces fibres glycolytiques, moins sensibles à l'action de l'insuline, favorisent la résistance à l'insuline (*English et al., 2010*). Toutefois les changements phénotypiques des fibres musculaires restent encore sous-étudiés. Il semblerait que les mécanismes d'altération soient similaires à ceux faisant suite à un traumatisme de la moelle épinière. Ainsi, la diminution de l'activité neuromusculaire contribuerait à la diminution des FI et à l'augmentation des FII dans le membre atteint (*Hafer-Macko et al., 2008*). Toutes ces modifications contribuent à une perte d'efficacité du mouvement lié à une augmentation de l'énergie utilisée pour une même tâche (*i.e.* coût énergétique de l'effort) (*Billinger, 2010 ; Billinger et al., 2012 ; Potempa et al., 1996*). Cette augmentation du coût énergétique à l'effort est accentuée par des troubles de la capacité locomotrice touchant près de 80 % des patients AVC et entraînant une accentuation de la sédentarité (*Tiozzo et al., 2015*). Ces troubles locomoteurs peuvent partiellement s'expliquer par la diminution de la force musculaire du membre inférieur puisqu'il a été montré chez ces patients que la capacité locomotrice est corrélée avec la force musculaire. La perte de fonctionnalité et de force serait expliquée par la perturbation des connexions cérébrales du cortex moteur et pré-moteur, du cervelet et des voies motrices ainsi que par l'atrophie musculaire du membre atteint, et même celle du membre non atteint (*English et al., 2010 ; Langhorne, Coupar, & Pollock, 2009*). De plus, la perte de masse musculaire est significativement plus importante sur le membre atteint (*Bowsher et al., 1993*).

**D'un point de vue cardiovasculaire et respiratoire.** L'AVC affecte également la fonction cardiaque par l'altération du système nerveux autonome (sympathique et parasympathique) qui régule les paramètres cardiovasculaires. Le diamètre des artères est réduit du côté lésé comparé au côté non lésé. Il en résulte une diminution des débits sanguins vers les muscles lors d'un effort physique contribuant à expliquer la forte diminution des

capacités physiques d'endurance des patients (*Billinger et al., 2012*). La fonction respiratoire est également impactée à cause de l'altération des fonctions musculaires liées à la capacité inspiratoire et expiratoire. Cela provoque un problème de diffusion de gaz et d'une diminution des volumes pulmonaires tels que la capacité vitale, capacité d'inspiration et d'expiration maximale (*Billinger et al., 2012*). Ces paramètres ne seront pas détaillés dans la suite de ce chapitre de thèse.

Ainsi, l'ensemble de ces perturbations musculaires, cardiovasculaires et respiratoires provoque chez ces patients une réduction du transport et de l'utilisation de l'O<sub>2</sub> par les muscles amenant à une diminution de VO<sub>2max</sub> de près de 50 % comparée à une personne sédentaire saine (*Billinger et al., 2012 ; Gjellesvik et al., 2012*). Il est estimé que la perte d'indépendance ainsi que la capacité à réaliser des tâches de la vie quotidienne sont atteintes lorsque VO<sub>2max</sub> est inférieur à 18 ml/kg/min chez un homme et 15 ml/kg/min chez une femme (*Smith et al., 2012*). La majorité des études montre un VO<sub>2max</sub> inférieur à ces valeurs limites pour les patients AVC (*Smith et al., 2012*). En effet, le VO<sub>2max</sub> peut être réduit de 10 à 17 ml/kg/min au cours du premier mois suivant l'accident ischémique et reste en dessous des 20 ml/kg/min après six mois. A cela s'ajoute la perte naturelle de 5 à 10 % du VO<sub>2max</sub> par décennie après 50 ans (*Tiozzo et al., 2015*). Rappelons que le VO<sub>2max</sub> est un critère de qualité de vie majeur. Ce paramètre physiologique de la performance d'endurance est donc considéré comme un repère clinique important.

## 2. Recommandations pour les exercices d'endurance chez le patient AVC

### 2.1 Intérêt des exercices à dominante aérobie dans la récupération post-AVC

Ainsi, il est conseillé de réaliser des exercices d'endurance dans le but d'élever la capacité aérobie maximale et la fonction motrice, de prévenir des complications secondaires liées au déconditionnement physique et de réduire les risques de subir un second AVC (Billinger et al., 2014 ; Smith et al., 2012). Actuellement, les recommandations indiquées pour ces patients préconisent les exercices aérobies personnalisés d'intensité modérée (55 à 80 % de la  $Fc_{max}$ ), 3 à 5 fois/semaine durant 20 à 60 min. Il est conseillé d'effectuer ces exercices sur tapis roulant pour mimer les fonctions motrices de la marche (avec un support de poids si nécessaire) afin de stimuler les mêmes aires cérébrales que celles de la locomotion (Pohl et al., 2002). En complément, il est stipulé que réaliser 2 à 3 séances/semaine d'exercices de force musculaire impliquant une masse musculaire importante de 50 à 80 % de la RM1 (charge maximale sur une répétition) optimiserait la récupération fonctionnelle. De même, les exercices de souplesse (avant et après les exercices aérobies et de forces), d'équilibre, de coordination, de Tai chi ou de Yoga peuvent être ajoutés (Tableau 2.1) (Billinger et al., 2014 ; Boyne et al., 2013 ; Brogårdh & Lexell, 2012 ; Dobkin, 2005).

Type d'exercice	Exemples d'exercice	Nb session / semaine	Durée (min)	Intensité	Objectifs principaux recherchés
<b>Aérobic</b>	Marche et ergocycle	3 à 5	20 à 60	40 à 70 % $VO_{2max}$ ou $F_{c_{réserve}}$ ; 55 à 80 % $F_{c_{max}}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ Vitesse de marche</li> <li>↗ Efficacité énergétique</li> <li>↗ Capacité fonctionnelle</li> <li>↗ Indépendance</li> <li>↗ Capacité cardio-vasculaire</li> <li>↗ Capacité cognitive</li> <li>↘ Altération motrice</li> </ul>
<b>Force musculaire</b>	Circuit training* et exercice de résistance	2 à 3	8 à 10 exercices réalisés sur 1 à 3 séries de 10 à 15 répétitions	50 à 80 % RM1	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ Force musculaire</li> <li>↗ Indépendance</li> <li>↗ Efficacité énergétique</li> </ul>
<b>Souplesse et exercices neuromusculaires</b>	Étirement, équilibre, tâche de coordination, Tai Chi, Yoga et serious games**	2 à 3	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ Indépendance</li> <li>↗ Équilibre</li> <li>↗ Habiletés motrices</li> <li>↘ Courbatures</li> <li>↘ Peur de chute</li> </ul>

**Tableau 2.1 :** *Recommandations actuelles pour les patients AVC (Adapté de Billinger., 2014).*  $VO_{2max}$  : capacité maximale de consommation d'oxygène ;  $F_{c_{réserve}}$  : fréquence cardiaque de réserve ;  $F_{c_{max}}$  : fréquence cardiaque maximale ; RM1 : répétition maximale en une fois ; \* Circuit training : circuit d'habileté motrice ; \*\* Serious games : jeux vidéo pour la rééducation.

### 2.1.1 Période d'initiation de l'exercice d'endurance

La période à laquelle il faut débiter la rééducation post-AVC reste également à définir alors que c'est un facteur majeur influençant la récupération (Billinger et al., 2014 ; Crozier et al., 2018 ; English et al., 2010 ; Murphy & Corbett, 2009 ; Tiozzo et al., 2015). Chez le patient AVC, les effets de la rééducation sont étudiés principalement à partir de 6 mois après l'événement ischémique, d'autant plus que la période où la rééducation est initiée peut être très variable au sein d'une même étude. Risedal et collaborateurs ont montré qu'une rééducation débutant avant les premières 24h après l'événement ischémique peut avoir des effets délétères sur la récupération (Risedal, Zeng, & Johansson, 1999). De même, plus la rééducation est intense lorsqu'elle débute dans les 24h suivant l'AVC, moins la récupération est efficace (Dromerick et al., 2009).

Chez l'animal, une fenêtre temporelle précoce permettrait d'optimiser la neuroplasticité bénéfique induite par la rééducation (Høydal et al., 2007 ; Schmidt et al., 2014 ; Zhang et al., 2013). En effet, débiter la rééducation dans la phase aiguë (entre J1 et J5 post-AVC) n'a d'une part pas d'effets délétères pour la récupération fonctionnelle, et va d'autre

part optimiser la libération de BDNF, et par conséquent l'expression de synapsine-1 qui contribuent à l'amélioration de l'apprentissage et de la mémoire (*Ploughman & Kelly, 2016 ; Wogensen, Malá, & Mogensen, 2015*). Il a également été montré qu'une rééducation initiée tardivement (après 5 jours post-ischémie) provoquerait une récupération des fonctions motrices plus lente et modérée (*Høydal et al., 2007*). Cette fenêtre (entre J1 et J15) favorable à la plasticité cérébrale est utilisée dans l'étude principale de ce chapitre pour optimiser les effets de nos stratégies d'endurance.

### **2.1.2 Remise en question des programmes d'endurance suite à un AVC : rôle des HIIT dans la prise en charge post-AVC**

Malgré les recommandations précédemment décrites, aucun protocole d'exercice d'endurance optimal n'est défini scientifiquement en termes de fréquence, d'intensité, de durée ainsi que du type d'exercice à réaliser en fonction de la période post AVC (*Potempa et al., 1996*). En effet, l'impact des MOD reste insuffisant dans l'amélioration des capacités aérobies car l'augmentation du  $VO_{2pic}$  peut être modéré (de 5 à 16%) et nécessite une période de rééducation très étendue (12 à 56 semaines). De même, la qualité de vie n'est que faiblement modifiée, voire pas du tout (*Chen & Rimmer, 2011; Marsden et al., 2013*). Par ailleurs, si la demande énergétique et neuromusculaire pendant les exercices de locomotion est trop faible (sous 50 % de  $VO_{2pic}$ ) les effets bénéfiques de l'entraînement peuvent être fortement limités (*Tang et al., 2013*). De plus, l'économie de course n'est pas systématiquement améliorée post-entraînement dans toutes les études (seulement 3 études sur 6) et peu de données renseignent sur la fraction de  $VO_{2pic}$  soutenue par les patients, identifiée à partir du seuil ventilatoire. D'autres preuves montrent également que les effets bénéfiques des MOD ne sont pas systématiquement significatifs sur l'activité posturale (e.g. l'équilibre)

ou encore sur les performances dans les tâches de la vie quotidienne (test de *Barthel Index*<sup>1</sup> ou le *Functional Independence Measure*<sup>2</sup>) (Marsden et al., 2013 ; Pang et al., 2013 ; Stoller et al., 2012). Les progrès observés après un entraînement d'endurance au niveau de la vitesse de marche des patients AVC restent controversés car cette amélioration est très variable (de 9,2 % à 63,8 %) avec seulement 2 études sur 5 qui montrent une différence significative sur ce paramètre (Marsden et al., 2013 ; Pang et al., 2013). Une seule étude montre une amélioration des fonctions sensorimotrices, évaluée à partir de l'index de *Fugl-Meyer*<sup>3</sup> significativement corrélée avec une augmentation de l'aptitude aérobie (Potempa et al., 1996). À la vue de ces constatations, il semble important de reconsidérer les recommandations actuelles d'exercice physique pour favoriser la récupération fonctionnelle post-AVC. Il est également important de souligner que l'impact de l'exercice d'endurance sur les capacités cognitives des patients AVC reste méconnu et peu étudié (Brogårdh & Lexell, 2012 ; Tiozzo et al., 2015).

Etant donné que l'intensité d'exercice est déterminante aussi bien dans l'efficacité des stratégies d'entraînement que dans celle de la rééducation fonctionnelle, l'étude des effets des entraînements de plus hautes intensités chez les patients AVC commence à émerger (Ivey et al., 2015 ; Marsden et al., 2013 ; Marzolini et al., 2012 ; Pang et al., 2013 ; Pohl et al., 2002 ; Smart, 2013). Globas et collaborateurs ont montré que des exercices d'endurance réalisés à de plus hautes intensités induisent des gains significatifs de  $VO_{2pic}$  (ou  $Fc_{pic}$ ) et de la fonction locomotrice (Globas et al., 2012). D'autres auteurs ont montré qu'un entraînement de 4 semaines à haute intensité (70 à 80 % de la  $Fc_{réserve}$ ) provoque des gains supérieurs sur le test de marche de 6 min qu'un entraînement de plus basse intensité (30 à 40 % de la  $Fc_{réserve}$ ) chez

---

<sup>1</sup> Cet index mesure la capacité d'autonomie et de mobilité de patient AVC dans la réalisation des tâches de la vie quotidienne (*i.e.* se laver, manger, s'habiller, se déplacer).

<sup>2</sup> Indicateur de base évaluant la capacité fonctionnelle des patients AVC.

<sup>3</sup> Index évaluant les performances fonctionnelles spécifiques aux AVC.

des patients AVC chroniques (Holleran et al., 2015). Il est intéressant de noter que ces derniers précisent que les effets bénéfiques supérieurs obtenus après l'entraînement plus intense pourraient être en partie liés aux facteurs nerveux. A ce propos, l'activation corticale et sous-corticale chez les patients AVC est plus importante après un exercice de marche à haute intensité due à une élévation de la commande motrice pour maintenir un niveau de force plus élevé (Enzinger et al., 2009 ; Luft et al., 2008).

Plusieurs auteurs ont démontré que les HIIT sont des exercices faisables, bénéfiques et sans risques de complications secondaires pour les patients AVC (Boyne et al., 2013 ; Gjellesvik et al., 2012 ; Pohl et al., 2002). En effet, Katz-Leurer et collaborateurs ont constaté que 2 semaines de HIIT induisent des effets bénéfiques sur la  $F_{c_{\text{repos}}}$ , la charge de travail, le temps de travail et sur la capacité à monter des escaliers (Katz-Leurer, Carmeli, & Shochina, 2003). Cependant, bien que considérée comme intense par les auteurs, cette intensité est limitée à 60 % de la  $F_{c_{\text{repos}}}$ . Dans la majorité des études, cela est considéré comme une intensité d'endurance modérée. Suite à ce type d'exercice HIIT, des gains encourageants du  $VO_{2\text{pic}}$  et de l'économie de travail associés à une meilleure qualité de vie sont observés (Boyne et al., 2013 ; Gjellesvik et al., 2012 ; Matilage et al., 2013). Ainsi, la réduction de l'effort réalisé durant la marche post-entraînement montre que les HIIT peuvent avoir une forte implication dans la diminution de la dépense énergétique dans les tâches de la vie quotidienne.

Cependant, les résultats précédents sur  $VO_{2\text{pic}}$  ne sont pas en accord avec les travaux d'Askim et collaborateurs qui ne trouvent aucune augmentation significative du  $VO_{2\text{pic}}$  après 6 semaines de HIIT (Askim et al., 2014). Finalement, une seule étude chez le patient AVC a comparé les HIIT avec les MOD mais ces auteurs n'ont pas trouvé de différence significative entre les effets de ces deux modalités. Ils postulent que le nombre insuffisant de patients

inclus dans l'étude pourrait en partie expliquer ce résultat (Boyne et al., 2016). Néanmoins, ils ont fortement suggéré que les HIIT pourraient être une alternative efficace aux MOD.

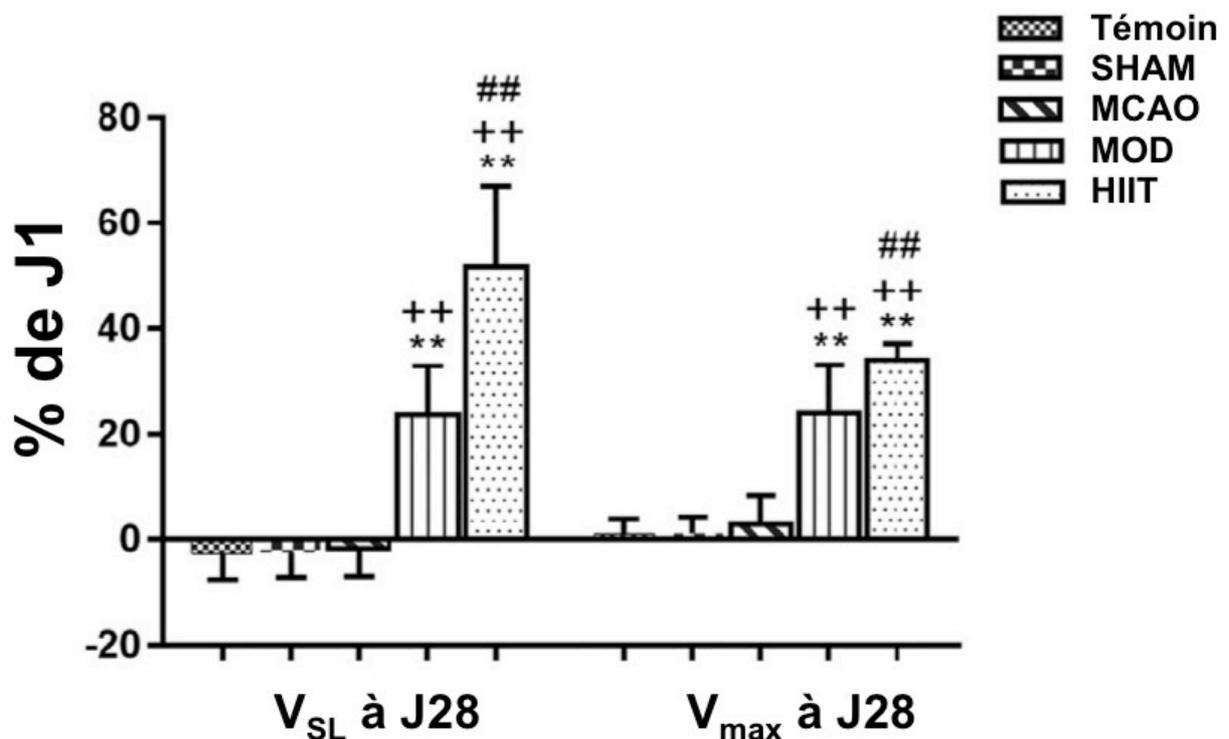
Chez le rat ayant subi une ischémie cérébrale, les exercices de basses intensités (8 m/min) sont plus efficaces pour améliorer les processus cognitifs au travers du test de reconnaissance d'objet que les exercices de plus hautes intensités c'est-à-dire 22 m/min (Shimada et al., 2013). Là encore, nous sommes confrontés au problème méthodologique récurrent dans la littérature concernant les intensités d'exercice chez le rongeur, en sachant que 8 m/min ne correspond même pas à une intensité d'échauffement lorsque l'on se base sur le SL, y compris pour des animaux ayant subi une ischémie cérébrale. Ce point contribue également à expliquer les divergences rencontrées dans la littérature sur l'AVC et l'exercice physique.

Des controverses persistent donc quant aux intensités d'exercice à adopter. Pour éclaircir les effets des HIIT par rapport aux MOD, la première étude menée dans notre laboratoire consistait à comparer ces 2 modalités sur un modèle d'ischémie cérébrale appliqué chez le rat jeune (Pin-Barre et al., 2017). Les résultats de cette étude ont permis de conclure que les deux modalités d'exercice entraînent une amélioration de la capacité aérobie car la  $V_{\max}^1$  et la  $V_{SL}$  atteintes au cours d'un test d'effort incrémental sont augmentées chez les animaux lésés après 2 semaines d'entraînement. Cependant, il est important de noter que les effets des HIIT sont supérieurs à ceux des MOD sur ces paramètres (respectivement pour la  $V_{\max}$  : +60 % vs. +30 % et pour la  $V_{SL}$  : +70 % vs. +25 %). Ce résultat confirme ceux de deux études antérieures. La première, menée chez l'Homme montre des gains supérieurs de  $VO_{2pic}$  ou de  $Fc_{pic}$  ainsi qu'une amélioration de la fonction locomotrice suite à un entraînement dont l'intensité est supérieure à celle d'un entraînement traditionnel (Globas et al., 2012). La deuxième, utilisant la même méthodologie d'entraînement que notre étude précédente (Pin-

---

<sup>1</sup> La vitesse maximale ( $V_{\max}$ ) ne doit pas être assimilée au  $VO_{2\max}$ . En effet, d'un point de vue physiologique, la  $V_{\max}$  peut être atteinte à des intensités supérieures à celle atteinte correspondante à la limite maximale du système aérobie donc du  $VO_{2\max}$  (Kemi et al., 2005; Moreira et al., 2013).

*Barre et al., 2017*), montre une amélioration de la  $V_{SL}$  et de la  $V_{max}$  pour les deux entraînements avec une supériorité du groupe HIIT (**Figure 2.2**) (*Luo et al., 2018 ; Pin-Barre et al., 2017*). De plus, les HIIT sont les seuls exercices permettant un rétablissement de la force d'agrippement de la patte antérieure lésée dès la fin de la première semaine d'entraînement (*Pin-Barre et al., 2017*). De manière intéressante, cette étude souligne également que débiter la rééducation dans la phase aiguë de la pathologie (dès J2 post-AVC) n'est pas délétère pour la récupération fonctionnelle en accord avec des études antérieures (*Høydal et al., 2007; Schmidt et al., 2014; Wogensen et al., 2015*).

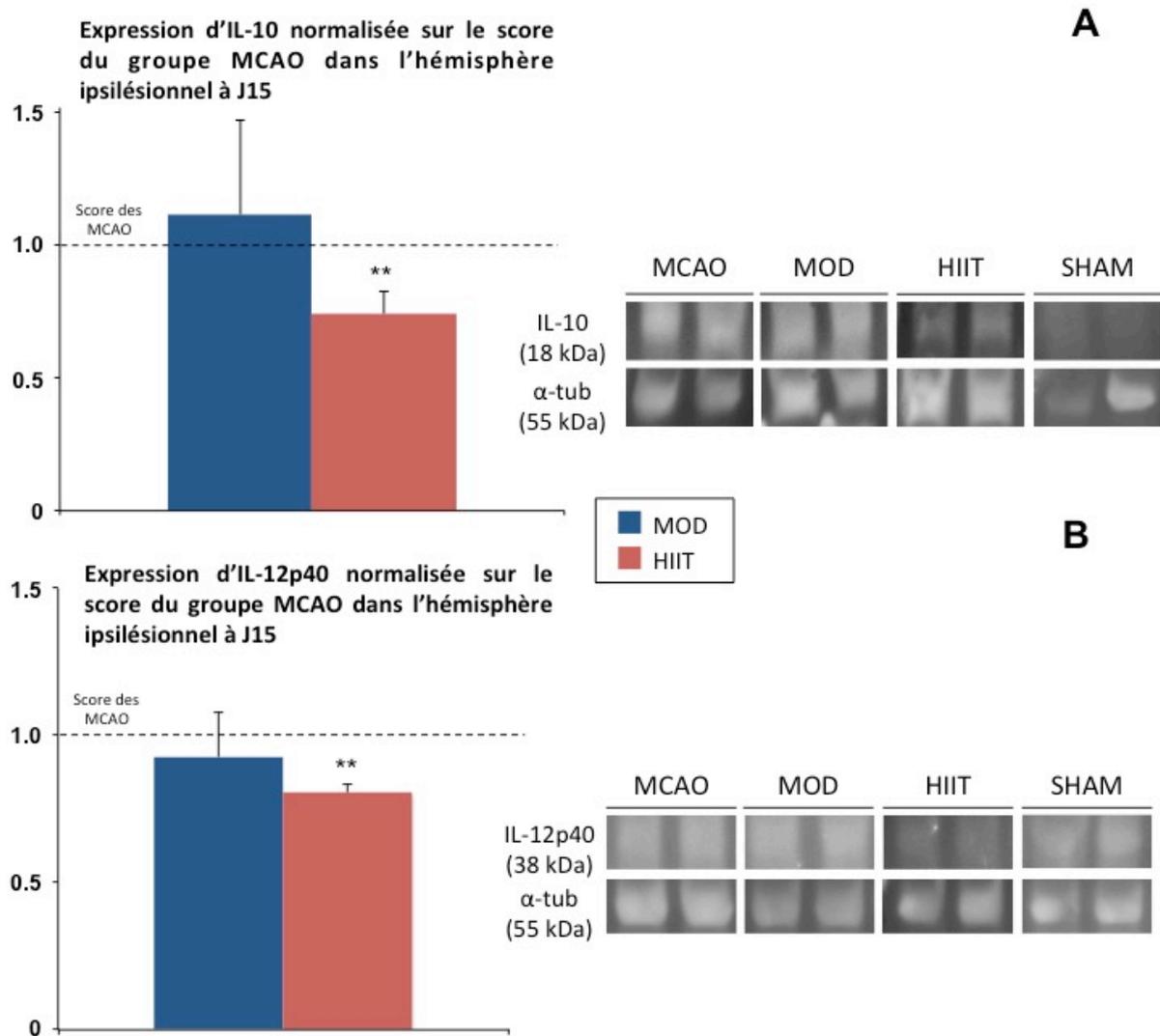


**Figure 2.2 :** Pourcentage relatif de la  $V_{SL}$  et de la  $V_{max}$  à J28 normalisé sur J1 (*Luo et al., 2018*). Les auteurs montrent suite à 4 semaines d'entraînement que la  $V_{SL}$  et la  $V_{max}$  des HIIT et MOD sont significativement supérieures aux groupes Témoin, SHAM et MCAO. De plus, les HIIT ont des performances d'endurance supérieures aux MOD. \* comparaison avec les groupes Témoin et SHAM ( $p < 0,01$ ) ; + comparaison avec le groupe MCAO ( $p < 0,01$ ) et # comparaison avec le groupe MOD ( $p < 0,01$ ).

Les résultats de cette première étude sur la neuroplasticité induite par l'entraînement intense post-ischémie cérébrale confirment que l'intensité de l'exercice joue un rôle sur la plasticité cérébrale (Huang *et al.*, 2014 ; Pin-Barre *et al.*, 2017). En effet, nous avons montré, après nos deux modalités d'entraînement, une augmentation de l'expression du récepteur p75<sup>NTR</sup> qui est connu pour influencer l'action des neurotrophines comme le BDNF. L'augmentation de l'expression de ce récepteur peut être associée à des effets bénéfiques de l'entraînement d'endurance chez des rats âgés (Vilela *et al.*, 2017). De plus, le nombre de cellules amiboïdes Iba-1<sup>+</sup> connues pour sécréter des facteurs pro-inflammatoires et des radicaux libres est plus important (aussi bien dans l'hémisphère lésé que non-lésé) chez les animaux du groupe MOD (et du groupe n'ayant suivi aucun entraînement) comparé au groupe HIIT. Pour compléter ces résultats, l'exercice HIIT semble diminuer la neuroinflammation dans l'hémisphère ipsilésionnel<sup>1</sup> par la diminution de l'expression protéique de cytokines anti-inflammatoire (IL-10) et pro-inflammatoire (IL-12p40). A noter que l'expression d'IL-1 $\beta$  n'est pas modifiée par les deux modalités d'exercice (Pin-Barre *et al.*, 2017). La **Figure 2.3** ci-dessous montre ces données sur les cytokines obtenues par *Western blotting* qui n'apparaissent pas dans le manuscrit de thèse de Caroline Pin-Barre (Pin-Barre, 2017).

---

<sup>1</sup> L'hémisphère contralésionnel est l'hémisphère opposé à la lésion cérébrale à l'inverse de l'hémisphère ipsilésionnel qui est l'hémisphère atteint par la lésion (Murphy & Corbett, 2009).



**Figure 2.3 :** Expression des cytokines pro- et anti-inflammatoires (respectivement, IL-10 et IL-12p40) obtenue par Western blotting à partir d'échantillons d'hémisphères lésés et non lésés. A) Expression d'IL-10 et B) Expression d'IL-12p40, normalisées sur le score du groupe MCAO dans l'hémisphère ipsilésionnel à J15. On peut voir que les HIIT réduisent l'expression de l'ensemble des interleukines contrairement aux autres groupes (\* :  $p < 0,01$ ).

Nos résultats sur le  $p75^{\text{NTR}}$  sont en désaccord avec une étude dont les effets bénéfiques sur la plasticité cérébrale (augmentation de l'expression de BDNF et de synapsin-1 dans l'hippocampe contra et ipsi-lésionnel) sont retrouvés uniquement après un entraînement MOD dont l'intensité est très faible (8 m/min) (Shih, Yang, & Wang, 2013). De même, Shimada et collaborateurs montrent que la survie neuronale dans l'hippocampe est supérieure suite à un entraînement MOD réalisé à 8 m/min comparé à une intensité de 22 m/min (Shimada et al., 2013). De plus, Luo et collaborateurs montrent que l'expression protéique de  $p75^{\text{NTR}}$  n'est pas

différente des animaux contrôles pour le groupe HIIT alors qu'elle l'est pour le groupe MOD (Luo et al., 2018).

Il semblerait donc que les HIIT puissent trouver une place non négligeable dans la fenêtre de plasticité post-AVC (Boyne et al., 2013 ; Carl et al., 2017 ; Pin-Barre et al., 2017). Pour renforcer cette hypothèse, les HIIT sont perçus comme plus agréables du fait que la durée des séances est moindre et que l'intensité est variable (plus rythmée), donc moins monotone (Askim et al., 2014 ; Gibala et al., 2012). Ce gain de temps pour les patients AVC est un avantage important car le programme quotidien d'exercice physique pour ces personnes est déjà lourd.

Malgré toutes ces observations encourageantes, les animaux ayant suivi le programme HIIT présentent toujours une récupération fonctionnelle insuffisante indiquant ainsi que les programmes d'endurance peuvent encore être optimisés. Comme nous l'avons mentionné au début de ce chapitre, les HIIT peuvent être réalisés sous de nombreuses formes dont les HIIT incluant des intervalles d'effort « courts » ou « longs » (Boyne et al., 2013 ; Guiraud et al., 2012). Etant donné que ces 2 formes d'HIIT peuvent avoir des répercussions physiologiques différentes (Barnes et al., 2013 ; Etxebarria et al., 2014 ; Franch et al., 1998 ; Rønnestad et al., 2015), la question est donc maintenant de savoir quelle forme serait la plus appropriée dans la période aiguë-subaiguë suivant une ischémie cérébrale, tout en respectant les limites physiologiques de chaque animal au travers de la mesure de la  $V_{SL}$  et  $V_{max}$ . À ce jour, peu d'études se sont intéressées aux HIIT post-AVC, mais aucune d'entre elles ne s'est attardée sur la comparaison entre les différents types d'HIIT.

## 2.2 Les HIIT longs et courts

### 2.2.1 Caractéristiques générales des HIIT longs et courts

Les HIIT courts sont des exercices réalisés dans un ratio proportionnel entre les périodes de hautes intensités supérieures ou égales à 100 - 120 % de  $VO_{2pic}$  et les périodes de récupération dont l'intensité est fixée à 60 % de  $VO_{2pic}$ <sup>1</sup> (Crozier et al., 2018). Ces exercices sollicitent significativement le métabolisme anaérobie justifiant que la durée d'exercice soit courte (15 à 60 sec) car le  $VO_2$  atteint pendant l'exercice est très proche de  $VO_{2max}$  (Billat et al., 2003). De plus, ils permettraient de limiter l'accumulation importante de lactate sanguin. Il est supposé que l'acide lactique créé durant la phase de haute intensité serait éliminé dans les mêmes proportions durant la phase de récupération (Åstrand et al., 1960 ; Buchheit & Laursen, 2013a, 2013b). Néanmoins, cela dépendrait certainement du niveau de pratique de l'athlète. Par ailleurs, chez le rat sain, les HIIT courts induisent une augmentation de la vitesse maximale de course, de l'activité de la CS ainsi que de la densité des capillaires sanguins musculaires (Pereira et al., 2013).

Les HIIT longs permettent également de rester plus longtemps à de hauts pourcentages de  $VO_{2pic}$  pendant la séance. Généralement, les séries sont réalisées à 80-90 % de  $VO_{2pic}$  avec des périodes de récupération à 30-50 % de  $VO_{2pic}$  sur un ratio de 4:3 (Boyne et al., 2013).

### 2.2.2 Les HIIT et facteurs de risques supplémentaires

Chez les patients AVC, la durée minimale des séries d'exercice doit être fixée à 30 sec pour arriver à leur vitesse maximale et à la maintenir (Boyne et al., 2013). De même, Carl et collaborateurs ont mis en avant que les patients AVC, suite à trois sessions de HIIT courts (20

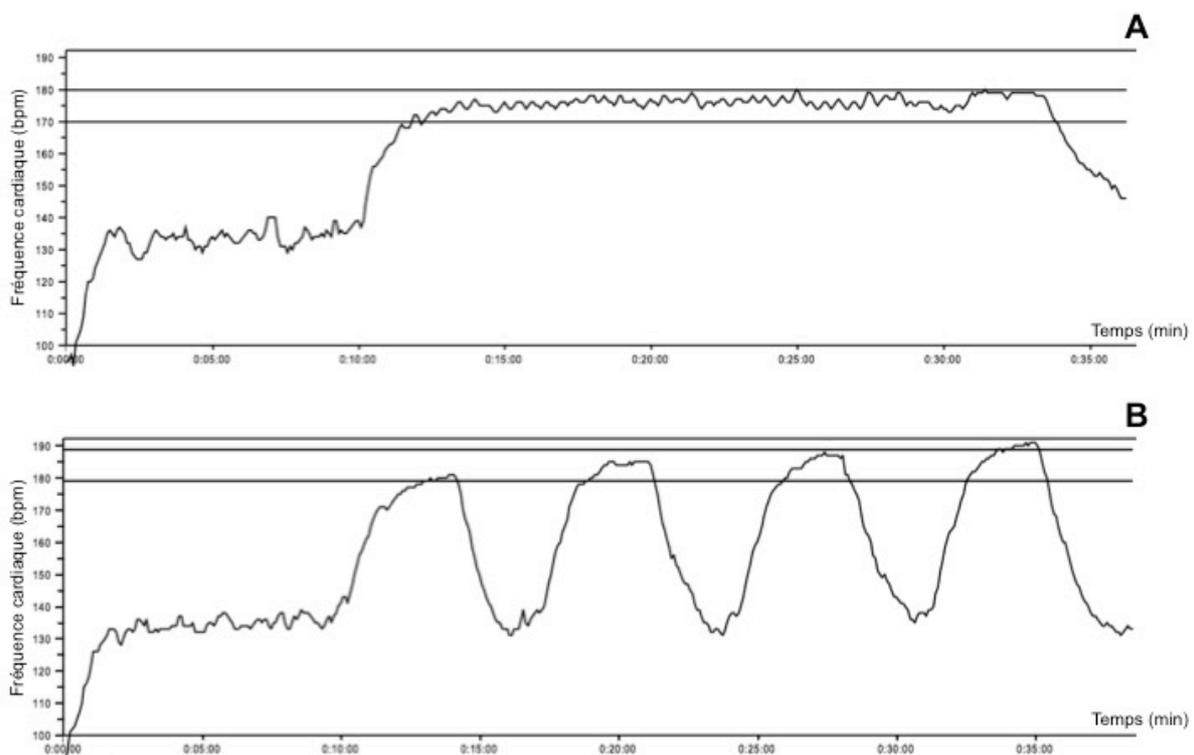
---

<sup>1</sup> Le ratio généralement rencontré pour ces HIIT courts est de 1 min à haute intensité et 1 min à intensité faible ou en récupération complète. On nomme ce ratio 1:1 dont le premier chiffre correspond au temps où est effectué le travail de haute intensité et le second chiffre correspond au temps passé en récupération.

min d'exercice alternant 30 sec à  $V_{max}$  et 30 sec ou 1 min ou 2 min de récupération complète) sont capables de réaliser l'exercice sans complications supplémentaires (*i.e.* arythmies, hypertension) (Carl *et al.*, 2017).

### 2.2.3 Effets des différents programmes HIIT chez les sujets sains et pathologiques

Une étude sur des individus sains comparant des HIIT longs (ratio 4:4) et des HIIT courts (ratio 1:1) standardisés, a montré une amélioration similaire du  $VO_{2max}$ , de l'économie de course, de la  $V_{SL}$  et du VES (Figure 2.4) (Helgerud *et al.*, 2007).



**Figure 2.4 :** Exemple de réponse de la fréquence cardiaque ( $F_c$ ) suite à des exercices HIIT chez des individus sains (Helgerud *et al.*, 2007). A : exercice HIIT court (15 sec à 90-95 % de  $F_{c_{max}}$  : 15 sec à 70 % de  $F_{c_{max}}$ ) et B : exercice HIIT long (4 min à 90-95 % de  $F_{c_{max}}$  : 3 min à 70 % de  $F_{c_{max}}$ ).

De même, une étude sur des triathlètes de haut niveau comparant ces deux méthodes d'entraînement révèle une amélioration similaire du  $VO_{pic}$ , de la puissance maximale aérobie ainsi qu'une diminution similaire entre les deux groupes de la sensation de pénibilité, de la lactatémie et de la fréquence cardiaque durant un exercice d'1h d'ergocycle (*Etxebarria et al., 2014*). En revanche, ces auteurs ont montré que les HIIT longs semblent plus efficaces que les HIIT courts pour améliorer la performance de course sur 5 km de course à pied (amélioration de  $\approx 64$  sec). Franch et collaborateurs indiquent que les HIIT longs (4 min) provoquent une amélioration de  $VO_{2max}$  qui n'est pas observée suite aux HIIT courts (15 s) chez des sujets peu entraînés (6 vs 3 % ;  $p < 0,05$ ). En revanche, le temps limite à 85%  $VO_{2max}$  est similaire entre les 2 groupes (+67 % pour HIIT longs et +65 % pour HIIT courts) (*Franch et al., 1998*). Cependant, Rønnestad et collaborateurs ont rapporté que les HIIT courts (15 s) induisent des adaptations cardiorespiratoires et une puissance musculaire plus importants que des HIIT longs (5 min) (*Rønnestad et al., 2015*) (**Tableau 2.2**). L'influence spécifique de ces 2 méthodes d'endurance reste donc assez floue mais ces résultats indiquent bien que leurs effets peuvent diverger. Il semble nécessaire de préciser que ces divergences ne signifient pas forcément, qu'à terme, il faille choisir entre l'une de ces méthodes. Il se pourrait comme nous l'avons mentionné lors de notre premier chapitre (entre MOD et HIIT) que ces stratégies soient complémentaires.

Chez des patients AVC, l'exercice HIIT long permet d'accroître les capacités locomotrices par l'amélioration de la vitesse de marche ainsi que par la fréquence et la longueur de pas (*Pohl et al., 2002*). D'autres auteurs ont souligné une augmentation de la distance de marche lors du Test de marche de 6 min<sup>1</sup> (TM6) ainsi qu'au Test de marche de 10

---

<sup>1</sup> Le Test de marche de 6 min mesure la distance que le patient est capable de faire durant 6 min. Ce test est validé chez le patient AVC (*Boyne et al., 2016*).

min<sup>1</sup> (TM10) après ce type d'exercice. A savoir que dans cette étude les patients AVC réalisent des HIIT longs sur tapis roulant composés de 4 séries de 4 minutes à une intensité de 85-95 % de la fréquence cardiaque pic, séparées par 3 minutes de récupération active durant 4 semaines (5 jours par semaines) (Gjellesvik et al., 2012). De plus, cet entraînement a provoqué une augmentation du VO<sub>2pic</sub> (+ 11,6 %) et du débit ventilatoire pic comparés aux valeurs de base. De manière intéressante, l'augmentation du VO<sub>2pic</sub> est comparable à ce qu'il est observé dans d'autres études après 6 mois de MOD (Macko et al., 2005). Par ailleurs, une amélioration de l'économie de course est également observée, illustrée par de plus basses valeurs du VO<sub>2</sub>, de la Fc et de la ventilation pulmonaire durant la marche à une même intensité sous-maximale après le programme HIIT (Gjellesvik et al., 2012). En revanche, Askim et collaborateurs ne montrent aucune amélioration du VO<sub>2pic</sub> après des HIIT longs (protocole similaire à Gjellesvik et al., 2012) qui peut être expliqué en partie par le fait que l'entraînement n'est effectué que deux fois par semaine (Askim et al., 2014).

Des résultats similaires à Gjellesvik et ses collaborateurs sont retrouvés dans deux autres études s'intéressant aux effets des HIIT courts chez les patients AVC (Boyne et al., 2016 ; Lau & Mak, 2011 ; Gjellesvik et al., 2012). En effet, la vitesse de marche, la longueur et la fréquence des foulées ainsi que le maintien en équilibre sont améliorés tout comme l'économie de course, la distance de marche au TM6 et les performances aux TM10. Le SV1 est également repoussé vers des intensités plus élevées (Boyne et al., 2016 ; Lau & Mak, 2011) (**Tableau 2.2**). Les répercussions de ces 2 formes de HIIT n'ont donc à ce jour pas été comparées au sein d'un même protocole de recherche c'est-à-dire en se basant sur des repères d'intensité communs et sur une population similaire. Ainsi, la comparaison de ces 2 formes de HIIT est délicate dans ces conditions. C'est pour cela que cette comparaison va être au centre de l'étude n°2 de ce manuscrit.

---

<sup>1</sup> Le Test de marche de 10 m mesure la vitesse de marche sur 10 m. Ce test est validé chez le patient AVC (Boyne et al., 2016).

#### 2.2.4 Paramètres à privilégier pour déterminer l'intensité des HIIT

Pour déterminer les intensités d'exercices sur les patients AVC réalisant des HIIT, les auteurs se réfèrent à des paramètres maximaux tels que la  $V_{\max}$  ou la  $Fc_{\max}$ . Or, ces patients ne peuvent atteindre leur capacité maximale de part l'altération de leur motricité. De plus, comme nous l'avons vu dans le premier chapitre de cette thèse, les variables maximales sont aussi très dépendantes de la motivation du sujet (Faude, Kindermann, & Meyer, 2009). De ce fait, il est préférable de baser les intensités d'exercice sur des paramètres sous-maximaux comme le SL (Bosch, Holzapfel, & Traustadottir, 2015 ; Meyer et al., 2005), considéré comme un repère approprié chez les patients AVC (Marzolini et al., 2012) et d'individualiser chaque exercice lors d'études précliniques (Pin-Barre et al., 2017).

Dans notre précédente étude, nous avons observé que les animaux semblent récupérer majoritairement au cours de la première semaine d'entraînement (Pin-Barre et al., 2017). Il nous a paru légitime d'optimiser la qualité de nos programmes HIIT en réajustant les vitesses de course au cours du programme de manière plus précise. Pour cela, un test d'effort incrémental intermédiaire a été rajouté afin de définir les vitesses de course de la deuxième semaine d'entraînement en fonction des progrès réalisés par chaque animal à la fin de la première semaine, et non à partir d'une incrémentation empirique entre les 2 semaines de course. Là encore, les charges de travail sont standardisées pour assurer une comparaison plus fiable entre les 2 formes d'exercices. Les résultats obtenus aux tests incrémentaux, aux tests de comportement sensorimoteurs et cognitifs ainsi qu'aux analyses immunohistochimiques nous permettront de mettre en évidence s'il est préférable de préconiser 2 semaines d'entraînement d'HIIT court ou long. Cela représente l'enjeu de notre étude n°2.

Exercice HIIT							
Homme							
Références	Sujets	Ergomètre	Volume	Fréquence	Nb séries	Séries : Durée et intensité	
Askim et al., 2013	Sujets AVC ischémiques et hémorragiques	Tapis roulant	6 semaines	2 séances / semaine	4 séries	4 min à 85 - 95 % $F_{c_{pic}}$	Récupération : Durée et intensité 3 min à 70 % $F_{c_{pic}}$
Boyne et al., 2016	Sujets AVC ischémiques et hémorragiques	Tapis roulant	4 semaines	3 séances / semaine	25 min	30 sec à $V_{max}$	30 - 60 sec de repos
Etzebarria et al., 2014	Sujets triathlètes	Ergocycle	3 semaines	2 séances / semaine	* HIT 1 : 3 - 5 séries * HIT 2 : 6 - 8 séries	* HIT 1 : 10, 20 et 40 sec à $P_{max}$ * HIT 2 : 5 min à 80 % $VO_{2pic}$	* HIT 1 : 30, 40 et 80 sec de repos * HIT 2 : 1 min de repos
Franch et al., 1998	Sujets sédentaires	Tapis roulant	6 semaines	3 séances / semaine	* HIT 1 : 30 - 40 séries * HIT 2 : 4 - 6 séries	* HIT 1 : 15 sec à 20,4 km/h * HIT 2 : 4 min à 16,6 km/h	* HIT 1 : 15 sec de repos * HIT 2 : 2 min de repos
Gjellesvik et al., 2012	Sujets AVC ischémiques et hémorragiques	Tapis roulant	4 semaines	5 séances / semaine	4 séries	4 min à 85 - 95 % $F_{c_{pic}}$	3 min à 50 % $F_{c_{pic}}$
Holgerud et al., 2007	Sujets sains	Tapis roulant	8 semaines	3 séances / semaine	* HIT 1 : 47 séries * HIT 2 : 4 séries	* HIT 1 : 15 sec à 90 - 95 % $F_{c_{max}}$ * HIT 2 : 4 min 90 - 95 % $F_{c_{max}}$	* HIT 1 : 15 sec à 70 % $F_{c_{max}}$ * HIT 2 : 3 min 70 % $F_{c_{max}}$
Lau & Mak, 2011	Sujets AVC ischémiques	Tapis roulant	2 semaines	5 séances / semaine	30 min	30 sec à $V_{max}$	2 min de repos
Pohl et al., 2002	Sujets AVC ischémiques et hémorragiques	Tapis roulant	4 semaines	3 séances / semaine	30 min	1 à 2 min pour atteindre $V_{max}$ puis 10 sec à $V_{max}$	Repos jusqu'au retour de la $F_{c_{repos}}$
Rønnestad et al., 2015	Sujets cyclistes	Ergocycle	10 semaines	2 séances / semaine	* HIT 1 : 9,5 min * HIT 2 : 4 séries	* HIT 1 : 30 sec à 60 - 100 % $F_{c_{max}}$ * HIT 2 : 4 min à 60 - 100 % $F_{c_{max}}$	* HIT 1 : 15 sec de repos * HIT 2 : 2,5 min de repos
Rat							
Pereira et al., 2013	Rat sains	Tapis roulant	13 semaines	4 séances / semaine	30 min	1 min à 90 % $V_{max}$	1 min à 50 % $V_{max}$

Tableau 2.2 : Références justifiant l'exercice HIIT sur des patients AVC et des individus sains.  $F_c$  : Fréquence cardiaque maximale ( $F_{c_{max}}$ ), de repos ( $F_{c_{repos}}$ ) ou pic ( $F_{c_{pic}}$ ) ;  $P_{max}$  : Puissance maximale ;  $V_{max}$  : Vitesse maximale ;  $VO_{2pic}$  : Capacité pic de consommation d'oxygène.

### 3. Etude N°2

#### **Comparaison des HIIT courts et longs chez le rat ayant subi une ischémie de l'artère cérébrale moyenne sur les paramètres des performances physiques et cognitives ainsi que sur la plasticité cérébrale**

##### **3.1 Objectif de l'étude N°2**

L'objectif de cette étude est de comparer les effets des deux grandes modalités d'exercice HIIT, les HIIT longs (ratio 4:3) avec les HIIT courts (ratio 1:1) sur les paramètres fonctionnels (*i.e.* force musculaire et la sensibilité tactile) et cognitifs ainsi que sur la performance d'endurance (*via* la  $V_{SL}$  et la  $V_{max}$ ) et la plasticité cérébrale chez des rats ayant une ischémie cérébrale. Le soin de standardiser les charges de travail entre les groupes et de baser les vitesses d'entraînement sur tapis roulant à partir de la  $V_{SL}$  est également effectué. À noter que cette standardisation entre les groupes d'animaux est rarement observée dans le contexte de la rééducation post-AVC.

##### **3.2 Matériels et méthodes de l'étude N°2**

###### **3.2.1 Animaux**

L'ensemble de l'étude a été menée sur 91 rats Sprague-Dawley mâles et femelles (200-250g ; JANVIER<sup>®</sup>, France). Les anesthésies et les différentes procédures chirurgicales sont en accord avec les lois françaises portant sur les recommandations en terme de soin et protection des animaux. Au cours de l'étude, aucun signe de prostration, d'hyperactivité et d'anorexie n'a été observé. Le poids des animaux est contrôlé quotidiennement. Le protocole d'étude a été validé par le comité d'éthique de Marseille n°14. L'eau et la nourriture ont été

distribuées *ad libitum*. L'animalerie est maintenue à 22°C avec un cycle jour/nuit de 12h. Chacune des cages contient un binôme d'animal. Tout au long de l'étude, les acquisitions et les analyses ont été réalisées en aveugle par les expérimentateurs.

Chaque rat a été attribué à un groupe de manière randomisé et le nombre de femelle dans chaque groupe est identique (n=2). Les animaux sont aléatoirement répartis dans les 4 groupes expérimentaux suivants : 1) Groupe SHAM (n=15), où les animaux ont subi toutes les étapes de la *middle cerebral artery occlusion-reperfusion* (MCAo-r), sans qu'ils ne subissent d'ischémie cérébrale et qui ne suivent aucun entraînement ; 2) Groupe MCAO (n=14), où les animaux ont subi l'ischémie cérébrale mais ne suivent aucun entraînement; 3) Groupe HIIT 4-3 (n=16), où les animaux réalisent un entraînement HIIT long (ratio 4:3) et 4) Groupe HIIT 1-1 (n=16), où les animaux réalisent un entraînement HIIT court (ratio 1:1) à la suite d'une MCAo-r.

Durant l'étude, 20 animaux sont morts dans les premières 24h qui ont suivi l'ischémie cérébrale. Un animal du groupe MCAO est décédé au 7<sup>ème</sup> jour post-MCAo-r et un animal du groupe HIIT 4-3 a été exclu au cours du protocole suite à une dégradation de son état de santé (perte de poids de plus de 20 %, prostration de l'animal et poils hérissés). De plus, avant de répartir aléatoirement chaque animal dans un groupe, l'expérimentateur réalise la mesure du score neurologique sur une échelle allant de 0 à 3 pour contrôler la sévérité lésionnelle (**Tableau 2.3**). Les animaux obtenant le score de 0 sont exclus de l'étude tout comme les animaux ne pouvant se mouvoir et dont les pattes antérieures sont en extension complète.

Stade	Score	Observations
Normal	0	Aucun déficit visible
Modéré	1	Flexion de la patte lésée (ici patte antérieure gauche, controlatérale à la lésion) c'est à dire une flexion du poignet, une adduction de l'épaule et une extension du coude
Sévère	2	Flexion de la patte lésée, redressement unique du coté de la lésion sans que l'animal tourne en rond
	3	Identique au Score 2 avec une locomotion circulaire

**Tableau 2.3 :** Détails des différents scores neurologiques permettant le classement des animaux post-ischémie cérébrale (Bederson., 1986 ; Menzies et al., 1992).

### 3.2.2 Protocole expérimental

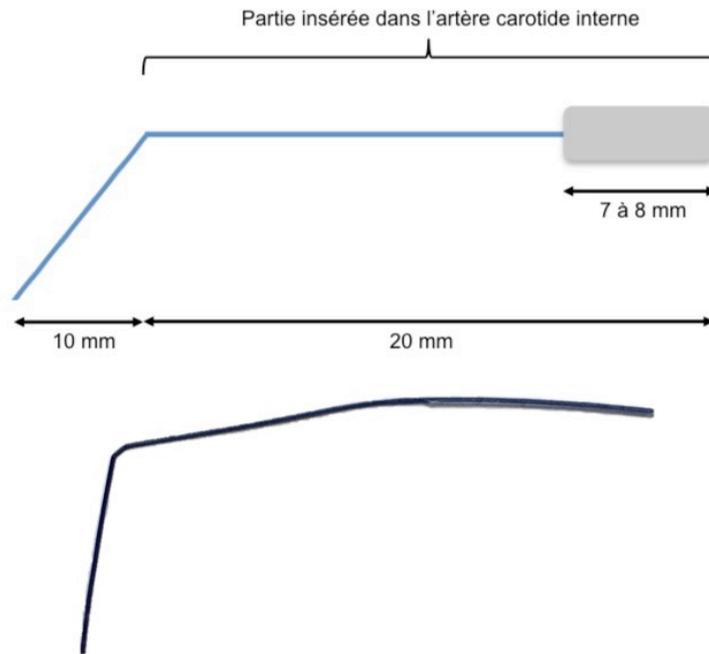
Les tests cognitifs et sensorimoteurs sont effectués le premier jour du protocole avant l'ischémie cérébrale (PRE) puis un jour (J1), 3 jours (J3), 8 jours (J8) et 15 jours (J15) post-chirurgie. Le test d'effort incrémental est effectué à J1, J8 et J15. Avant les tests d'effort réalisés à J8 et à J15, les animaux ont un jour de récupération, soit à J7 et J14. Les animaux effectuent les tests cognitifs en premier, puis les tests sensorimoteurs et finissent par les tests d'efforts incrémentaux afin d'éviter toute influence de la fatigue sur les résultats des tests de comportement. Dans chacune des deux parties, les différents tests de comportement sont effectués aléatoirement et espacés de 15 à 20 min chacun permettant une récupération de l'animal, même si la fatigue engendrée par chacun d'eux est négligeable. Pour les jours de tests de comportement, l'animal réalise ensuite soit le test d'effort incrémental soit son

entraînement quotidien (pour les jours sans évaluation de la performance). Chacun des tests comportementaux est réalisé par le même expérimentateur pour accroître la reproductibilité et la fiabilité des évaluations. De plus, les mesures sont réalisées en simple aveugle, c'est-à-dire que l'expérimentateur n'a pas d'informations sur le groupe d'appartenance de l'animal.

### 3.2.3 Protocole d'induction de l'ischémie cérébrale par la MCAo-r

L'ischémie cérébrale est induite par chirurgie en utilisant la méthode de la *Middle cerebral artery occlusion-reperfusion* (MCAo-r) (Uluç et al., 2011). Pour cela, l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne (ACM) est réalisée à l'aide d'un monofilament dont la pointe, plus épaisse, est recouverte de silicone. Ce monofilament est composé d'un fil de suture en polyamide non résorbable (Flexocrin<sup>®</sup>) de 30 mm dont l'extrémité est recouverte de silicone sur 7 à 8 mm (799 EU Glazing silicone sealant, Dow Corning<sup>®</sup>). Ce silicone est appliqué en insérant le fil de suture à l'intérieur d'une aiguille 25 G (Terumo<sup>®</sup>) dont la seringue a été précédemment remplie de silicone (Figure 2.5). Il est indispensable que la partie du fil recouverte de silicone soit régulière et qu'elle ne présente aucune aspérité. Cela permet d'une part d'éviter une occlusion partielle de l'artère et d'autre part de créer des lésions de l'artère au moment de l'insertion du monofilament. Avant toute utilisation du monofilament, le silicone doit sécher au minimum 24h.

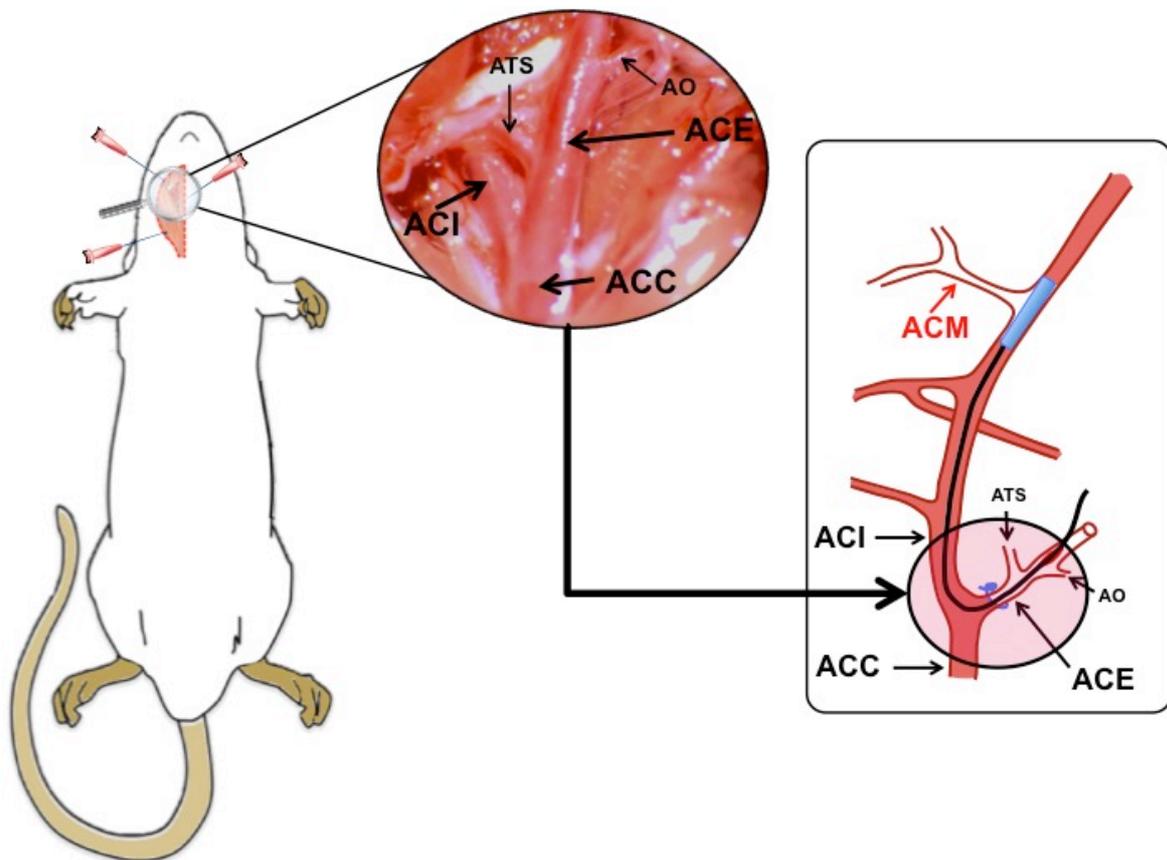
Pour réduire un minimum la variabilité de la taille de la lésion, la température corporelle, l'âge, la souche, le poids et le sexe des rats utilisés durant l'expérimentation ainsi que la durée d'ischémie sont scrupuleusement contrôlés.



**Figure 2.5 :** *Caractéristiques du monofilament utilisé pour réaliser la MCAo-r.* Le schéma du haut représente les caractéristiques du monofilament. La photo du bas montre un monofilament utilisé pour les expérimentations. Chaque monofilament n'est utilisé qu'une seule fois, et donc pour un seul animal.

**Déroulement de la chirurgie.** Les rats sont anesthésiés par voie gazeuse avec de l'isoflurane (Isoflo<sup>®</sup>) à 4,5 % durant la phase d'induction et 2 % durant la phase de maintien. Suite à l'induction, l'animal est placé en *décubitus* dorsal sur un tapis chauffant contrôlé par un moniteur et une sonde rectale (Harvard Homeothermique Blanket Control Unit, K01345CE, Holliston, USA) permettant le maintien d'une température centrale de 37°C. Le rat est ensuite rasé entre la base de la mandibule et le début du sternum avant que cette zone soit nettoyée et désinfectée par une succession de trois bains de Bétadine<sup>®</sup> dermique 10 % - Alcool 90°. Après incision de la peau du cou, les artères carotides commune (ACC), externe (ACE) et interne (ACI) du côté droit sont exposées en dégageant les tissus environnants. Celles-ci sont ensuite clampées avant de cautériser les artères thyroïde supérieure (ATS) et occipitale (AO) (Bovi Medical Cooperation Cleawater, FL 33760, USA). Une hémisection de l'ACE est réalisée et le monofilament est alors inséré. L'ACE est sectionnée permettant de diriger le monofilament dans l'ACI et de l'enfoncer sur 2 cm (repère créé par le pli du monofilament) jusqu'à la bifurcation avec l'ACM. Le bout siliconé se trouve donc à la base

de l'entrée de l'ACM. Les débits sanguins sont alors bloqués dans cette artère engendrant une ischémie dans la zone cérébrale irriguée par l'ACM. La durée de l'ischémie est fixée à 120 min pour induire une ischémie reproductible, des déficits fonctionnels importants et persistants (*Durukan & Tatlisumak, 2007*). Le monofilament est ensuite retiré avec précaution pour induire la reperfusion et l'ACE est ensuite cautérisée pour éviter les risques d'hémorragies (**Figure 2.6**). Enfin, la peau est suturée et les animaux sont replacés dans leur cage.



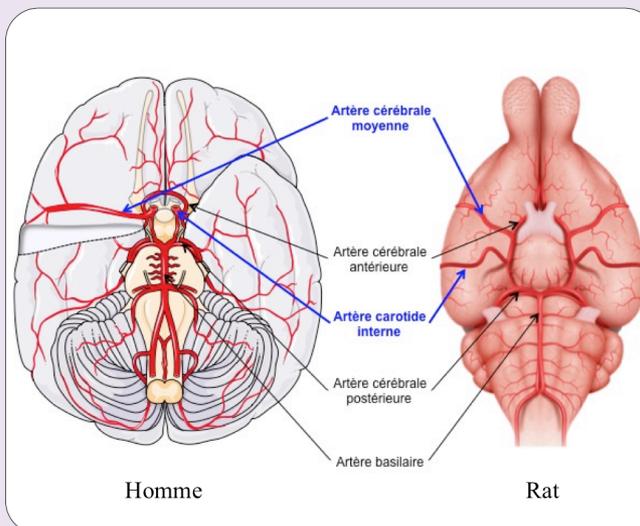
**Figure 2.6 : Étapes majeures de la méthode MCAo-r.** Les artères carotides commune (ACC), externe (ACE) et interne (ACI) du côté droit sont clampées. Les artères thyroïde supérieure (ATS) et occipitale (AO) sont cautérisées. Une hémisection de l'ACE est réalisée. Le monofilament est inséré dans l'ACE puis dirigé dans l'ACI sur 20 mm. Le bout siliconé se trouve donc à la base de l'entrée de l'ACM bloquant ainsi le flux sanguin dans cette artère. Il est ensuite retiré permettant la reperfusion, après 120 min d'occlusion.

### 3.2.4 Choix de la méthode d'ischémie cérébrale

Le rat est le modèle animal le plus utilisé dans les recherches sur l'AVC humain. Il possède des ressemblances cérébrovasculaires, anatomiques et physiopathologiques à l'Homme qui lui permettent d'être un modèle d'étude de référence dans l'étude des mécanismes de neuroprotection post-AVC (Carmichael, 2005 ; Durukan & Tatlisumak, 2007 ; Jin et al., 2010 ; Uluç et al., 2011) (**Encadré 2.2**). De plus, de par sa petite taille, il est facile de surveiller ces constantes physiologiques durant les protocoles. Les rats d'une même souche permettent d'optimiser la reproductibilité des déficits provoqués par l'ischémie (Durukan & Tatlisumak, 2007). Le rat est également un modèle d'étude peu onéreux (Chesselet, 2005).

#### *Cercle de Willis : Homme & Rat*

Le réseau cérébral vasculaire permettant l'irrigation de l'encéphale comprend d'une part deux larges artères (système antérieur), les carotides internes, qui régulent 75% du flux sanguin cérébral et donnent naissance aux artères cérébrales moyennes et antérieures. D'autre part, deux artères vertébrales (système postérieur) régulent 25% du flux sanguin cérébral et alimentent l'artère basilaire et les deux artères cérébrales postérieures. Cet ensemble d'artères constitue le cercle de Willis ou polygone de Willis dont les branches comprennent les artères piales, les artérioles et capillaires du parenchyme qui entraînent une proximité entre le réseau vasculaire et les neurones et astrocytes facilitant l'échange de nutriments. De plus, en étant à la base du cerveau, il permet de protéger l'encéphale d'une occlusion d'une de ses artères grâce à l'ensemble des communications artérielles qui le composent (Detante et al., 2014 ; Olver, Ferguson, & Laughlin, 2015). Ce cercle de Willis est retrouvé chez l'Homme mais également chez le rat (Uluç et al., 2011).



**Encadré 2.2 :** Cercle de Willis chez l'Homme et chez le rat.

Les modèles expérimentaux d'AVC ischémique sont classés selon 3 catégories regroupant les approches globales (relevant de problèmes circulatoires), focales (diminution du flux sanguin dans une zone spécifique du cerveau) ou multifocales (diminution du flux sanguin cérébral dans plusieurs zones) (*Braeuninger & Kleinschnitz, 2009*). Notre intérêt va se porter sur les méthodes majoritairement utilisées dans la catégorie des ischémies focales. Il en existe plusieurs :

1) **la MCAo** est la méthode que nous utilisons dans cette étude 2 pour induire l'ischémie cérébrale. Cette méthode peut être transitoire (MCAo-r) ou non. Elle permet de toucher l'artère cérébrale moyenne qui est l'une des artères les plus fréquemment obstruées chez l'Homme (*Roof et al., 2001 ; Uluç et al., 2011*). La MCAo-r entraîne une zone infarctique importante amenant à des déficits complexes au niveau moteur, sensoriel, cognitif et touchant également le système nerveux végétatif (*Carmichael, 2005 ; Durukan & Tatlisumak, 2007*). Cette méthode est la plus utilisée lorsqu'une étude porte sur les effets neuroprotecteurs d'une stratégie à la suite d'une ischémie cérébrale (*Durukan & Tatlisumak, 2007 ; Nishino et al., 1994 ; Roof et al., 2001*). En effet, cette dernière permet d'obtenir une *penumbra* similaire à celle retrouvée chez l'Homme avec une grande reproductibilité (*Fluri, Schuhmann, & Kleinschnitz, 2015*). De plus, cette méthode ne nécessite aucune craniotomie (*Fluri, Schuhmann, & kleinschnitz, 2015*). En revanche, elle peut induire des problèmes visuels, de mastication et de déglutition, la formation de caillot sanguin ainsi qu'une hyperthermie liée au fait qu'elle touche l'hypothalamus (*Braeuninger & Kleinschnitz, 2009 ; Carmichael, 2005*).

2) **La photothrombose** consiste à injecter dans la circulation sanguine systémique un agent photosensible (le Rose Bengal ou l'erythrosine B) pour créer un caillot par irradiation lumineuse dans une zone spécifique au travers du crâne intact (*Fluri, Schuhmann, & Kleinschnitz, 2015*). Cette dernière n'engendre qu'un faible taux de mortalité et permet d'obtenir une grande reproductibilité de la taille et de la localisation de la lésion (*Braeuninger*

& Kleinschnitz, 2009 ; Durukan & Tatlisumak, 2007 ; Fluri, Schuhmann, & Kleinschnitz, 2015). Malheureusement, la photothrombose n'induit pas de *penumbra* et aucune excitotoxicité ou œdème vasogénique n'est observé (Fluri, Schuhmann, & Kleinschnitz, 2015). C'est une méthode qui s'apparente plus à une nécrose cérébrale plutôt qu'à un problème ischémique vasculaire (Braeuninger & Kleinschnitz, 2009).

3) L'**embolie cérébrale** est réalisée à partir de composé en polyvinyle, collagène, silicone, de microsphère en latex ou de thrombus sanguin injectés dans l'ACC (Braeuninger & Kleinschnitz, 2009 ; Durukan & Tatlisumak, 2007) ou directement dans l'ACI (Fluri, Schuhmann, & Kleinschnitz, 2015). L'avantage de cette méthode est son approche physiopathologique qui est proche de celle de l'Homme puisque l'occlusion embolique est la cause la plus fréquente d'AVC. En revanche, elle entraîne une grande variabilité dans la localisation et la taille de la lésion car les composés injectés peuvent se retrouver dans différentes artères cérébrales (Fluri, Schuhmann, & Kleinschnitz, 2015).

4) L'injection d'un peptide vasoconstricteur, l'**endotheline-1** peut être directement injecté dans l'ACM. Elle induit une diminution de 70 à 90 % du flux sanguin avant le rétablissement de la reperfusion quelques heures après l'injection (Durukan & Tatlisumak, 2007). Les inconvénients de cette méthode sont liés au fait que les neurones et astrocytes expriment également les récepteurs et enzymes à l'endotheline-1. Cela va entraîner une augmentation du nombre d'astrocytes et faciliter la repousse axonale sans pour autant que cette plasticité soit bénéfique (Fluri, Schuhmann, & Kleinschnitz, 2015). Les conditions physiopathologiques diffèrent donc significativement de ce que l'on observe chez le patient.

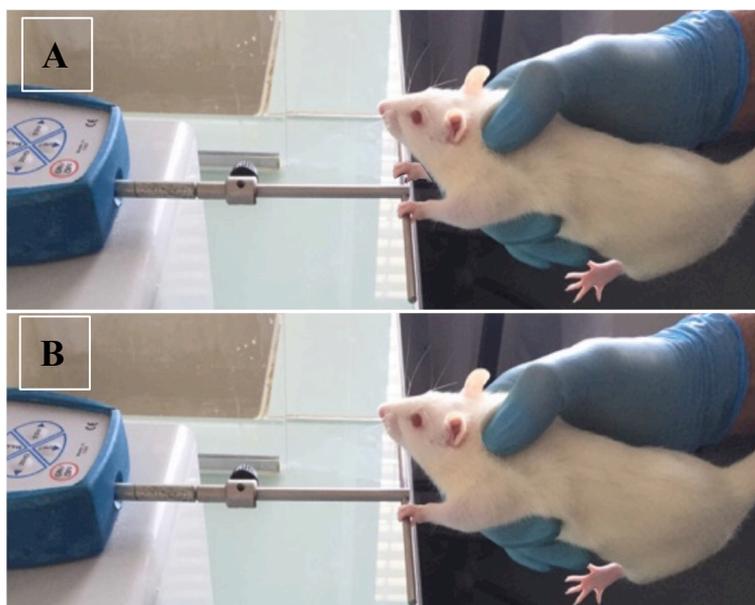
### 3.2.5 Tests sensorimoteurs et cognitifs

Les tests sensorimoteurs et cognitifs ont été réalisés de manière identique à ceux du Chapitre 1. Brièvement, chaque animal est habitué 5 min/jour pendant 5 jours à l'*open-field* utilisé pour les tests du ruban adhésif et de reconnaissance d'objet avant de commencer l'évaluation. Pour le test de l'échelle inclinée, les animaux effectuent durant ces 5 jours 3 passages consécutifs par jour.

***Test de la force de préhension des pattes antérieures.*** La force exercée par les deux pattes antérieures, ainsi que par chacune d'elles séparément, est mesurée à partir d'un appareil de force de préhension (Grip Strength Tester bio-GT3, Bioseb, Vitrolles, France). De la même manière que chez les rats jeunes sains, le rat MCAo-r est maintenu à la base de la queue et sous son ventre. Instinctivement, l'animal agrippe ses deux pattes antérieures à la barre de traction. La force de préhension maximale est obtenue juste avant que le rat lâche la barre lorsqu'il est tiré par la queue par l'expérimentateur dans l'axe du capteur de force (horizontal). Chaque essaie dure 5 à 7 secondes et est répété 10 à 15 fois. Les premiers essais ne sont pas comptabilisés pour permettre à l'animal de s'habituer à la tâche et de ne pas comptabiliser des valeurs liées au stress occasionné par la contention. Le temps entre chaque essaie est fixé à 1 min pour éviter l'accumulation de fatigue. Ainsi, les 2 valeurs de force les plus élevées (en gramme) sont moyennées et normalisées par le poids de l'animal (ratio force/poids) (Pin-Barre et al., 2014) (Figure 2.7).

Pour la mesure indépendante de chaque patte, la procédure est identique à celle que nous venons de voir précédemment à une exception près que l'expérimentateur maintient contre le sternum de l'animal l'une des deux pattes antérieures. De même, les 2 valeurs de force (en gramme) de la patte antérieure gauche (PAG) et de la patte antérieure droite (PAD)

les plus élevées sont moyennées et normalisées par le poids de l'animal (ratio force PAG ou PAD / poids) (Pin-Barre et al., 2014) (Figure 2.7).

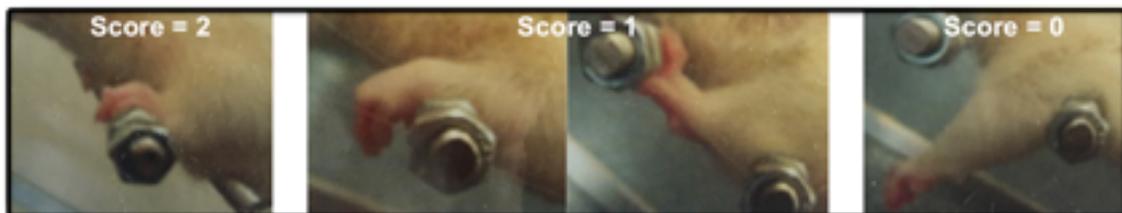


**Figure 2.7 :** *Le test de la force de préhension.* A) Force exercée par les deux pattes antérieures. B) Force exercée par la patte antérieure gauche.

**Le test du ruban adhésif.** Ce test est considéré comme sensible pour mesurer les déficits sensorimoteurs suite à une MCAo-r sans que les résultats soient attribuables à des biais posturaux (Freret et al., 2006). La méthode utilisée est similaire à celle de notre première étude (Figure 1.12, Cf. Chapitre 1).

**Le test de l'échelle inclinée.** Ce test est utilisé pour évaluer la capacité sensorielle et motrice de l'animal lorsque ce dernier doit atteindre et saisir les barreaux de l'échelle lors de son passage (inclinaison : 45° ; longueur : 100 cm ; largeur : 13 cm ; espacement inter-barreaux : 1 cm). Le rat effectue 4 à 5 passages durant lesquels une vidéo de la PAG (patte lésée) est réalisée à l'aide d'une caméra (100 Hz, Canon<sup>®</sup>, MV830i, Courbevoie, France). Cette vidéo est ensuite analysée par le logiciel SimiMotion (SimiMotion<sup>®</sup> software, Simi<sup>®</sup>,

Unterschleissheim, Allemagne). Il est mesuré d'une part le nombre d'agrippements sur chaque barre de la PAG et d'autre part les erreurs réalisées sur 20 pas au minimum. Chaque position de patte est évaluée sur une échelle allant de 0 à 2. Lorsque l'animal attrape fermement le barre avec sa PAG, le score est de 2. Si la patte touche le barre mais glisse ou lorsque le poignet de l'animal est posé sur le barre sans qu'il ne le saisisse, le score attribué est 1. Si au cours du mouvement l'animal saisit le barre avec sa patte sans qu'il n'y ait de propulsion par la suite, le score est également de 1. Enfin, si l'animal rate le barre avec sa PAG, aucun point ne lui est attribué (**Figure 2.8**). Le score de réussite total est calculé par le rapport entre le score obtenu et le score maximal réalisable (Ex : 20 pas effectués est égal à 40 points au maximum). Ces résultats sont exprimés en pourcentage par rapport au score obtenu au test PRE.



**Figure 2.8 :** Scores attribués lors du test de l'échelle inclinée. Score 0 = l'animal rate le barre avec sa patte antérieure gauche (PAG) ; Score 1 = la PAG touche le barre mais glisse ou le poignet de l'animal se pose sur le barre sans qu'il ne le saisisse ; Score 1 = l'animal saisit le barre avec sa PAG sans qu'il n'y ait de propulsion ; Score 2 = l'animal attrape fermement le barre avec sa PAG.

**Le test du Novel Objet Recognition (NOR).** Comme pour l'étude 1 de cette thèse, ce test s'appuie sur les travaux d'Ennaceur et Delacour et permet d'évaluer la mémoire de travail non-spatiale (*Ennaceur & Delacour, 1988*). L'utilisation de ce test dans la pathologie ischémique est justifiée par le fait que l'hippocampe, indirectement touché par la MCAo-r (*Butler et al., 2002*), est impliqué dans la reconnaissance de nouvel objet (*Broadbent et al., 2010 ; Broadbent, Squire, & Clark, 2004 ; Cohen et al., 2013*). La méthode utilisée pour réaliser ce test est identique à l'étude 1 (**Figure 1.14, Cf. Chapitre 1**).

*Le test du Y-Maze.* Ce test évalue la mémoire spatiale de travail par l'alternance spontanée de l'individu (Paul, Magda, & Abel, 2009). La méthodologie pour réaliser ce test est semblable à l'étude sur les animaux sains (Figure 1.15, Cf. Chapitre 1).

### 3.2.6 Test incrémental sur tapis roulant

Tous les rats ont été familiarisés avant l'expérimentation avec la course sur tapis roulant durant 5 min / jour pendant 5 jours à une faible vitesse comprise entre 10 et 15 m/min. Durant cette période, l'animal est exclu s'il n'est pas capable de courir sur le tapis roulant (n=4).

Le test d'effort incrémental est réalisé sur un tapis roulant à J1, J8 et J15. L'inclinaison du tapis est de 1° permettant de mimer la résistance à l'air (Jones & Doust, 1996). Brièvement, l'exercice débute par 5 min d'échauffement à 9 m/min. La vitesse augmente ensuite de 3 m/min toutes les 3 minutes (Carvalho, Masuda, & Pompeu, 2005). Chaque palier est entrecoupé d'une période d'arrêt de 10-15 sec au cours de laquelle les prélèvements sanguins sont réalisés (Cf. paragraphe ci-dessous) (Billat et al., 2005). L'épreuve d'effort est arrêtée lorsque l'animal n'arrive plus à maintenir la vitesse imposée malgré des stimulations sonores (encouragements verbaux) et des stimulations manuelles. L'approche de la fin de l'épreuve est caractérisée par une perturbation visible de la coordination inter-segmentaire des pattes et une difficulté à revenir à la position initiale de course malgré les encouragements et stimulations (Billat et al., 2005 ; Carvalho et al., 2005 ; Thomas et al., 2007). La  $V_{max}$  correspond alors à la vitesse atteinte lors du dernier palier (Figure 1.16, Chapitre 1).

La lactatémie (en mmol.l<sup>-1</sup>) et la  $V_{SL}$ , réalisées au repos et à la fin de chaque palier de l'épreuve d'effort, sont obtenus suite à des prélèvements de sang (0,2 µl) au niveau de la

section partielle distale de la queue et analysés à partir d'un analyseur portable (Lactate Scout+, EKF diagnostics, Magdeburg, France) (Billat *et al.*, 2005 ; Brito Vieira *et al.*, 2014 ; Fluttert, Dalm, & Oitzl, 2000) (Figure 1.16, Cf. Chapitre 1).

### 3.2.7 Programmes d'endurance : HIIT 4-3 et HIIT 1-1

Les deux entraînements débutent toujours par un échauffement de 5 min à -30 % de la  $V_{SL}$ . Comme pour les tests d'effort, lorsque les animaux sont réticents à courir, nous les stimulons durant quelques secondes avec une planchette en bois jusqu'à ce que la course soit de nouveau régulière. Lors des jours de test d'effort incrémentaux, aucun entraînement n'est effectué. La vitesse de course des séances est individualisée pour chaque animal.

**Réajustement de la vitesse de course pour la deuxième semaine.** Pour les deux groupes de HIIT, les vitesses de haute intensité et de récupération sont fixées après le test d'effort à J1 pour les 5<sup>es</sup> jours, puis, après le test d'effort à J8 pour les 5 séances suivantes. L'utilisation de la variation  $V_{max}-V_{SL}$  permet de nous assurer que les intensités de course n'excèdent jamais la vitesse maximale atteinte lors du test d'effort. Ceci représente un intérêt clinique car les exercices proposés doivent rester dans des zones inférieures ou égale à la vitesse à  $VO_{2max}$ . En clinique, mais surtout dans le cadre d'une étude biomédicale, il arrive que les patients AVC réalisent un test d'effort incrémental pour déterminer les limites de performance et ainsi pouvoir se baser dessus pour élaborer les exercices de rééducation. D'où l'intérêt clinique d'utiliser ce test dans cette étude.

**Programme HIIT 4-3.** Chaque séance se compose de 4 séries de 4 min de course à une intensité fixée à 80 % de la différence  $V_{\max}-V_{SL}$ , entrecoupées par 4 séries de 3 min de récupération active dont l'intensité est fixée à -30 % de la  $V_{SL}$ . L'intensité de l'échauffement d'une durée de 5 min est équivalente à celle de la récupération active (**Figure 2.9**).

**Programme HIIT 1-1.** Pour que la charge de travail soit similaire entre les animaux de ce groupe et les animaux du groupe HIIT 4-3, le nombre de séries intenses composées de 1 minute de course intense et de 1 minute de récupération varie. Après 5 min d'échauffement dont l'intensité correspond à -30 % de la  $V_{SL}$ , l'animal effectue la moitié des séries fractionnées qu'il doit réaliser composées des périodes à haute intensité (90 % de la différence  $V_{\max}-V_{SL}$ ) et des périodes de récupération (-20 % de la  $V_{SL}$ ). Suite à ce premier bloc, il y a une récupération de 5 min à une intensité de -20 % de la  $V_{SL}$  avant de réaliser le deuxième bloc de séries fractionnées. Par exemple, un rat réalisant 10 séries fractionnées aura un entraînement composé de 5 min d'échauffement suivi de 5 séries (5 fois 1 min à haute intensité et 1 min de récupération active), puis il effectuera 5 min de récupération et une nouvelle fois 5 séries (**Figure 2.9**). La période de récupération intermédiaire au cours de chaque séance présente un intérêt pratique et clinique car d'une part sans cette phase de récupération active, il y aurait eu trop de séries réalisées par l'animal, et d'autre part il paraît peu probable qu'un patient AVC, et même un sportif confirmé, puisse enchaîner fréquemment dans la semaine autant de séries consécutives de 1 min/1 min.

Suite aux 10 séances d'entraînement, les animaux sont sacrifiés 48 h après le test d'effort final réalisé à J15.

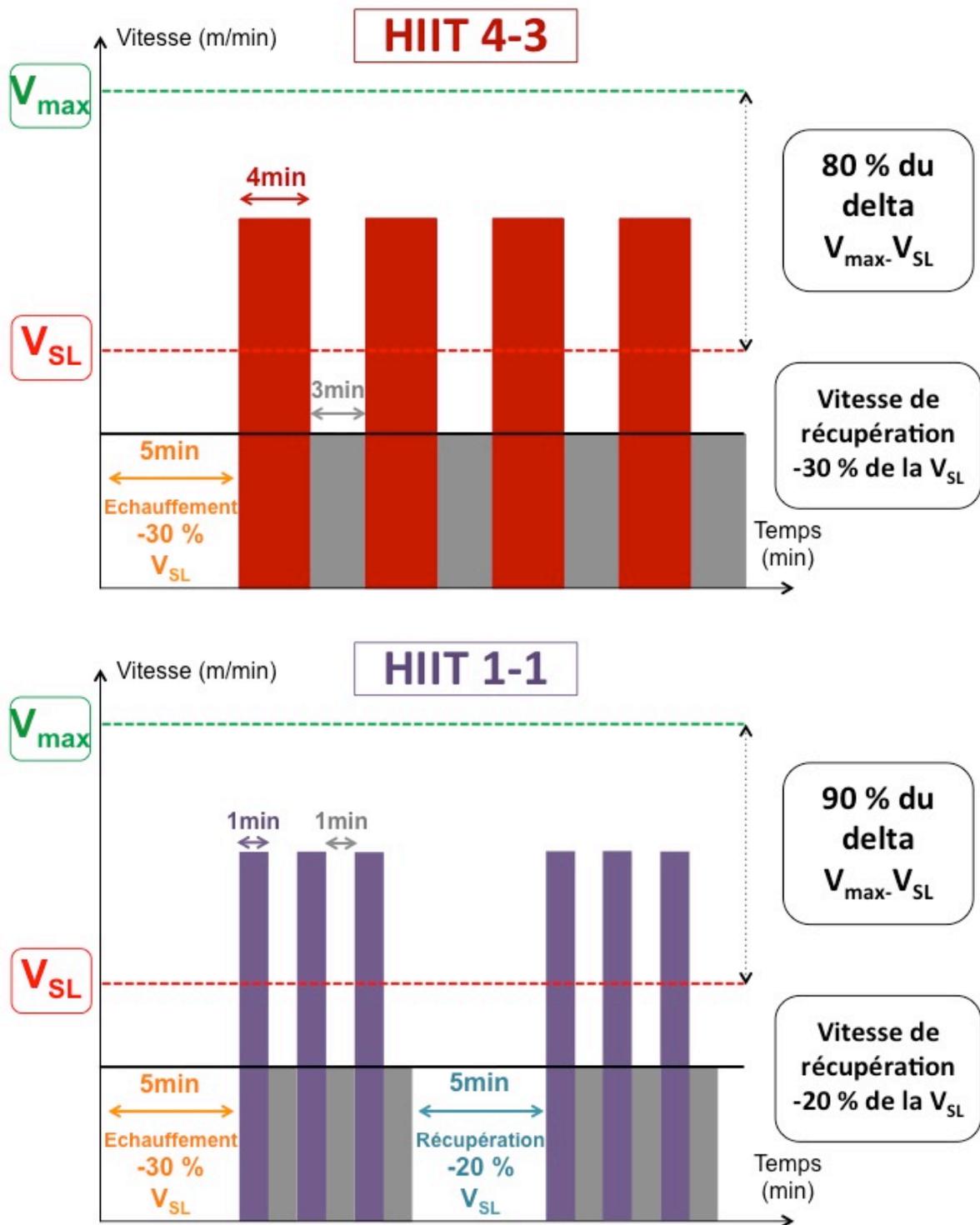


Figure 2.9 : Représentation des deux modalités d'entraînement : l'entraînement fractionné de haute intensité de ratio 4:3 (HIIT 4-3) et de ratio 1:1 (HIIT 1-1).

### 3.2.8 Justifications cliniques de nos modalités d'entraînement

Nos entraînements ont été réalisés en accord avec les recommandations établies chez les patients AVC stipulant d'une part que la rééducation doit débiter rapidement après l'ischémie (Fisher et al., 2009). En effet, d'après Fischer et collaborateurs la rééducation doit débiter dans les 15 jours suivant l'événement ischémique pour agir dans la fenêtre temporelle de plasticité. D'autre part, la charge de travail doit progressivement augmenter tout au long du protocole et l'intensité de course doit être individualisé (Marsden et al., 2013 ; Pin-Barre et al., 2017). En fixant les intensités élevées de course entre la  $V_{SL}$  et la  $V_{max}$ , cela permet à chaque animal d'atteindre la vitesse imposée tout en étant sous la vitesse maximale tolérée et de se situer dans un métabolisme énergétique majoritairement aérobie. Ces intensités de course (80 et 90 % de la différence entre  $V_{SL}$  et  $V_{max}$ ) pourraient être appliquées chez le patient AVC modéré du fait que ces derniers peuvent atteindre des intensités supérieures à l'intensité correspondante à leur SV1 (Marzolini et al., 2012).

### 3.2.9 Extraction et analyses des protéines par *Western blotting*

**Tissu cérébral.** Les animaux (SHAM : n=15 ; MCAO : n=16 ; HIIT 4-3 : n=16 ; HIIT 1-1 : n=16) sont décapités après une injection intra-péritonéale de ketamine-xylazine (100 mg/kg-10mg/kg respectivement) afin de prélever les hémisphères. Ensuite, l'hippocampe, côtés ipsilatéral et controlatéral à la lésion, sont prélevés séparément. Les échantillons sont ensuite placés dans de l'azote liquide pour être fixés puis ils sont stockés à -80°C jusqu'à la phase d'analyse.

Les échantillons d'hippocampe droit et gauche sont homogénéisés dans une solution de tampon de lyse RIPA (50 mM Tris-HCl pH 8 ; 150 mM NaCl ; 0,1 % SDS ; Acide

Désoxycholique 0,5 % ; 1 % triton X-100) auquel a été ajouté une solution d'inhibiteurs de protéases et de phosphatases (ThermoFisher<sup>®</sup>) avant d'être broyés mécaniquement. Grâce à cela, les lipides des membranes cellulaires sont solubilisés pour permettre 1) la libération des protéines cytosoliques, nucléaires et membranaires et 2) dénaturer les protéines en leur faisant perdre leur configuration tridimensionnelle. Une fois la concentration en protéines quantifiée dans chaque échantillon, ces derniers sont chargés avec une solution contenant du laemmli 4X (Novex, Bolt LDS Sample Buffer ; Invitrogen, ThermoFisher<sup>®</sup>), des agents réducteurs 10X (Novex, Bolt Sample reducing agent ; Invitrogen, ThermoFisher<sup>®</sup>) et de l'eau stérilisée. La solution est ensuite chauffée à 80°C durant 5 min. Une fois chargées, les protéines sont séparées par électrophorèse dans un gel dont le taux de polyacrylamide est de 8 % (favorisant davantage la séparation des protéines en fonction de leur poids moléculaire) (Novex, Tris-Glycine Mini Gels ; Invitrogen, ThermoFisher<sup>®</sup>). Le voltage appliqué est constant à 175 V pour la phase de *stacking* durant 10 min et 200 V pour la migration d'environ 20 min.

Lorsque la migration est terminée, les protéines sont transférées du gel vers une membrane en nitrocellulose comme décrit dans le premier chapitre de cette thèse. La membrane est ensuite rincée dans du *Tris Buffered Saline*-1X à 0,1 % de TBS-T avant que les sites aspécifiques de la membrane soient bloqués avec une solution de 5 % de BSA diluée dans du TBS-T pendant 1 h à température ambiante.

La membrane est incubée durant 12h à 4°C dans une solution de 2,5 % de BSA diluée dans du TBS-T auquel l'AC 1<sup>aire</sup> du VEGF (1 : 500 ; Sc-7269, Santa Cruz), du TrkB (1 : 500 ; Sc-377218, Santa Cruz), du p75<sup>NTR</sup> (1 : 1000 ; Sc-53631, Santa Cruz), du KCC2 (Production maison basée sur Ludwig et collaborateurs., 2003) ou du NKCC1 (1 : 2000 ; T4, Developmental Studies Hybridoma Bank) est ajouté. Ensuite cette dernière est rincée 3 fois au TBS-T pour enlever l'excédent d'AC 1<sup>aire</sup> avant d'ajouter un AC 2<sup>aire</sup> fluorescent (1 : 500 ; Alexa Fluor 488 anti-souris, A-11001, ThermoFisher) durant 2h à température ambiante.

La normalisation du VEGF, du p75<sup>NTR</sup>, du TrkB et du NKCC1 se fait sur le rapport d'une protéine ubiquitaire l' $\alpha$ -tubuline et la normalisation de KCC2 se fait sur une protéine neuronale la  $\beta$ -tubuline. La membrane est incubée 2h dans un AC 1<sup>aire</sup> anti- $\alpha$ -tubuline (1 : 10 000 ; #62204, Invitrogen) ou anti- $\beta$ -tubuline (1 : 10 000 ; BioLegend) avant d'être incubée 15 min dans un AC 2<sup>aires</sup> fluorescent à 4°C anti-souris pour l' $\alpha$ -tubuline (1 : 500 ; Alexa Fluor 488 anti-souris, A-11001, ThermoFisher) ou anti-lapin pour la  $\beta$ -tubuline (1 : 500 ; Alexa Fluor 488 anti-lapin, A-32732, ThermoFisher).

Lors de la révélation, les bandes de protéines sont détectées suite à l'émission d'un signal fluorescent. L'intensité du signal est mesurée avec le logiciel d'analyse d'image G box (Syngene<sup>®</sup>). Les bandes de protéines sont ensuite quantifiées avec le logiciel Image J<sup>®</sup>. Les différents ratios [protéines d'intérêt/protéines de normalisation] sont calculés puis normalisés sur les mêmes ratios de la condition Témoin.

### **3.2.10 Analyses statistiques**

Les résultats des différents tests de comportement ainsi que des tests d'effort sont comparés par un test ANOVA à deux voies à mesures répétées (groupe x temps). Les résultats de *Western blotting* ont été analysés par un test de *Student*. Les comparaisons post-hoc sont réalisées à l'aide du post-test en multiple comparaison *Student-Newman-Keuls*. Les résultats sont considérés significatif lorsque  $p < 0,05$ .

### 3.3 Résultats

Aucune différence n'est observée entre les groupes SHAM, MCAO, HIIT 4-3 et HIIT 1-1 lors des mesures réalisées avant l'entraînement (PRE) concernant les tests sensorimoteurs, cognitifs et tests d'effort incrémentaux. De même, aucune modification significative n'a été observée pour les différents tests au cours du protocole dans le groupe SHAM.

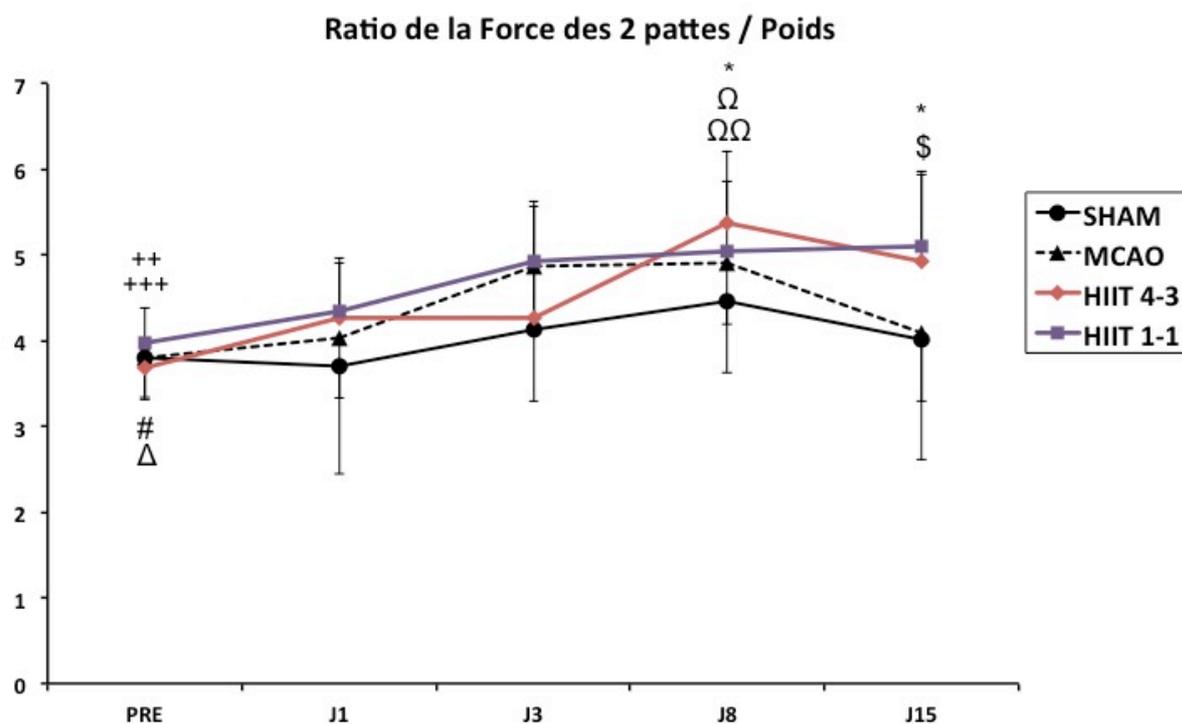
Globalement, l'ischémie cérébrale réalisée sur nos animaux semble induire, durant les 15 jours de protocole, une altération de la sensibilité mécanique de la patte antérieure lésée (PAG) qui n'est pas améliorée suite aux 2 entraînements effectués. En revanche, la sensibilité de la PAD est améliorée plus précocement chez les animaux suivant le programme HIIT 1-1 (dès J3). À l'inverse, la force musculaire produite par la PAG augmente uniquement chez les animaux rééduqués. Au niveau des performances cognitives, altérées par l'ischémie cérébrale, seul l'entraînement HIIT 4-3 permet un maintien de ces capacités tout au long du protocole.

#### 3.3.1 Tests sensorimoteurs

***Force de préhension des deux pattes antérieures.*** Le ratio de la force de préhension exercée par les 2 pattes antérieures normalisée par le poids de l'animal augmente significativement au cours du protocole uniquement pour les groupes entraînés. En effet, à J8 et J15, les animaux HIIT 4-3 ( $5,4 \pm 0,8$  et  $4,9 \pm 1,0$ , respectivement) ont une force significativement supérieure aux groupes SHAM ( $4,5 \pm 0,8$  et  $4,0 \pm 0,5$ , respectivement ;  $p < 0,05$  pour les deux jours) et MCAO uniquement à J15 ( $4,1 \pm 1,5$ ,  $p < 0,05$ ). Le ratio obtenu par le groupe HIIT 1-1 ( $5,1 \pm 0,8$ ) est significativement supérieur aux groupes SHAM et MCAO uniquement à J15 ( $p < 0,05$  pour les deux groupes).

Dans le groupe HIIT 4-3, le ratio de la force de préhension augmente significativement à J8 et J15 par rapport à PRE ( $3,7 \pm 0,2$  ;  $p < 0,001$  et  $p < 0,01$  respectivement). De même, la force à J8 est significativement supérieure à celle de J1 et J3 ( $4,3 \pm 0,7$ ,  $p < 0,05$  ;  $4,3 \pm 1,4$ ,  $p < 0,01$ , respectivement).

Pour le groupe HIIT 1-1, la force de préhension à J1, J3, J8 et J15 est significativement plus élevée qu'à PRE ( $4,3 \pm 0,6$  ;  $4,9 \pm 0,6$  ;  $5,0 \pm 0,8$  et  $4,0 \pm 0,4$  respectivement ;  $p < 0,05$  pour tous les jours). La force de préhension pour le groupe MCAO est significativement supérieure à J3 et J8 par rapport à PRE ( $4,9 \pm 0,7$  ;  $4,1 \pm 1,5$  et  $3,8 \pm 0,5$ , respectivement ;  $p < 0,05$  pour les deux jours) (Figure 2.10).



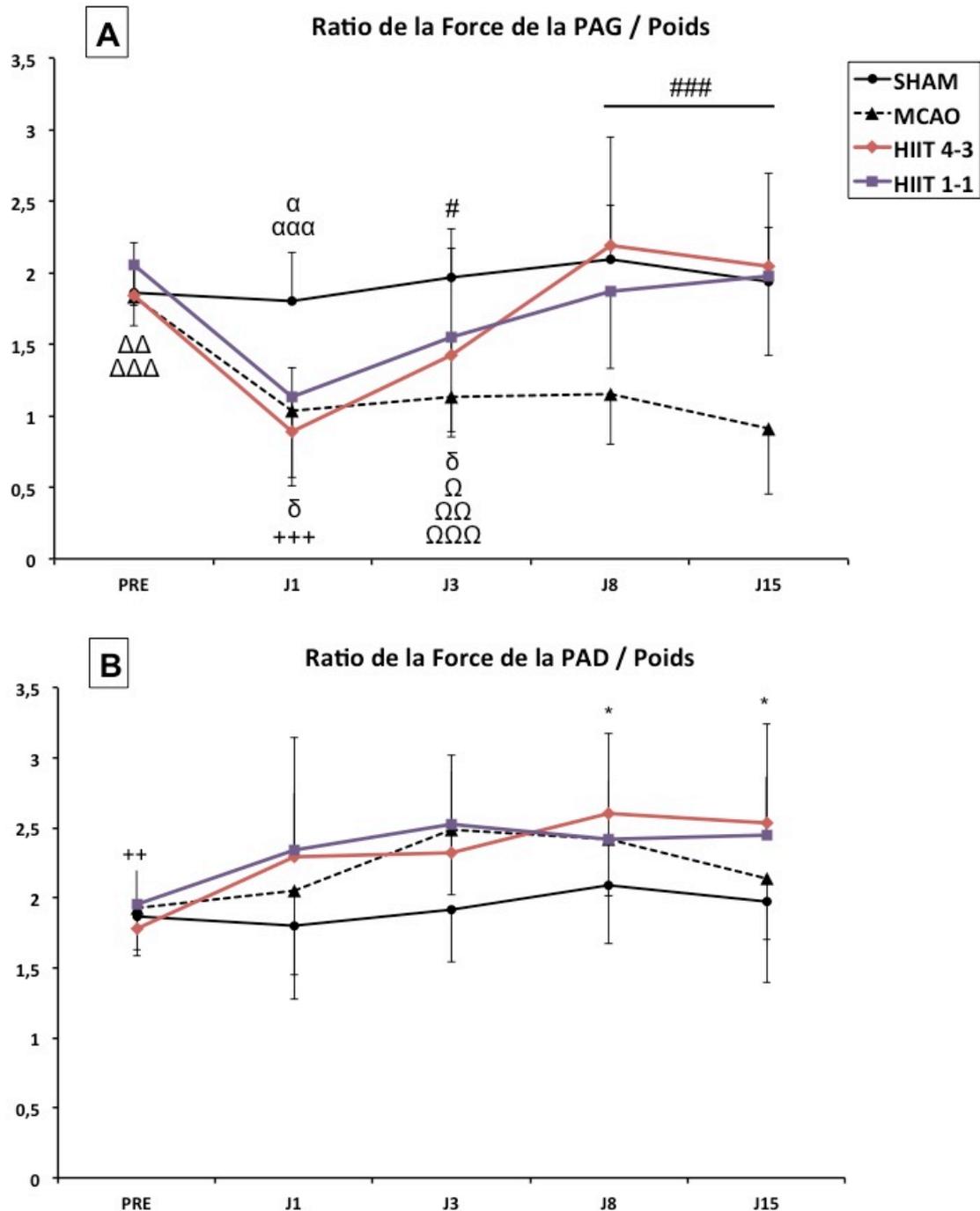
**Figure 2.10 :** Ratio de la force des deux pattes antérieures sur le poids de l'animal. \* indique un ratio de la force des 2 pattes des HIIT 4-3 significativement supérieur aux SHAM à J8 et aux SHAM et MCAO à J15. \$ indique un ratio de force des HIIT 1-1 significativement supérieur aux SHAM et MCAO à J15. + indique dans le groupe HIIT 4-3 des valeurs PRE significativement inférieures à J8 et J15. Ω indique dans le groupe HIIT 4-3 des valeurs à J8 significativement supérieures à J1 et J3. # indique dans le groupe HIIT 1-1 un ratio de force significativement supérieur tout au long du protocole comparé à PRE. Δ indique dans le groupe MCAO un ratio de force à J3 et J8 significativement supérieur à PRE. \* ( $p < 0,05$ ) ; \$ ( $p < 0,05$ ) ; ++ ( $p < 0,01$ ) ; +++ ( $p < 0,001$ ) ; Ω ( $p < 0,05$ ) ; ΩΩ ( $p < 0,01$ ) ; Δ ( $p < 0,05$ ) ; # ( $p < 0,05$ ).

**Force de préhension de la PAG.** Le ratio de la force de préhension exercée par la PAG augmente significativement pour les groupes entraînés uniquement, dès J8.

À J1, la force de préhension est significativement plus faible chez les groupes MCAO, HIIT 4-3 et HIIT 1-1 ( $1,0 \pm 0,5$  ;  $0,9 \pm 0,4$  et  $1,1 \pm 0,6$ , respectivement) par rapport aux animaux non lésés ( $1,8 \pm 0,3$  ;  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$  et  $p < 0,05$ , respectivement). Dès J8 et jusqu'à J15, les groupes HIIT 4-3, HIIT 1-1 et SHAM ( $2,2 \pm 0,8$  et  $2,0 \pm 0,7$  ;  $1,9 \pm 0,5$  et  $2,0 \pm 0,6$  ;  $2,1 \pm 0,4$  et  $1,9 \pm 0,4$ , respectivement ;  $p < 0,001$ ) exercent une force significativement plus élevée que les MCAO ( $1,2 \pm 0,4$  et  $0,9 \pm 0,5$ , respectivement).

Dans le groupe MCAO, la force exercée par la PAG diminue significativement à J1, J3, J8 ( $p < 0,01$  pour les trois jours) et J15 ( $p < 0,001$ ) par rapport à PRE. Pour le groupe HIIT 4-3, la force de la PAG est significativement plus élevée à PRE ( $1,8 \pm 0,2$ ;  $p < 0,001$ ), J3 ( $1,4 \pm 0,7$  ;  $p < 0,05$ ), J8 et J15 ( $p < 0,001$ , pour les deux jours) par rapport à J1. De plus, la force continue d'augmenter de J3 à J8 ( $p < 0,001$ ) par rapport à PRE ( $2,1 \pm 0,3$ ) et à J15 ( $p < 0,01$ ). Pour le groupe HIIT 1-1, la force diminue significativement à J1 et J3 ( $1,1 \pm 0,6$  et  $1,5 \pm 0,7$  ;  $p < 0,05$ ) puis augmente significativement à J15 ( $p < 0,05$ ). Contrairement aux HIIT 4-3 où il y a une augmentation significative dès J8, la force des HIIT 1-1 n'est pas modifiée entre J1-J3 et J8 (**Figure 2.11**).

**Force de préhension de la PAD.** Les animaux du groupe HIIT 4-3 sont les seuls à montrer une augmentation significative de la force de préhension exercée par la PAD normalisée par le poids au cours du protocole. En effet, la force est supérieure à J8 et J15 ( $2,6 \pm 0,6$  et  $2,5 \pm 0,5$ , respectivement) par rapport aux SHAM ( $2,1 \pm 0,4$  et  $2,0 \pm 0,3$ , respectivement ;  $p < 0,05$  pour les deux jours) et par rapport à leur valeur pré-entraînement ( $1,8 \pm 0,1$  ;  $p < 0,01$ ) (**Figure 2.11**).



**Figure 2.11 :** (A) Ratio de la force exercée par la patte antérieure gauche (PAG) ou (B) de la patte antérieure droite (PAD) sur le poids de l'animal.  $\alpha$  indique à J1 un score de force de la PAG significativement supérieure dans le groupe SHAM par rapport aux trois groupes lésés. # indique un score de force de la PAG significativement inférieur dans le groupe MCAO à J3 par rapport au groupe SHAM et à J8 et J15 par rapports aux groupes SHAM, HIIT 4-3 et HIIT 1-1. \* indique un ratio de la force de la PAD pour le groupe HIIT 4-3 significativement supérieur au groupe SHAM à J8 et J15.  $\delta$  indique dans le groupe HIIT 1-1 un ratio de force de la PAG à J1 et J3 significativement inférieur à PRE et J15. + indique dans le groupe HIIT 4-3 des valeurs en PRE significativement inférieures à J8 et J15 pour la PAD et des valeurs à J1 significativement inférieures à PRE, J3, J8 et J15 pour la PAG.  $\Omega$  indique dans le groupe HIIT 4-3 que les valeurs de force de la PAG à J3 sont significativement plus faibles qu'à J8 et J15.  $\Delta$  indique dans le groupe MCAO des valeurs de ratio de force de la PAG en PRE significativement inférieures aux valeurs de J1 à J15.  $\alpha$  ( $p < 0,05$ );  $\alpha\alpha\alpha$  ( $p < 0,001$ ); # ( $p < 0,05$ ); ### ( $p < 0,001$ ); \* ( $p < 0,05$ );  $\delta$  ( $p < 0,05$ ); ++ ( $p < 0,01$ ); +++ ( $p < 0,001$ );  $\Omega$  ( $p < 0,05$ );  $\Omega\Omega$  ( $p < 0,01$ );  $\Omega\Omega\Omega$  ( $p < 0,001$ );  $\Delta\Delta$  ( $p < 0,01$ );  $\Delta\Delta\Delta$  ( $p < 0,001$ ).

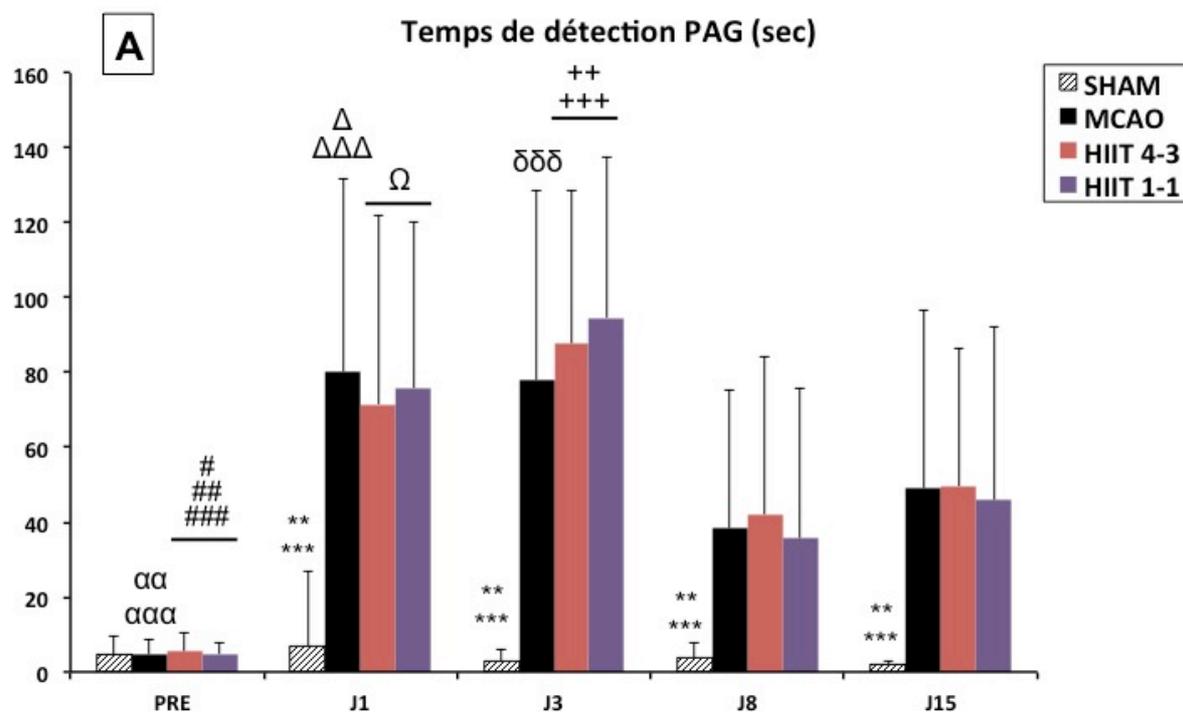
**Le test du ruban adhésif.** La sensibilité tactile et la coordination motrice de la PAG des animaux des trois groupes lésés restent altérées tout au long du protocole (augmentation significative du temps de détection à J1 pour tous les groupes lésés par rapport à PRE). Toutefois, il est donc observé une récupération spontanée incomplète de la sensibilité avec ou sans entraînement.

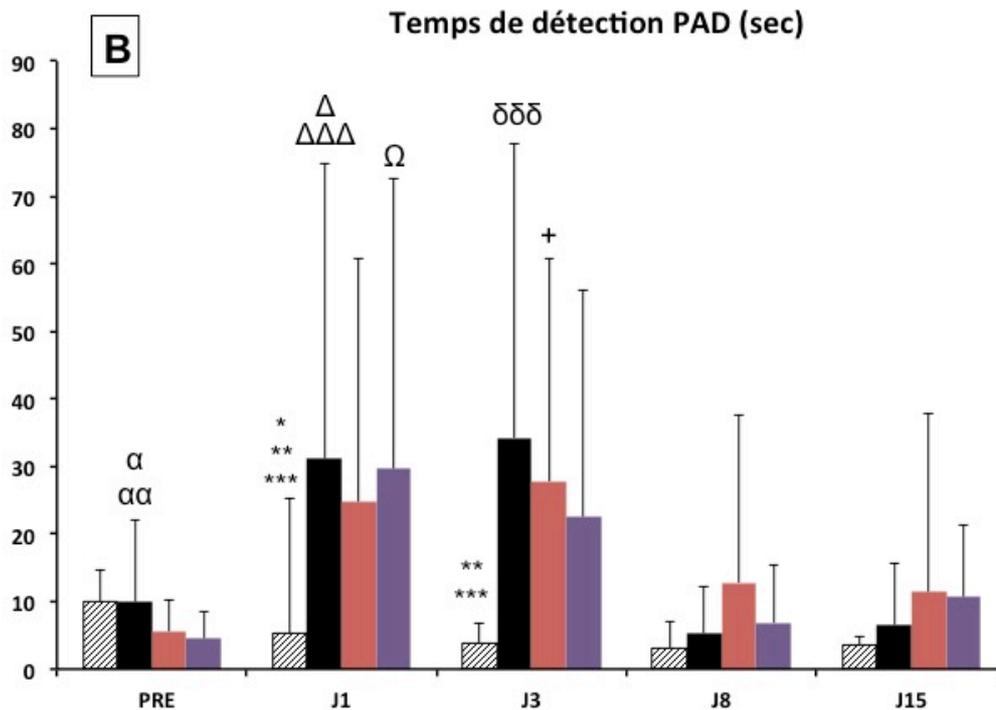
**Temps de détection.** De J1 à J15, les groupes MCAO ( $80 \pm 51$  sec ;  $78 \pm 51$  sec ;  $38 \pm 37$  sec ;  $49 \pm 47$  sec, respectivement ;  $p < 0,001$ ), HIIT 4-3 ( $72 \pm 50$  sec ;  $88 \pm 41$  sec ;  $42 \pm 42$  sec ;  $50 \pm 37$  sec, respectivement ;  $p < 0,001$  de J1 à J8 et  $p < 0,01$  à J15) et HIIT 1-1 ( $76 \pm 44$  sec ;  $95 \pm 43$  sec ;  $36 \pm 40$  sec ;  $46 \pm 46$  sec, respectivement ;  $p < 0,001$  à J1, J8 et J15 et  $p < 0,01$  à J8) ont un temps de détection significativement plus élevé que les SHAM ( $7 \pm 20$  sec ;  $3 \pm 3$  sec ;  $4 \pm 4$  sec ;  $2 \pm 1$  sec, respectivement).

De plus, dans le groupe MCAO, le temps de détection est significativement plus faible à J8 et J15 par rapport à J1 ( $p < 0,001$  et  $p < 0,05$ , respectivement) ainsi qu'à J8 par rapport à J3, ce qui montre une détérioration de la sensibilité périphérique ( $p < 0,001$ ). De même pour les deux groupes d'animaux entraînés (**Figure 2.12**), le temps de détection de la PAG est significativement plus faible à J8 qu'à J1 ( $p < 0,05$  pour le groupe HIIT 4-3 et  $p < 0,01$  pour le groupe HIIT 1-1) ainsi qu'à J8 et J15 par rapport à J3 ( $p < 0,001$  et  $p < 0,01$ , respectivement pour HIIT 4-3 et  $p < 0,001$  pour les deux jours pour le groupe HIIT 1-1).

Le temps de détection de la PAD des trois groupes lésés est significativement plus élevé à J1 (MCAO :  $31 \pm 44$  sec,  $p < 0,001$  ; HIIT 4-3 :  $25 \pm 36$  sec,  $p < 0,05$  ; HIIT 1-1 :  $30 \pm 43$  sec,  $p < 0,01$ ) que celui des SHAM ( $5 \pm 7$  sec). La sensibilité de la PAD est donc également affectée par l'ischémie. En revanche, à J3, seul les HIIT 1-1 ont un temps de détection similaire à celui des SHAM. Dans le groupe MCAO, le temps de détection est significativement plus élevé à J1 et J3 qu'à PRE ( $10 \pm 12$  sec,  $p < 0,05$  et  $p < 0,01$ ,

respectivement), J8 ( $5 \pm 7$  sec ;  $p < 0,001$  pour les deux jours) et J15 ( $7 \pm 9$  sec ;  $p < 0,05$  et  $p < 0,001$ , respectivement) ce qui montre une récupération spontanée, même sans entraînement. Pour le groupe HIIT 4-3, le temps de détection est significativement plus élevé à J3 ( $p < 0,05$ , pour l'ensemble des jours) par rapport à PRE ( $6 \pm 5$  sec), J1, J8 ( $13 \pm 25$  sec) et J15 ( $11 \pm 26$  sec). Pour les animaux HIIT 1-1, seul le temps de détection à J1 est significativement plus élevé qu'à PRE et J8 ( $4 \pm 4$  sec et  $7 \pm 9$  sec, respectivement ;  $p < 0,05$  pour les deux jours) (Figure 2.12).



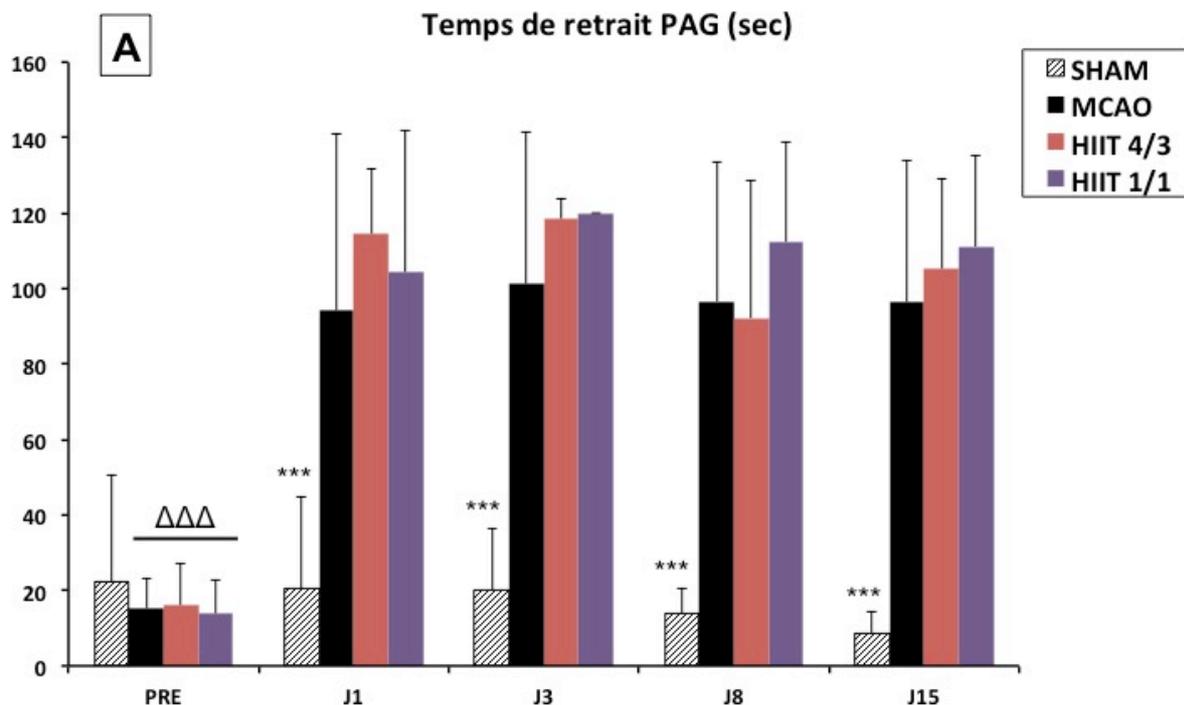


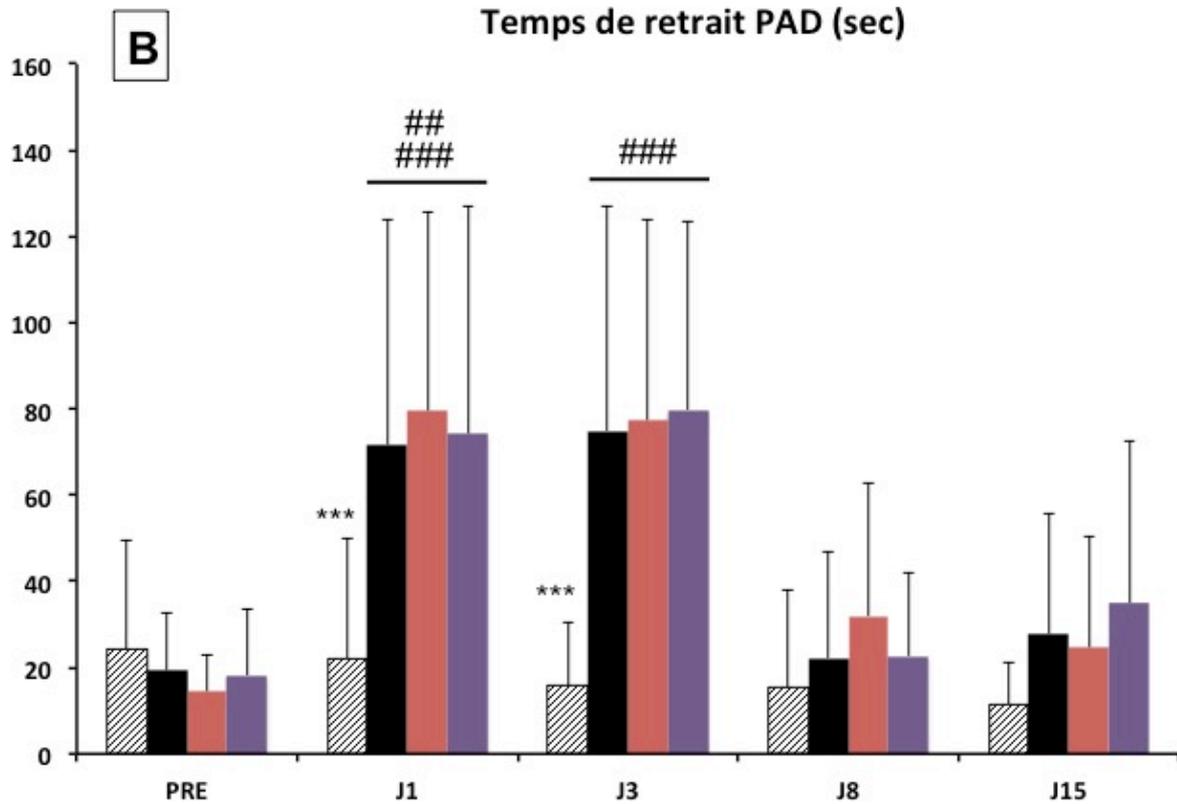
**Figure 2.12 :** Temps de détection de la pastille pour la patte antérieure gauche (PAG) (A) et pour la patte antérieure droite (PAD) (B) exprimé en seconde. \* indique que le temps de détection de la PAD du groupe SHAM est significativement inférieur aux trois groupes lésés à J1 puis uniquement aux groupes HIIT 4-3 et MCAO à J3 et de J1 à J15 pour le temps de détection de la PAG. α indique dans le groupe MCAO un temps de détection de la PAD inférieur à PRE par rapport à J1 et J3 et de J1 à J15 pour la PAG. Δ indique dans le groupe MCAO un temps de détection de la PAD à J1 significativement supérieur de J3 à J15 et à J8 et J15 pour la PAG. δ indique dans le groupe MCAO un temps de détection à J3 significativement supérieur à J8 et J15 pour la PAD et à J8 uniquement pour la PAG. # indique que le temps de détection en PRE de la PAG pour les deux groupes entraînés est significativement plus faible que les valeurs obtenues de J1 à J15. + indique que le temps de détection de la PAD dans le groupe HIIT 4-3 à J3 est significativement supérieur à PRE, J1, J8 et J15 ainsi que dans les groupes entraînés où le temps de détection de la PAG est significativement supérieur à J3 comparé à J8 et J15. Ω indique que le temps de détection de la PAD dans le groupe HIIT 1-1 à J1 est significativement supérieur à PRE et J8 ainsi que dans les groupes entraînés où le temps de détection de la PAG est significativement supérieur à J1 comparé à J8. \* (p<0,05) ; \*\* (p<0,01) ; \*\*\* (p<0,001) ; α (p<0,05) ; αα (p<0,01) ; ααα (p<0,001) ; Δ (p<0,05) ; ΔΔΔ (p<0,001) ; δδδ (p<0,001) ; # (p<0,05) ; ## (p<0,01) ; ### (p<0,001) ; + (p<0,05) ; ++ (p<0,01) ; +++ (p<0,001) ; Ω (p<0,05).

**Temps de retrait.** Le temps de retrait de la PAG est significativement plus élevé pour les groupes MCAO (J1 : 94±47 sec ; J3 : 101±40 sec ; J8 : 97±37 sec ; J15 : 97±37 sec), HIIT 4-3 (J1 : 114±17 sec ; J3 : 118±5 sec ; J8 : 92±36 sec ; J15 : 105±24 sec), HIIT 1-1 (J1 : 104±38 sec ; J3 : 120±0 sec ; J8 : 112±26 sec ; J15 : 111±24 sec) par rapport aux SHAM à J1 (20±24 sec), J3 (20±17 sec), J8 (14±7 sec) et J15 (8±6 sec ; p<0,001 pour tous les groupes et tous les jours). De plus dans les groupes lésés, le temps de retrait de la PAG est significativement plus élevé à J1, J3, J8 et J15 par rapport à PRE (MCAO : 15±8 sec ; HIIT 4-

3 :  $16 \pm 11$  sec et HIIT 1-1 :  $14 \pm 9$  sec ;  $p < 0,001$  pour tous les groupes et l'ensemble des jours) (Figure 2.13).

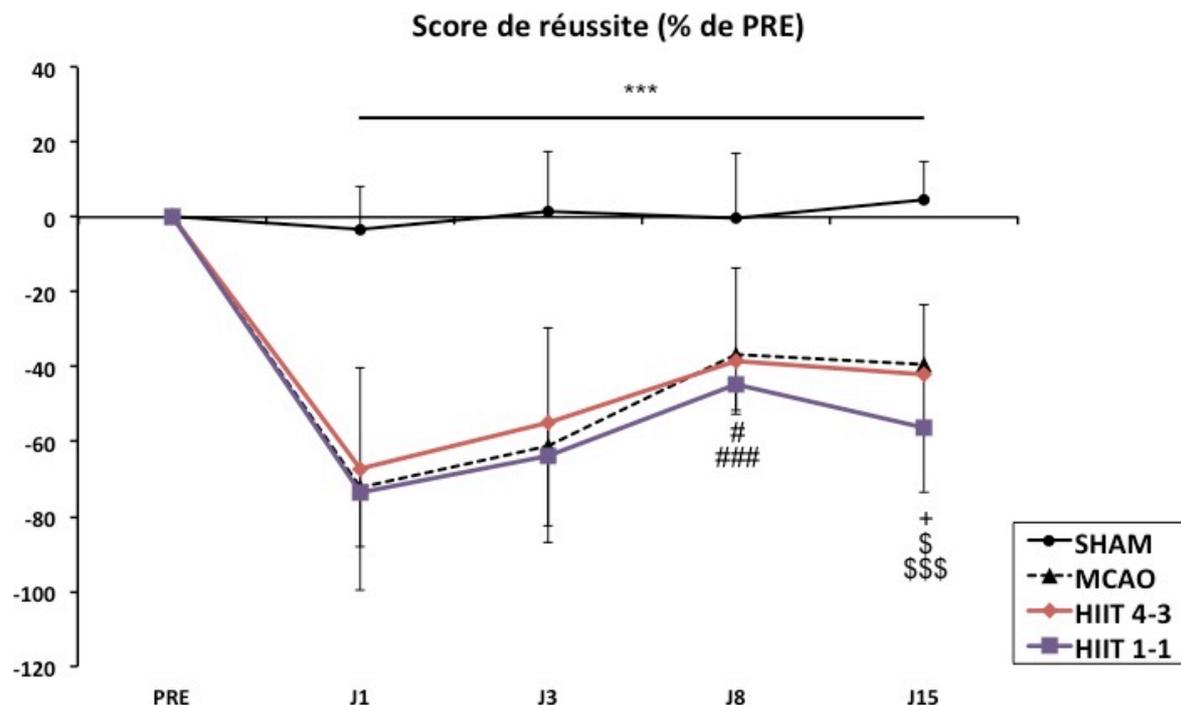
Le temps de retrait de la PAD est significativement plus élevé à J1 et J3 pour les groupes MCAO (J1 :  $72 \pm 52$  sec ; J3 :  $75 \text{sec} \pm 52$  sec), HIIT 4-3 (J1 :  $79 \pm 46$  sec ; J3 :  $77 \pm 47$  sec) et HIIT 1-1 (J1 :  $74 \pm 53$  sec ; J3 :  $80 \pm 43$  sec) par rapport aux SHAM (J1 :  $22 \pm 28$  sec ; J3 :  $16 \pm 14$  sec ;  $p < 0,001$  pour tous). De plus, le temps de retrait de la PAD est significativement plus élevé à J1 et J3 par rapport à PRE, J8 et J15 pour les groupes MCAO (PRE :  $19 \pm 13$  sec ; J8 :  $22 \pm 25$  sec ; J15 :  $28 \pm 28$  sec), HIIT 4-3 (PRE :  $14 \pm 9$  sec ; J8 :  $32 \pm 31$  sec ; J15 :  $25 \pm 26$  sec), HIIT 1-1 (PRE :  $18 \pm 15$  sec ; J8 :  $23 \pm 19$  sec ; J15 :  $35 \pm 38$  sec) contrairement aux SHAM (PRE :  $24 \pm 25$  sec ; J8 :  $15 \pm 23$  sec ; J15 :  $12 \pm 10$  sec) ( $p < 0,001$  pour tous les groupes sauf pour le groupe HIIT 1-1 où J1 est significativement plus élevé qu'à J15,  $p < 0,01$ ) (Figure 2.13).





**Figure 2.13 :** Temps de retrait de la pastille pour la patte antérieure gauche (PAG) (A) et pour la patte antérieure droite (PAD) (B) exprimé en seconde. \* indique que le temps de retrait de la PAD pour le groupe SHAM est significativement supérieur aux trois groupes lésés à J1 et J3 et pour la PAG de J1 à J15. # indique pour l'ensemble des groupes lésés que le temps de retrait de la PAD à J1 et J3 est significativement supérieur comparé à PRE, J8 et J15. Δ indique pour les groupes MCAO, HIIT 4-3 et HIIT 1-1 que le temps de détection de la PAG en PRE est significativement inférieur aux valeurs obtenues de J1 à J15. \*\*\* (p<0,001) ; ## (p<0,01) ; ### (p<0,001) ; ΔΔΔ (p<0,001).

**Le test de l'échelle inclinée.** Avec ou sans protocole de rééducation, la récupération de la capacité à saisir correctement les barreaux de l'échelle reste incomplète sur les 15 jours suivant l'ischémie cérébrale. Le score de réussite des trois groupes lésés reste significativement inférieur au groupe SHAM de J1 à J15 ( $p < 0,001$  pour l'ensemble des jours et des groupes). Pour les trois groupes lésés, les valeurs PRE ( $p < 0,001$  pour l'ensemble des jours et des groupes) sont significativement plus élevées qu'à J1, J3, J8 et J15. De plus, les scores à J1 et J3 sont significativement inférieurs à J8 (MCAO :  $p < 0,001$  pour les deux jours ; HIIT 4-3 :  $p < 0,001$  et  $p < 0,05$ , respectivement ; HIIT 1-1 :  $p < 0,001$  et  $p < 0,05$ , respectivement) et J15 pour les groupes MCAO ( $p < 0,001$  pour les deux jours) et HIIT 4-3 ( $p < 0,001$  et  $p < 0,05$ , respectivement) sauf pour le groupe HIIT 1-1 où J15 est significativement supérieur à J1 uniquement ( $p < 0,05$ ) (Figure 2.14).



**Figure 2.14 :** Score de réussite au test de l'échelle inclinée exprimé en pourcentage de la valeur PRE. \* indique que le score de réussite du groupe SHAM est significativement supérieur de J1 à J15 par rapport aux trois groupes lésés. # indique que dans les trois groupes lésés, le score de réussite à J8 est supérieur à J1 et J3. \$ indique que dans les groupes MCAO et HIIT 4-3, le score de réussite à J15 est significativement supérieur à J1 et J3. + indique que dans le groupe HIIT 1-1, le score de réussite à J15 est significativement supérieur à J1. \*\*\* ( $p < 0,001$ ) ; # ( $p < 0,05$ ) ; ### ( $p < 0,001$ ) ; \$ ( $p < 0,05$ ) ; \$\$\$ ( $p < 0,001$ ) ; + ( $p < 0,05$ ).

### 3.3.2 Tests cognitifs

*Le test du NOR.* La seule différence significative sur l'index de reconnaissance d'objet est établie à J3 où les valeurs obtenues dans le groupe HIIT 4-3 ( $0,36 \pm 0,42$ ) sont significativement inférieures aux MCAO ( $0,64 \pm 0,27$  ;  $p < 0,05$ ). Les résultats sont détaillés dans le **Tableau 2.4**.

*Le test du Y-Maze.* Au cours de ce test, seuls les groupes HIIT 1-1 et MCAO ont une réussite plus faible jusqu'à J8. En effet, ces deux groupes lésés montrent des différences significatives avec les SHAM à J1 et J3 (HIIT 1-1 :  $0,26 \pm 0,34$ ,  $p < 0,001$  et  $0,37 \pm 0,41$ ,  $p < 0,05$ , respectivement ; MCAO :  $0,32 \pm 0,38$ ,  $p < 0,001$  et  $0,40 \pm 0,40$ ,  $p < 0,05$ , respectivement ; SHAM :  $0,64 \pm 0,27$  et  $0,69 \pm 0,16$ , respectivement). Au sein du groupe MCAO, le taux de réussite est significativement inférieur à J1 par rapport à celui de PRE, J8 et J15 ( $0,66 \pm 0,12$ ,  $p < 0,001$  ;  $0,80 \pm 0,14$ ,  $p < 0,001$  et  $0,65 \pm 0,22$ ,  $p < 0,01$ , respectivement) et à J3 par rapport à J8 indiquant une récupération spontanée incomplète ( $p < 0,001$ ). Dans le groupe HIIT 1-1, le taux de réussite est significativement inférieur à J1 par rapport à PRE, J8 et J15 ( $0,59 \pm 0,13$ ,  $p < 0,05$  ;  $0,64 \pm 0,25$ ,  $p < 0,01$  et  $0,76 \pm 0,21$ ,  $p < 0,001$ , respectivement) témoignant également d'une récupération partielle. Les résultats sont détaillés dans le **Tableau 2.4**.

		Test du NOR					Test du Y-Maze				
		PRE	J1	J3	J8	J15	PRE	J1	J3	J8	J15
SHAM	Moyenne	0,52	0,55	0,58	0,58	0,58	0,74	0,64	0,69	0,66	0,65
	SD	0,29	0,30	0,32	0,15	0,23	0,13	0,27	0,16	0,21	0,19
MCAO	Moyenne	0,42	0,44	0,64	0,50	0,55	0,66 <sup>bbb</sup>	0,32 <sup>aaa</sup>	0,40 <sup>a,#</sup>	0,80 <sup>bbb</sup>	0,65 <sup>bb</sup>
	SD	0,21	0,37	0,27	0,30	0,25	0,12	0,38	0,40	0,14	0,22
HIIT 4-3	Moyenne	0,66	0,42	0,36*	0,53	0,44	0,59	0,47	0,57	0,71	0,70
	SD	0,21	0,41	0,42	0,32	0,28	0,16	0,42	0,42	0,26	0,16
HIIT 1-1	Moyenne	0,56	0,61	0,57	0,39	0,40	0,59 <sup>b</sup>	0,26 <sup>aaa</sup>	0,37 <sup>a,#</sup>	0,64 <sup>bb</sup>	0,76 <sup>bbb</sup>
	SD	0,26	0,37	0,34	0,27	0,32	0,13	0,34	0,41	0,25	0,21

**Tableau 2.4 :** Moyennes obtenues lors des tests cognitifs du Novel Objet Recognition test (NOR) et de Y-maze. Ces moyennes sont établies par calcul de l'index de reconnaissance pour le test du NOR et du nombre d'alternance lors du test du Y-Maze. \* indique que la capacité de reconnaissance sur le test du NOR dans le groupe HIIT 4-3 est significativement inférieure à celle du groupe MCAO. Dans le test du Y-Maze, « a » indique que les performances du groupe MCAO et HIIT 1-1 à J1 et J3 sont significativement plus faibles comparé au groupe SHAM. « b » indique que les performances dans les groupes MCAO et HIIT 1-1 à J1 sont significativement inférieures aux valeurs en PRE, J8 et J15. # indique que les performances à J3, dans le groupe MCAO, sont significativement inférieures à J8 et dans le groupe HIIT 1-1 les performances à J3 sont significativement inférieures à J15.

### 3.3.3 Caractéristiques des protocoles d'endurance

Nos deux protocoles d'entraînement HIIT ont des charges de travail identiques entre chaque semaine d'entraînement. La durée des séances du groupe HIIT 1-1 est supérieure de 21 % pour la première semaine et inférieure de 3 % pour la deuxième semaine au groupe HIIT 4-3. La vitesse de course des séries de haute intensité lors de la première semaine d'entraînement dans le groupe HIIT 1-1 est inférieure de 8 % par rapport à celle des HIIT 4-3 et est supérieure de 15 % pour la deuxième semaine (Tableau 2.5).

		Vitesse de course (m/min)	Vitesse de récupération (m/min)	Durée des séances (min)	Charge de travail (joules)
HIIT 4-3	Semaine 1	23,0 ± 4,5	12,6 ± 2,2	28	1031,6 ± 23,1
	Semaine 2	39,0 ± 7,4	21,9 ± 4,4		1819,8 ± 87,0
HIIT 1-1	Semaine 1	21,1 ± 5,1	12,9 ± 2,2	34,2 ± 0,6	1031,6 ± 23,1
	Semaine 2	44,6 ± 6,9	28,5 ± 6,1	27,1 ± 0,5	1819,8 ± 87,0

**Tableau 2.5 :** Caractéristiques des différentes séances d'entraînement HIIT 4-3 et HIIT 1-1.

### 3.3.4 Test d'effort incrémental

Les HIIT permettent d'améliorer la performance d'endurance entre J1 et J15 tant au niveau de la  $V_{SL}$  que de la  $V_{max}$ . En revanche, aucune différence n'est observée entre les entraînements HIIT 1-1 et HIIT 4-3. Il est également important de montrer qu'une récupération spontanée s'opère chez les MCAO.

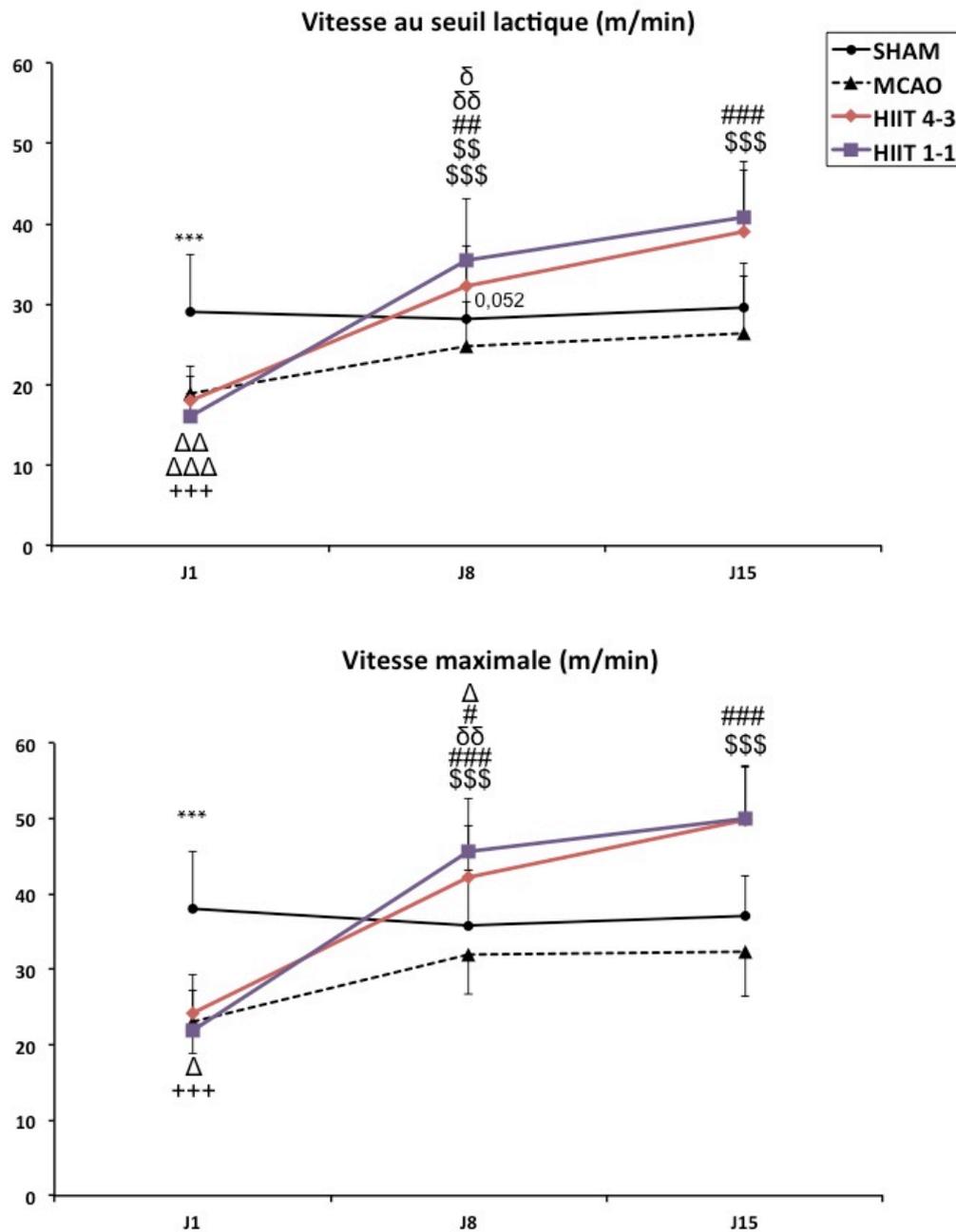
**Vitesse au seuil lactique ( $V_{SL}$ ).** L'ischémie cérébrale affecte la capacité d'endurance car les animaux des groupes MCAO ( $19 \pm 3$  m/min), HIIT 4-3 ( $18 \pm 3$  m/min) et HIIT 1-1 ( $16 \pm 3$  m/min) ont une  $V_{SL}$  significativement inférieure aux SHAM à J1 ( $29 \pm 7$  m/min ;  $p < 0,001$  pour l'ensemble des groupes). En revanche, les HIIT 1-1 ( $36 \pm 8$  m/min) obtiennent une  $V_{SL}$  significativement supérieure dès J8 aux groupes SHAM ( $28 \pm 8$  m/min ;  $p < 0,01$ ) et MCAO ( $25 \pm 6$  m/min ;  $p < 0,001$ ). Des résultats similaires sont observés pour le groupe HIIT 4-3 ( $32 \pm 5$  m/min) par rapport aux MCAO ( $p < 0,01$ ). Cependant, il y a une forte tendance à la supériorité des HIIT 4-3 par rapport aux SHAM ( $p = 0,052$ ) alors qu'elle est significative pour les HIIT 1-1 à J8 comme indiqué plus haut. Ainsi, la variation de la  $V_{SL}$  entre J1 et J8 est de  $-1 \pm 24$  % pour les SHAM,  $+35 \pm 39$  % pour les MCAO,  $+82 \pm 26$  % pour les HIIT 4-3 et l'augmentation la plus marquante concerne les HIIT 1-1 avec  $+124 \pm 55$  %. À J15, cette supériorité des animaux entraînés se confirme car les HIIT 1-1 ( $41 \pm 7$  m/min ;  $p < 0,001$  pour les deux groupes) et les HIIT 4-3 ( $39 \pm 8$  m/min ;  $p < 0,001$  pour les deux groupes) ont des  $V_{SL}$  significativement supérieures aux groupes MCAO ( $26 \pm 7$  m/min) et SHAM ( $30 \pm 5$  m/min). En revanche, aucune différence significative n'est trouvée entre ces deux derniers groupes à J8 et J15. La  $V_{SL}$  augmente entre J8 et J15 de  $+8 \pm 16$  % pour les SHAM,  $+10 \pm 33$  % pour les MCAO,  $+22 \pm 24$  % pour les HIIT 4-3 et  $+18 \pm 19$  % pour les HIIT 1-1. De plus, les deux

groupes d'animaux HIIT ne sont significativement pas différents durant l'ensemble du protocole.

Dans le groupe MCAO, la  $V_{SL}$  à J1 est significativement inférieure à celle obtenue à J8 ( $p < 0,001$ ) et J15 ( $p < 0,01$ ). En revanche, les groupes HIIT 1-1 et HIIT 4-3 ont une amélioration significative de leur  $V_{SL}$  durant tout le protocole. En effet, pour ces deux groupes entraînés, les  $V_{SL}$  obtenues à J8 et J15 ( $p < 0,001$ , pour les deux groupes et les deux jours) sont significativement supérieures à J1, tout comme les  $V_{SL}$  à J8 qui sont significativement inférieures à J15 ( $p < 0,05$  et  $p < 0,01$ , respectivement) (**Figure 2.15**).

**Vitesse maximale ( $V_{max}$ ).** De la même manière que les résultats obtenus sur la  $V_{SL}$ , à J1, les animaux du groupe SHAM ( $38 \pm 8$  m/min ;  $p < 0,001$  pour les trois groupes) ont une  $V_{max}$  significativement supérieure aux groupes MCAO ( $23 \pm 4$  m/min), HIIT 4-3 ( $24 \pm 5$  m/min) et HIIT 1-1 ( $22 \pm 5$  m/min). En revanche, il est observé une récupération spontanée dès J8 et ce jusqu'à J15 des MCAO ( $32 \pm 5$  m/min et  $32 \pm 6$  m/min, respectivement). Malgré le fait qu'il n'y ait pas de différence entre les deux groupes entraînés, HIIT 1-1 ( $46 \pm 7$  m/min et  $50 \pm 7$  m/min, respectivement) et HIIT 4-3 ( $42 \pm 7$  m/min et  $50 \pm 7$  m/min, respectivement), ces derniers obtiennent des  $V_{max}$  significativement supérieures de J8 à J15 aux SHAM (HIIT 1-1 :  $p < 0,001$ , pour les deux jours ; HIIT 4-3 :  $p < 0,05$  et  $p < 0,001$ , respectivement) et MCAO (HIIT 1-1 :  $p < 0,001$ , pour les deux jours ; HIIT 4-3 :  $p < 0,001$ , pour les deux jours). Pour les deux groupes entraînés, cette  $V_{max}$  ne cesse d'être améliorée tout au long du protocole d'entraînement. En effet, la  $V_{max}$  à J1 est significativement inférieure à celle obtenue à J8 et J15 ( $p < 0,001$  pour les deux groupes entraînés et les deux jours). De plus, la  $V_{max}$  obtenue à J15 est significativement supérieure à J8 (HIIT 1-1 :  $p < 0,05$  ; HIIT 4-3 :  $p < 0,01$ ). La variation de la  $V_{max}$  (en %) entre J1 et J8 pour les SHAM, MCAO, HIIT 4-3 et HIIT 1-1 est de  $-4 \pm 19$

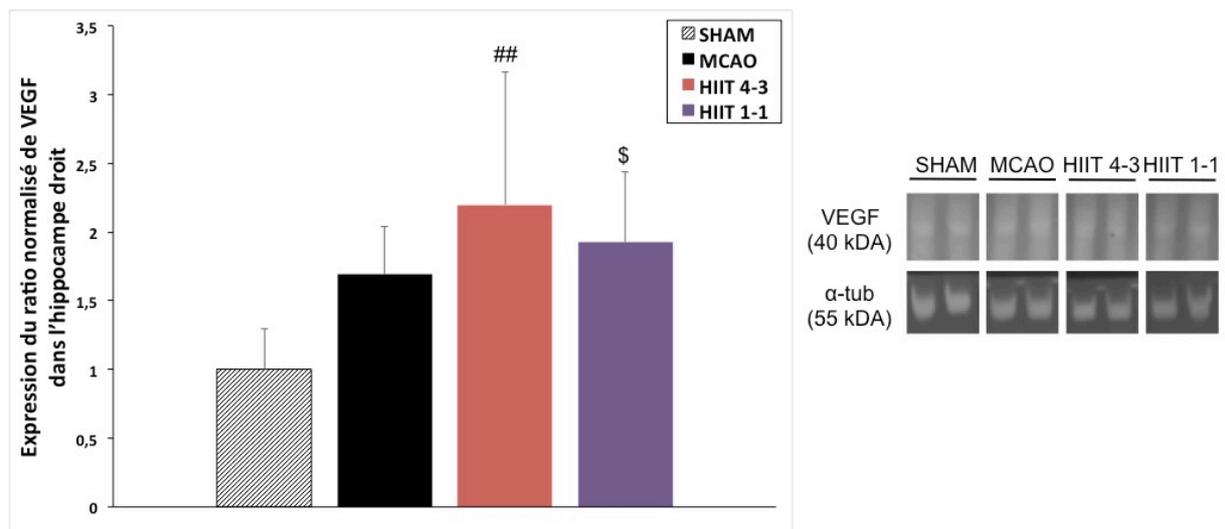
%, +42±27 %, +80±43 % et +115±45 %, respectivement et entre J8 et J15 elle est de +5±14 %, +3±20 %, +20±25 % et +12±19 %, respectivement (Figure 2.15).



**Figure 2.15 :** Vitesse au seuil lactique ( $V_{SL}$ ) (A) et vitesse maximale ( $V_{max}$ ) (B) obtenues lors des différents tests d'effort. \* indique que la  $V_{SL}$  et la  $V_{max}$  à J1 du groupe SHAM est significativement supérieure à celle des groupes MCAO, HIIT 4-3 et HIIT 1-1. \$ indique que la  $V_{SL}$  et la  $V_{max}$  à J8 et J15 du groupe HIIT 1-1 est significativement supérieure à celle des groupes SHAM et MCAO. # indique que la  $V_{SL}$  et la  $V_{max}$  du groupe HIIT 4-3 est significativement supérieure à celle du groupe MCAO avec une forte tendance à la différence avec le groupe SHAM ( $p=0,052$  pour  $V_{SL}$ ) à J8 et est significativement supérieure à ces deux groupes à J15. Δ indique dans le groupe MCAO, une  $V_{SL}$  et une  $V_{max}$  à J1 significativement inférieure à J8 et J15. + indique dans les deux groupes entraînés que la  $V_{SL}$  et la  $V_{max}$  à J1 est significativement inférieure à J8 et J15. δ indique dans les deux groupes entraînés que la  $V_{SL}$  et la  $V_{max}$  à J8 est significativement inférieure à J15. \*\*\* ( $p<0,001$ ) ; \$\$ ( $p<0,01$ ) ; \$\$\$ ( $p<0,001$ ) ; # ( $p<0,05$ ) ; ## ( $p<0,01$ ) ; ### ( $p<0,001$ ) ; Δ ( $p<0,05$ ) ; ΔΔ ( $p<0,01$ ) ; ΔΔΔ ( $p<0,001$ ) ; +++ ( $p<0,001$ ) ; δ ( $p<0,05$ ) ; δδ ( $p<0,01$ ).

### 3.3.5 Analyses des protéines cérébrales

L'expression protéique de VEGF dans l'hippocampe droit (hémisphère lésé) montre que les groupes HIIT 4-3 ( $2,20 \pm 0,96$  ;  $p < 0,01$ ) et HIIT 1-1 ( $1,93 \pm 0,51$  ;  $p < 0,05$ ) ont une expression significativement supérieure aux SHAM ( $1,00 \pm 0,30$ ). En revanche, les MCAO ( $1,69 \pm 0,35$ ) ne montrent aucune différence significative par rapport aux trois autres groupes (Figure 2.16). En revanche, cette expression ne montre aucune différence significative entre les trois groupes lésés ( $1,09 \pm 0,11$  pour les MCAO ;  $1,03 \pm 0,12$  pour les HIIT 4-3 et  $1,02 \pm 0,10$  pour les HIIT 1-1) et les SHAM ( $1,00 \pm 0,08$ ).



**Figure 2.16 :** Expression de la protéine Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dans l'hippocampe droit. # indique que l'expression de VEGF des HIIT 4-3 est significativement supérieure aux SHAM. \$ indique que l'expression de VEGF des HIIT 1-1 est significativement supérieure aux SHAM.

En revanche, aucune différence significative n'a été trouvée dans l'hippocampe droit en ce qui concerne l'expression de *Potassium-chloride transporter member 5* (KCC2), de *Na-K-Cl co-transporter* (NKCC1), de TrkB et de p75<sup>NTR</sup> (Tableau 2.6).

Cerveau					
		KCC2 / β- tubuline	NKCC1 / α- tubuline	p75 <sup>NTR</sup> / α- tubuline	TrkB / α- tubuline
SHAM	Moyenne	1	1	1	1
	SD	0,26	0,38	0,09	0,08
MCAO	Moyenne	1,06	1,48	1,31	1,09
	SD	0,16	0,78	0,21	0,11
HIIT 4-3	Moyenne	1,05	2,16	1,18	1,03
	SD	0,14	1,69	0,23	0,12
HIIT 1-1	Moyenne	1,12	1,68	1,21	1,02
	SD	0,34	1,29	0,33	0,10

**Tableau 2.6 :** Expression des protéines sans différences significatives dans l'hippocampe droit. KCC2 : *Potassium-chloride transporter member 5* ; NKCC1 : *Na-K-Cl co-transporter* ; p75<sup>NTR</sup> : *Neurotrophin receptor p75NTR* ; TrkB : *Tropomyosin-related kinase B*.

### 3.4 Discussion de l'étude N°2

Cette étude a mis en évidence l'impact bénéfique des 2 formes de HIIT dans la fenêtre de plasticité la plus importante suite à une ischémie cérébrale, c'est-à-dire au moment où la récupération fonctionnelle est la plus marquante (*Høydal et al., 2007 ; Murphy & Corbett, 2009 ; Yang et al., 2017*). Dans notre étude, les gains de force de préhension de la patte antérieure lésée sont observés de manière plus précoce avec les HIIT longs qu'avec les HIIT courts. Ces 2 modalités de HIIT optimisent considérablement la capacité d'endurance au travers de la  $V_{SL}$  et la  $V_{max}$ . De plus, les gains observés pour ces paramètres sont les plus marquants entre J1 et J8, et semblent l'être légèrement plus pour les HIIT 1-1. Ces entraînements intenses réalisés à 24h post-ischémie n'ont pas montré d'effets délétères sur la récupération fonctionnelle mais n'ont pas non plus montré d'effets bénéfiques sur les tests sensorimoteurs et cognitifs. Par ailleurs, les HIIT courts et longs entraîneraient une augmentation de l'angiogenèse au niveau ipsilatéral ce qui est favorable à une plasticité cérébrale bénéfique.

**Les 2 modalités de HIIT induisent des gains importants de la force de préhension mais les HIIT 4-3 ont un effet plus précoce.**

L'entraînement de haute intensité permet chez les animaux lésés de retrouver une force de préhension de la patte antérieure lésée égale à celle des animaux sains dès la première semaine d'entraînement. Ce résultat est en accord avec l'étude précédemment réalisée dans notre laboratoire où la force de préhension de la patte antérieure lésée est améliorée dès J7 uniquement pour l'entraînement de haute intensité (*Pin-Barre et al., 2017*). Cette nouvelle étude ajoute que les 2 grandes formes de HIIT amènent à un effet bénéfique significatif, ce qui n'est pas le cas des MOD dans l'étude précédente (*Pin-Barre et al., 2017*).

Cependant, ces effets diffèrent sensiblement. La force des deux pattes augmente chez les animaux suivant le programme HIIT 4-3 dès J8 contrairement aux HIIT 1-1 où cet effet est également observé mais plus tardivement à J15. Cela pourrait être lié en partie à l'augmentation de la force de préhension de la PAD dès J8 pour les HIIT 4-3, en plus de l'augmentation de la force de la PAG. Il peut être ajouté que cette compensation entre la patte lésée et non lésée pourrait également expliquer la légère récupération spontanée de la force des deux pattes antérieures chez les MCAO.

Concernant spécifiquement l'évolution de la force de préhension de la patte lésée, il reste difficile d'expliquer la précocité des gains obtenus suite aux HIIT 4-3 (dès J3 par rapport à J1) comparés aux HIIT 1-1 (à J15 par rapport à J1). Pour cela, il serait maintenant intéressant de suivre l'évolution du recrutement des unités motrices au cours d'un exercice aigu soit d'HIIT 4-3 soit d'HIIT 1-1 afin de voir si l'une de ces modalités sollicite davantage d'unités motrices pendant l'effort. À notre connaissance, une seule étude chez l'Homme a précédemment montré que des HIIT courts (1 min à 100%  $VO_{2max}$ ) augmentent la fréquence de décharge des unités motrices (essentiellement rapides) des muscles *vastus medialis* et *vastus lateralis* contrairement aux MOD qui n'influencent pas la fréquence de décharge (Martinez-Valdes et al., 2017). Cela confirme que les HIIT peuvent induire un effet bénéfique sur le recrutement motoneuronal ce qui n'est pas le cas des autres exercices d'endurance. Il pourrait être également suggéré avec précaution que l'augmentation du recrutement des fibres glycolytiques soit l'une des explications à l'amélioration de la force car l'intensité des 2 formes de HIIT est au-dessus du seuil lactique. En effet, il est connu que plus l'intensité est élevée, plus le recrutement des FII est important (MacInnis et al., 2017). Pour recentrer les effets des HIIT sur la force, il est nécessaire de rappeler que les HIIT n'induisent pas de gains de force ou des gains très modérés (Astorino et al., 2012 ; Martinez-Valdes et al., 2017). Nos résultats vont davantage dans le sens de Martinez-Valdes et collaborateurs.

**Les différentes modalités de HIIT n'induisent pas d'effets bénéfiques sur les capacités cognitives et sensorielles.**

Au niveau cognitif, nos résultats contredisent plusieurs études chez le rat ayant subi une MCAO où une amélioration de la mémoire spatiale et de la reconnaissance d'objet nouveau est observée après des MOD sur tapis roulant (*Shih et al., 2013 ; Shimada et al., 2013 ; Yang et al., 2017*). Shih et collaborateurs supposent que l'intensité d'exercice élevée engendre peu de bénéfices sur la capacité cognitive du fait du stress induit par cette modalité d'exercice (*Shih et al., 2013*). De même chez le patient AVC où un exercice MOD d'intensité élevée ou modéré n'entraîne aucune amélioration des fonctions cognitives (*Tang et al., 2016*). Ces auteurs suggèrent que l'intensité d'exercice n'est pas un facteur d'amélioration de ces fonctions à l'inverse de la durée d'exercice qui au-delà de 6 mois entraînerait une amélioration de la cognition. En revanche, plusieurs auteurs suggèrent que la combinaison d'entraînement aérobie avec des traitements pharmacologiques (*e.g. intravenous recombinant tissue plasminogen activator et L-deprenyl*) permet d'améliorer les fonctions cognitives comme l'attention et les fonctions exécutives (*Constans et al., 2016 ; Cumming et al., 2012 ; Hasan et al., 2016 ; Wogensen et al., 2015*), même si, à ce jour, aucune combinaison efficace n'a été trouvée pour améliorer les fonctions cognitives suite à l'ischémie cérébrale (*Wogensen et al., 2015*).

Nos deux entraînements ne semblent pas impacter la capacité sensorielle au niveau de la patte lésée. Seule une faible récupération, similaire entre les animaux lésés entraînés et non-entraînés, est observée. Une étude précédente indique que l'exercice d'endurance influence la sensorimotricité globale de l'animal mais très peu la motricité fine des extrémités des pattes antérieures, ce qui corrobore nos résultats obtenus aux tests de l'échelle inclinée et du ruban adhésif (*Hasan et al., 2016*). Cependant, une étude sur le rat après ischémie cérébrale a montré une amélioration supérieure de la motricité fine du groupe ayant eu un traitement

pharmacologique neuroprotecteur et anti-oxydant (*e.i.* S-nitrosoglutathione) et un exercice de précision (réalisé sur un *rotarod test*) par rapport au groupe n'ayant eu que l'un ou l'autre des traitements (*Sakakima et al., 2012*). Ainsi, pour favoriser la récupération sensorielle, il semble nécessaire de devoir coupler notre entraînement d'endurance avec des tâches motrices complexes sollicitant spécifiquement les aptitudes sensorimotrices fines telles que l'échelle horizontale, la roue, le *rotarod test*, la thérapie par mouvements contraints et le *reaching pellet retrieval* (*DeBow et al., 2004 ; El Amki et al., 2017*). En effet, Ploughman et collaborateurs ont montré après 5 semaines d'entraînement chez le rat qu'une combinaison d'exercices de motricité fine et d'exercice d'endurance (réalisés sur roue) augmente la motricité de la patte antérieure lésée comparé à l'exercice d'endurance seul (*Ploughman et al., 2007*).

### **Les différentes modalités de HIIT favorisent l'amélioration de l'aptitude aérobie au travers de la $V_{SL}$ et de la $V_{max}$ .**

Notre étude est la première à montrer que ces formes de HIIT engendrent une récupération importante dès J8 des paramètres de la performance d'endurance. En effet, la  $V_{max}$  et la  $V_{SL}$  des animaux entraînés sont supérieures à celles des animaux lésés non-entraînés dès la fin de la première semaine d'entraînement. De plus, cette performance d'endurance (pour  $V_{max}$  et  $V_{SL}$ ) continue d'augmenter entre la première et la deuxième semaine de rééducation. Lorsque la  $V_{SL}$  est repoussée à des vitesses plus élevées, cela suggère que les animaux rééduqués peuvent courir à des intensités plus élevées ou sur une plus longue période sans induire de fatigue musculaire (*Faude et al., 2009 ; Meyer et al., 2005*). Ces méthodes pourraient donc permettre aux animaux lésés de mieux exploiter leur capacité aérobie en augmentant leur fraction d'utilisation du  $VO_{2max}$ <sup>1</sup>. Ceci est classiquement associé à

---

<sup>1</sup> Cela fait référence au pourcentage de la  $VO_{2max}$  qui peut être maintenue sur une durée d'exercice donnée.

une amélioration de la capacité aérobie des sujets. Or, il a été montré qu'une amélioration de la capacité aérobie chez un patient AVC témoigne d'une amélioration de son autonomie dans les tâches de la vie quotidienne ce qui renforce l'intérêt clinique de l'étude (*Smith et al., 2012*).

Comme il a déjà été discuté dans le Chapitre 1, une augmentation de la  $V_{\max}$  chez l'animal est fortement corrélée à une amélioration de la  $VO_{2pic}$  malgré les limites méthodologiques que cela implique (*Høydal et al., 2007*). Notre étude suggère donc que les 2 modalités de HIIT pourraient induire des gains de  $VO_{2pic}$  importants et rapides post-ischémie cérébrale. Ainsi, non seulement la capacité aérobie maximale semble être améliorée, mais aussi la capacité à exploiter ce potentiel aérobie.

Il faut également noter que les HIIT 1-1 semblent induire une  $V_{SL}$  légèrement plus importante à J8 que celle obtenue par les HIIT 4-3 au regard de la  $V_{SL}$  qui est significativement supérieure par rapport aux MCAO et aux SHAM pour les HIIT 1-1 seulement. Cela suggère que les HIIT 1-1 pourraient être plus appropriés que les HIIT 4-3 dans la période la plus aiguë de la rééducation. Néanmoins, les 2 formes de HIIT peuvent être considérées comme des modalités efficaces. Ainsi, il pourrait être préconisé l'une de ces 2 modalités de HIIT aux patients AVC en fonction de leur préférence, c'est-à-dire choisir la forme de HIIT qui entraînerait une sensation d'effort plus faible et favoriserait plus facilement l'adhésion du patient aux programmes de rééducation. Ces 2 modalités pourraient également être enchaînées au sein d'un programme afin d'éviter la monotonie induite par la répétition d'un même exercice sur une période donnée. Néanmoins, nos résultats suggèrent qu'il serait préférable de commencer par les HIIT 1-1. Ces effets bénéfiques sur  $V_{SL}$  et  $V_{\max}$  (ou  $SV1$  et  $VO_{2pic}$ ) sont la cible d'études biomédicales récentes témoignant de leur importance dans la prise en charge du patient (*Billinger et al., 2014 ; Boyne et al., 2016, 2017*).

La spécificité de ces 2 modalités d'exercice intense n'est pas encore clairement établie, y compris chez le sujet sain. Etxebarria et collaborateurs montrent des gains de  $VO_{2pic}$  similaires entre ces 2 modalités chez des triathlètes alors que Franch et collaborateurs indiquent une supériorité des HIIT longs chez des individus actifs (*Etxebarria et al., 2014 ; Franch et al., 1998*). Notre étude est la première à les comparer dans le contexte pathologique au vu de leur effet sensiblement différent.

Par ailleurs, le test d'effort intermédiaire réalisé à J7 a permis d'une part d'être plus précis dans l'ajustement des vitesses d'entraînement par rapport à une incrémentation empirique au cours du protocole, et d'autre part, d'optimiser les gains de performance. En effet, pour développer ce dernier point, il est intéressant de noter que cette étude indique que la progression des HIIT 4-3 entre J1 et J15 est de 120 % pour  $V_{SL}$  et de 115 % pour la  $V_{max}$ , alors que dans notre précédente étude, où il n'y avait pas de test intermédiaire à J8, les animaux HIIT 4-3 ont un gain de 70 % pour  $V_{SL}$  et de 57 % pour  $V_{max}$  (*Pin-Barre et al., 2017*). La différence de gains entre les 2 études est donc assez marquante pour le relever. Il est à rappeler que la méthode d'ischémie cérébrale et la souche de rat utilisée sont identiques entre les deux études. Ces résultats suggèrent fortement que la réévaluation des vitesses de course à partir d'un test incrémental intermédiaire devrait être recommandée en clinique. Cela permettrait de repousser le plateau de performance observé chez les patients AVC (*Moore et al., 2010 ; Murphy & Corbett, 2009*).

### **Les HIIT peuvent favoriser l'angiogenèse au niveau de l'hippocampe ipsilatéral.**

Les entraînements chez nos rats lésés induisent une augmentation de l'angiogenèse au niveau hippocampique reflétée par l'augmentation de l'expression de VEGF (*Olfert et al., 2010*). Ces résultats rejoignent ceux d'une précédente étude montrant suite à 14 jours d'exercice d'endurance initié 24h après l'ischémie un flux sanguin cérébral supérieur aux

animaux non-entraînés et aux animaux sains (*Zhang et al., 2013*). Ce facteur angiogénique, supérieur chez nos animaux HIIT, se révèle être déterminant suite à une ischémie cérébrale (*Constans et al., 2016 ; Navaratna et al., 2009 ; Sun et al., 2003*). L'augmentation de la vascularisation cérébrale permet d'augmenter l'apport en O<sub>2</sub> et en nutriments aux cellules nerveuses et contribue également à la neurogenèse et la plasticité synaptique indispensable à la récupération fonctionnelle (*E, Burns, & Swerdlow, 2014 ; Licht et al., 2011 ; Morland et al., 2017 ; Navaratna et al., 2009*). En effet, il a été montré d'une part que l'augmentation de l'oxygénation cérébrale est toujours secondaire à une augmentation des débits sanguins cérébraux (*Rasmussen et al., 2009*). D'autre part, les injections répétées de VEGF stimulent l'augmentation de l'expression de DCX en parallèle avec la formation de cellules endothéliales dans le gyrus denté de l'hippocampe (*Licht et al., 2011*). De plus, à la fin de notre protocole les SHAM et MCAO ne montrent aucune différence dans l'expression de VEGF. Ce résultat est retrouvé dans une étude comparant la quantité d'ARNm de VEGF après 14 jours chez des rats ayant subi une hypoperfusion cérébrale.

En revanche, aucune modification n'est visible dans l'expression de TrkB (*Yang et al., 2013*). Ce résultat est également retrouvé dans l'hippocampe de rats suite à 14 jours d'exercice MOD après une MCAO-r (*Seo et al., 2010*). Nos résultats pourraient être expliqués d'une part par le fait que l'analyse est réalisée sur l'hippocampe lésé et d'autre part par le fait que l'ischémie est transitoire. En effet, plusieurs études suite à une MCAO permanente ou une hémorragie intracérébrale montrent une augmentation de la protéine TrkB dans le cortex moteur et dans les deux hémisphères avec une expression protéique supérieure dans l'hémisphère controlatéral après un exercice MOD réalisé sur 12 et 14 jours (*Chung et al., 2013 ; Takamatsu et al., 2016*). Notre absence de résultat dans l'hippocampe ipsilatéral peut également être expliqué par la durée du protocole d'exercice réalisé car une récente étude chez le rat MCAO-r comparant deux exercices HIIT et MOD standardisés sur 4 semaines

(dont l'intensité est basée sur la  $V_{SL}$  puis ajustée chaque semaine) montre que l'expression protéique de TrkB dans l'hippocampe lésé est supérieure chez les HIIT comparée aux groupes MOD, MCAO, SHAM et Témoin (Luo et al., 2018). Ainsi, cela suggère que l'augmentation de l'expression de TrkB dans l'hippocampe lésé nécessiterait une durée d'exercice plus importante. Les marquages sur l'hippocampe controlatéral sont toujours à l'étude au moment de rendre ce manuscrit car ils n'ont pas montré de résultats exploitables sur les différents essais réalisés. Si une solution est trouvée, ces données peuvent être présentées lors de la soutenance de thèse.

### 3.5 Conclusion de l'étude N°2

Ainsi, l'amélioration des performances aérobies obtenue par nos entraînements met en avant l'intérêt de débiter la rééducation dans la phase aiguë de l'évènement ischémique sans engendrer de phénomène délétère pouvant limiter les effets bénéfiques d'un exercice d'endurance (Murphy & Corbett, 2009). Notre étude confirme d'une part l'intérêt des hautes intensités dans l'optimisation des performances d'endurance, ce qui contrecarre les études montrant des effets similaires avec les MOD où les charges de travail ne sont pas standardisées entre les modalités d'entraînement (Holleran et al., 2015 ; Koufaki et al., 2014). De plus, l'intérêt de l'intensité d'exercice reste sous-évalué. En effet, une méta-analyse réalisée en 2018 révèle que près de 61 % des études focalisées sur l'effet d'un entraînement aérobic sur tapis roulant post-AVC chez l'Homme ne donne pas l'intensité d'entraînement avec précision (Abbasian & Rastegar, 2018). D'autre part, notre étude permet de mettre en avant l'intérêt de baser les intensités de travail sur un paramètre sous-maximal individuel, le seuil lactique, atteignable par la majorité des patients AVC pour améliorer les performances d'endurance, la force de la patte antérieure lésée ainsi que la plasticité cérébrale. Par ailleurs,

le rôle majeur de l'ajustement de l'intensité tout au long de la période de rééducation (test incrémental intermédiaire) est souligné car la performance d'endurance semble davantage optimisée dans ces conditions.

## Références

- Abbasian, S., & Rastegar MM, M. (2018). Is the Intensity or Duration of Treadmill Training Important for Stroke Patients? A Meta-Analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 27(1), 32–43.
- Askim, T., Dahl, A. E., Aamot, I. L., Hokstad, A., Helbostad, J., & Indredavik, B. (2014). High-intensity aerobic interval training for patients 3-9 months after stroke. A feasibility study. *Physiotherapy Research International: The Journal for Researchers and Clinicians in Physical Therapy*, 19(3), 129–139.
- Astorino, T. A., Allen, R. P., Roberson, D. W., & Jurancich, M. (2012). Effect of high-intensity interval training on cardiovascular function, VO<sub>2</sub>max, and muscular force. *Journal of Strength and Conditioning Research / National Strength & Conditioning Association*, 26(1), 138–145.
- Åstrand, I., Åstrand, P.-O., Christensen, E. H., & Hedman, R. (1960). Intermittent Muscular Work. *Acta Physiologica Scandinavica*, 48(3–4), 448–453.
- Barnes, J. N., Taylor, J. L., Kluck, B. N., Johnson, C. P., & Joyner, M. J. (2013). Cerebrovascular reactivity is associated with maximal aerobic capacity in healthy older adults. *Journal of Applied Physiology*, 114(10), 1383–1387.
- Béjot, Y., Mossiat, C., Giroud, M., Prigent-Tessier, A., & Marie, C. (2011). Circulating and brain BDNF levels in stroke rats. Relevance to clinical studies. *PloS One*, 6(12), e29405.
- Billat, Veronique L., Mouisel, E., Roblot, N., & Melki, J. (2005). Inter- and intrastain variation in mouse critical running speed. *Journal of Applied Physiology*, 98(4), 1258–1263.
- Billat, Véronique L., Sirvent, P., Py, G., Koralsztein, J.-P., & Mercier, J. (2003). The concept of maximal lactate steady state: a bridge between biochemistry, physiology and sport science. *Sports Medicine*, 33(6), 407–426.
- Billinger, S. (2010). Cardiovascular regulation after stroke: evidence of impairment, trainability, and implications for rehabilitation. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*, 21(1), 22–24.
- Billinger, S. A., Arena, R., Bernhardt, J., Eng, J. J., Franklin, B. A., Johnson, C. M., ... Council on Clinical Cardiology. (2014). Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 45(8), 2532–2553.
- Billinger, S. A., Coughenour, E., Mackay-Lyons, M. J., & Ivey, F. M. (2012). Reduced cardiorespiratory fitness after stroke: biological consequences and exercise-induced adaptations. *Stroke Research and Treatment*, 2012, 959120.
- Billinger, S. A., Taylor, J. M., & Quaney, B. M. (2012). Cardiopulmonary response to exercise testing in people with chronic stroke: a retrospective study. *Stroke Research and Treatment*, 2012, 987637.
- Bosch, P. R., Holzapfel, S., & Traustadottir, T. (2015). Feasibility of Measuring Ventilatory Threshold in Adults With Stroke-Induced Hemiparesis: Implications for Exercise Prescription. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(10), 1779–1784.
- Bowsher, D., Vantrappen, G., Mabey, D., Treasure, T., Woods, K., & Arend, W. (1993). Cerebrovascular disease: Sensory consequences of stroke. *The Lancet*, 341(8838), 156.

- Boyne, P., Dunning, K., Carl, D., Gerson, M., Khoury, J., & Kissela, B. (2013). High-Intensity Interval Training in Stroke Rehabilitation. *Topics in Stroke Rehabilitation, 20*(4), 317–330.
- Boyne, P., Dunning, K., Carl, D., Gerson, M., Khoury, J., Rockwell, B., ... Kissela, B. (2016). High-Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training in Ambulatory Chronic Stroke: A Feasibility Study. *Physical Therapy, 96*(12), 2017–2025.
- Boyne, P., Reisman, D., Brian, M., Barney, B., Franke, A., Carl, D., ... Dunning, K. (2017). Ventilatory threshold may be a more specific measure of aerobic capacity than peak oxygen consumption rate in persons with stroke. *Topics in Stroke Rehabilitation, 24*(2), 149–157.
- Braeuninger, S., & Kleinschnitz, C. (2009). Rodent models of focal cerebral ischemia: procedural pitfalls and translational problems. *Experimental & Translational Stroke Medicine, 1*, 8.
- Brito Vieira, W. H., Halsberghe, M. J. E., Schwantes, M. L. B., Perez, S. E. A., Baldissera, V., Prestes, J., ... Parizotto, N. A. (2014). Increased lactate threshold after five weeks of treadmill aerobic training in rats. *Brazilian Journal of Biology = Revista Brasileira De Biologia, 74*(2), 444–449.
- Broadbent, N. J., Gaskin, S., Squire, L. R., & Clark, R. E. (2010). Object recognition memory and the rodent hippocampus. *Learning & Memory, 17*(1), 5–11.
- Broadbent, N. J., Squire, L. R., & Clark, R. E. (2004). Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 101*(40), 14515–14520.
- Brogårdh, C., & Lexell, J. (2012). Effects of Cardiorespiratory Fitness and Muscle-Resistance Training After Stroke. *PM&R, 4*(11), 901–907.
- Broughton, B. R. S., Reutens, D. C., & Sobey, C. G. (2009). Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke, 40*(5), e331–339.
- Buchheit, M., & Laursen, P. B. (2013a). High-Intensity Interval Training, Solutions to the Programming Puzzle: Part I: Cardiopulmonary Emphasis. *Sports Medicine, 43*(5), 313–338.
- Buchheit, M., & Laursen, P. B. (2013b). High-Intensity Interval Training, Solutions to the Programming Puzzle: Part II: Anaerobic Energy, Neuromuscular Load and Practical Applications. *Sports Medicine, 43*(10), 927–954.
- Butler, T. L., Kassed, C. A., Sanberg, P. R., Willing, A. E., & Pennypacker, K. R. (2002). Neurodegeneration in the rat hippocampus and striatum after middle cerebral artery occlusion. *Brain Research, 929*(2), 252–260.
- Carandang, R., Seshadri, S., Beiser, A., Kelly-Hayes, M., Kase, C. S., Kannel, W. B., & Wolf, P. A. (2006). Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *JAMA, 296*(24), 2939–2946.
- Carl, D. L., Boyne, P., Rockwell, B., Gerson, M., Khoury, J., Kissela, B., & Dunning, K. (2017). Preliminary safety analysis of high-intensity interval training (HIIT) in persons with chronic stroke. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 42*(3), 311–318.
- Carmichael, S. T. (2005). Rodent models of focal stroke: size, mechanism, and purpose. *NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 2*(3), 396–409.
- Carvalho, J. F., Masuda, M. O., & Pompeu, F. A. M. S. (2005). Method for diagnosis and control of aerobic training in rats based on lactate threshold. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology, 140*(4), 409–413.

- Chen, M.-D., & Rimmer, J. H. (2011). Effects of Exercise on Quality of Life in Stroke Survivors: A Meta-Analysis. *Stroke*, 42(3), 832–837.
- Chesselet, M.-F. (2005). Animal models of neurological disorders. *NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 2(3), 395.
- Choe, M.-A., An, G. J., Lee, Y.-K., Im, J. H., Choi-Kwon, S., & Heitkemper, M. (2006). Effect of early low-intensity exercise on rat hind-limb muscles following acute ischemic stroke. *Biological Research for Nursing*, 7(3), 163–174.
- Chung, J.-Y., Kim, M.-W., Bang, M.-S., & Kim, M. (2013). Increased Expression of Neurotrophin 4 Following Focal Cerebral Ischemia in Adult Rat Brain with Treadmill Exercise. *PLoS ONE*, 8(3), e52461.
- Cohen, S. J., Munchow, A. H., Rios, L. M., Zhang, G., Ásgeirsdóttir, H. N., & Stackman, R. W. (2013). The Rodent Hippocampus Is Essential for Nonspatial Object Memory. *Current Biology*, 23(17), 1685–1690.
- Constans, A., Pin-barre, C., Temprado, J.-J., Decherchi, P., & Laurin, J. (2016). Influence of Aerobic Training and Combinations of Interventions on Cognition and Neuroplasticity after Stroke. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8.
- Crozier, J., Roig, M., Eng, J. J., MacKay-Lyons, M., Fung, J., Ploughman, M., ... Tang, A. (2018). High-Intensity Interval Training After Stroke: An Opportunity to Promote Functional Recovery, Cardiovascular Health, and Neuroplasticity. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 32(6–7), 543–556.
- Cumming, T. B., Marshall, R. S., & Lazar, R. M. (2013). Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, 8(1), 38–45.
- Cumming, T. B., Tyedin, K., Churilov, L., Morris, M. E., & Bernhardt, J. (2012). The effect of physical activity on cognitive function after stroke: a systematic review. *International Psychogeriatrics*, 24(04), 557–567.
- de Pourville, G. (2016). Coût de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 8(2), 161–168.
- DeBow, S. B., McKenna, J. E., Kolb, B., & Colbourne, F. (2004). Immediate constraint-induced movement therapy causes local hyperthermia that exacerbates cerebral cortical injury in rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 82(4), 231–237.
- Detante, O., Jaillard, A., Moisan, A., Barbieux, M., Favre, I. M., Garambois, K., ... Remy, C. (2014). Biotherapies in stroke. *Revue Neurologique*, 170(12), 779–798.
- Dirnagl, U., Iadecola, C., & Moskowitz, M. A. (1999). Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends in Neurosciences*, 22(9), 391–397.
- Dobkin, B. H. (2005). Rehabilitation after stroke. *New England Journal of Medicine*, 352(16), 1677–1684.
- Dromerick, A. W., Lang, C. E., Birkenmeier, R. L., Wagner, J. M., Miller, J. P., Videen, T. O., ... Edwards, D. F. (2009). Very Early Constraint-Induced Movement during Stroke Rehabilitation (VECTORS): A single-center RCT. *Neurology*, 73(3), 195–201.
- Durukan, A., & Tatlisumak, T. (2007). Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 87(1), 179–197.

- E, L., Burns, J. M., & Swerdlow, R. H. (2014). Effect of high-intensity exercise on aged mouse brain mitochondria, neurogenesis, and inflammation. *Neurobiology of Aging*, 35(11), 2574–2583.
- El Amki, M., Baumgartner, P., Bracko, O., Luft, A. R., & Wegener, S. (2017). Task-Specific Motor Rehabilitation Therapy After Stroke Improves Performance in a Different Motor Task: Translational Evidence. *Translational Stroke Research*, 8(4), 347–350.
- Elkind, M., & Sacco, R. (1998). Stroke Risk Factors and Stroke Prevention. *Seminars in Neurology*, 18(04), 429–440.
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495–516.
- English, C., McLennan, H., Thoirs, K., Coates, A., & Bernhardt, J. (2010). Loss of Skeletal Muscle Mass after Stroke: a Systematic Review. *International Journal of Stroke*, 5(5), 395–402.
- Ennaceur, A., & Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural Brain Research*, 31(1), 47–59.
- Enzinger, C., Dawes, H., Johansen-Berg, H., Wade, D., Bogdanovic, M., Collett, J., ... Matthews, P. M. (2009). Brain Activity Changes Associated With Treadmill Training After Stroke. *Stroke*, 40(7), 2460–2467.
- Etxebarria, N., Anson, J. M., Pyne, D. B., & Ferguson, R. A. (2014). High-intensity cycle interval training improves cycling and running performance in triathletes. *European Journal of Sport Science*, 14(6), 521–529.
- Faude, O., Kindermann, W., & Meyer, T. (2009). Lactate threshold concepts: how valid are they? *Sports Medicine*, 39(6), 469–490.
- Fisher, M., Feuerstein, G., Howells, D. W., Hurn, P. D., Kent, T. A., Savitz, S. I., & Lo, E. H. (2009). Update of the Stroke Therapy Academic Industry Roundtable Preclinical Recommendations. *Stroke*, 40(6), 2244–2250.
- Flick, C. L. (1999). 4. Stroke outcome and psychosocial consequences. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 80(5), S21–S26.
- Fluri, F., Schuhmann, M., & Kleinschnitz, C. (2015). Animal models of ischemic stroke and their application in clinical research. *Drug Design, Development and Therapy*, 3445.
- Fluttert, M., Dalm, S., & Oitzl, M. S. (2000). A refined method for sequential blood sampling by tail incision in rats. *Laboratory Animals*, 34(4), 372–378.
- Flynn, R. W. V., MacWalter, R. S. M., & Doney, A. S. F. (2008). The cost of cerebral ischaemia. *Neuropharmacology*, 55(3), 250–256.
- Flynn, S., Palma, P., & Bender, A. (2007). Feasibility of Using the Sony PlayStation 2 Gaming Platform for an Individual Poststroke: A Case Report. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 31(4), 180–189.
- Franch, J., Madsen, K., Djurhuus, M. S., & Pedersen, P. K. (1998). Improved running economy following intensified training correlates with reduced ventilatory demands. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 30(8), 1250–1256.
- Freret, T., Valable, S., Chazalviel, L., Saulnier, R., Mackenzie, E. T., Petit, E., ... Schumann-Bard, P. (2006). Delayed administration of deferoxamine reduces brain damage and promotes functional recovery after transient focal cerebral ischemia in the rat: Deferoxamine improves post-ischemic

- functional outcome. *European Journal of Neuroscience*, 23(7), 1757–1765.
- Friedman, N. P., Miyake, A., Corley, R. P., Young, S. E., DeFries, J. C., & Hewitt, J. K. (2006). Not All Executive Functions Are Related to Intelligence. *Psychological Science*, 17(2), 172–179.
- Gibala, M. J., Little, J. P., Macdonald, M. J., & Hawley, J. A. (2012). Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of Physiology*, 590(Pt 5), 1077–1084.
- Gjellesvik, T. I., Brurok, B., Hoff, J., Tørhaug, T., & Helgerud, J. (2012). Effect of high aerobic intensity interval treadmill walking in people with chronic stroke: a pilot study with one year follow-up. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 19(4), 353–360.
- Globas, C., Becker, C., Cerny, J., Lam, J. M., Lindemann, U., Forrester, L. W., ... Luft, A. R. (2012). Chronic stroke survivors benefit from high-intensity aerobic treadmill exercise: a randomized control trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 26(1), 85–95.
- Guiraud, T., Nigam, A., Gremeaux, V., Meyer, P., Juneau, M., & Bosquet, L. (2012). High-Intensity Interval Training in Cardiac Rehabilitation: *Sports Medicine*, 42(7), 587–605.
- Hafer-Macko, C. E., Ryan, A. S., Ivey, F. M., & Macko, R. F. (2008). Skeletal muscle changes after hemiparetic stroke and potential beneficial effects of exercise intervention strategies. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 45(2), 261–272.
- Hasan, S. M. M., Rancourt, S. N., Austin, M. W., & Ploughman, M. (2016). Defining Optimal Aerobic Exercise Parameters to Affect Complex Motor and Cognitive Outcomes after Stroke: A Systematic Review and Synthesis. *Neural Plasticity*, 2016, 1–12.
- Heiss, W.-D. (2010). The Concept of the Penumbra: can it be Translated to Stroke Management? *International Journal of Stroke*, 5(4), 290–295.
- Helgerud, J., Høydal, K., Wang, E., Karlsen, T., Berg, P., Bjerkaas, M., ... Hoff, J. (2007). Aerobic high-intensity intervals improve VO<sub>2</sub>max more than moderate training. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 39(4), 665–671.
- Holleran, C. L., Rodriguez, K. S., Echauz, A., Leech, K. A., & Hornby, T. G. (2015). Potential Contributions of Training Intensity on Locomotor Performance in Individuals With Chronic Stroke: *Journal of Neurologic Physical Therapy*, 39(2), 95–102.
- Høydal, M. A., Wisløff, U., Kemi, O. J., & Ellingsen, O. (2007). Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 14(6), 753–760.
- Huang, T., Larsen, K. T., Ried-Larsen, M., Møller, N. C., & Andersen, L. B. (2014). The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review: Physical activity and BDNF. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 24(1), 1–10.
- Hughes, M., Lip, G. Y. H., & on behalf of the Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. (2008). Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: A systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness

- data. *Thrombosis and Haemostasis*, 99(02), 295–304.
- Ivey, F. M., Stookey, A. D., Hafer-Macko, C. E., Ryan, A. S., & Macko, R. F. (2015). Higher Treadmill Training Intensity to Address Functional Aerobic Impairment after Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 24(11), 2539–2546.
- Jin, R., Yang, G., & Li, G. (2010). Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *Journal of Leukocyte Biology*, 87(5), 779–789.
- Jones, A. M., & Doust, J. H. (1996). A 1% treadmill grade most accurately reflects the energetic cost of outdoor running. *Journal of Sports Sciences*, 14(4), 321–327.
- Kanduc, D., Mittelman, A., Serpico, R., Sinigaglia, E., Sinha, A. A., Natale, C., ... Farber, E. (2002). Cell death: apoptosis versus necrosis (review). *International Journal of Oncology*, 21(1), 165–170.
- Katz-Leurer, M., Carmeli, E., & Shochina, M. (2003). The effect of early aerobic training on independence six months post stroke. *Clinical Rehabilitation*, 17(7), 735–741.
- Kemi, O. J., Haram, P. M., Loennechen, J. P., Osnes, J.-B., Skomedal, T., Wisløff, U., & Ellingsen, Ø. (2005). Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovascular Research*, 67(1), 161–172.
- Koufaki, P., Mercer, T., George, K., & Nolan, J. (2014). Low-volume high-intensity interval training vs continuous aerobic cycling in patients with chronic heart failure: A pragmatic randomised clinical trial of feasibility and effectiveness. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 46(4), 348–356.
- Langhorne, P., Coupar, F., & Pollock, A. (2009). Motor recovery after stroke: a systematic review. *The Lancet Neurology*, 8(8), 741–754.
- Lau, K. W. K., & Mak, M. K. Y. (2011). Speed-dependent treadmill training is effective to improve gait and balance performance in patients with sub-acute stroke. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 43(8), 709–713.
- Licht, T., Goshen, I., Avital, A., Kreisel, T., Zubedat, S., Eavri, R., ... Keshet, E. (2011). Reversible modulations of neuronal plasticity by VEGF. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(12), 5081–5086.
- Luft, A. R., Macko, R. F., Forrester, L. W., Villagra, F., Ivey, F., Sorkin, J. D., ... Hanley, D. F. (2008). Treadmill Exercise Activates Subcortical Neural Networks and Improves Walking After Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Stroke*, 39(12), 3341–3350.
- Luo, L., Li, C., Deng, Y., Wang, Y., Meng, P., & Wang, Q. (2018). High-Intensity Interval Training on Neuroplasticity, Balance between Brain-Derived Neurotrophic Factor and Precursor Brain-Derived Neurotrophic Factor in Poststroke Depression Rats. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*.
- Maaijwee, N. A. M. M., Rutten-Jacobs, L. C. A., Schaapsmeeders, P., van Dijk, E. J., & de Leeuw, F.-E. (2014). Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nature Reviews Neurology*, 10(6), 315–325.
- MacInnis, M. J., Zacharewicz, E., Martin, B. J., Haikalis, M. E., Skelly, L. E., Tarnopolsky, M. A., ... Gibala, M. J. (2017). Superior mitochondrial adaptations in human skeletal muscle after interval compared to continuous single-leg cycling matched for total work: Aerobic exercise intensity

- mediates skeletal muscle adaptations. *The Journal of Physiology*, 595(9), 2955–2968.
- Macko, R. F., Ivey, F. M., Forrester, L. W., Hanley, D., Sorkin, J. D., Katzel, L. I., ... Goldberg, A. P. (2005). Treadmill exercise rehabilitation improves ambulatory function and cardiovascular fitness in patients with chronic stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 36(10), 2206–2211.
- Majno, G., & Joris, I. (1995). Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *The American Journal of Pathology*, 146(1), 3–15.
- Marsden, D. L., Dunn, A., Callister, R., Levi, C. R., & Spratt, N. J. (2013). Characteristics of exercise training interventions to improve cardiorespiratory fitness after stroke: a systematic review with meta-analysis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 27(9), 775–788.
- Martinez-Valdes, E., Falla, D., Negro, F., Mayer, F., & Farina, D. (2017). Differential Motor Unit Changes after Endurance or High-Intensity Interval Training. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 49(6), 1126–1136.
- Marzolini, S., Oh, P., McIlroy, W., & Brooks, D. (2012). The Feasibility of Cardiopulmonary Exercise Testing for Prescribing Exercise to People After. *Stroke*, 43(4), 1075–1081.
- Mattlage, A. E., Ashenden, A. L., Lentz, A. A., Rippee, M. A., & Billinger, S. A. (2013). Submaximal and peak cardiorespiratory response after moderate-high intensity exercise training in subacute stroke. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*, 24(3), 14–20.
- Mergenthaler, P., Dirnagl, U., & Meisel, A. (2004). Pathophysiology of stroke: lessons from animal models. *Metabolic Brain Disease*, 19(3–4), 151–167.
- Meyer, T., Lucía, A., Earnest, C. P., & Kindermann, W. (2005). A conceptual framework for performance diagnosis and training prescription from submaximal gas exchange parameters--theory and application. *International Journal of Sports Medicine*, 26 Suppl 1, S38-48.
- Moore, J. L., Roth, E. J., Killian, C., & Hornby, T. G. (2010). Locomotor training improves daily stepping activity and gait efficiency in individuals poststroke who have reached a “plateau” in recovery. *Stroke*, 41(1), 129–135.
- Moreira, J. B. N., Bechara, L. R. G., Bozi, L. H. M., Jannig, P. R., Monteiro, A. W. A., Dourado, P. M., ... Brum, P. C. (2013). High- versus moderate-intensity aerobic exercise training effects on skeletal muscle of infarcted rats. *Journal of Applied Physiology*, 114(8), 1029–1041.
- Morland, C., Andersson, K. A., Haugen, Ø. P., Hadzic, A., Kleppa, L., Gille, A., ... Bergersen, L. H. (2017). Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. *Nature Communications*, 8, 15557.
- Murphy, T. H., & Corbett, D. (2009). Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(12), 861–872.
- Navaratna, D., Guo, S., Arai, K., & Lo, E. H. (2009). Mechanisms and targets for angiogenic therapy after stroke. *Cell Adhesion & Migration*, 3(2), 216–223.
- Nishino, H., Czurkó, A., Fukuda, A., Hashitani, T., Hida, H., Karadi, Z., & Lénárd, L. (1994). Pathophysiological process after transient ischemia of the middle cerebral artery in the rat. *Brain Research Bulletin*, 35(1), 51–56.
- Olfert, I. M., Howlett, R. A., Wagner, P. D., & Breen, E. C. (2010). Myocyte vascular endothelial growth factor is required for

- exercise-induced skeletal muscle angiogenesis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 299(4), R1059–R1067.
- Olver, T. D., Ferguson, B. S., & Laughlin, M. H. (2015). Molecular Mechanisms for Exercise Training-Induced Changes in Vascular Structure and Function. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vol. 135, pp. 227–257). Elsevier.
- Pang, M. Y. C., Charlesworth, S. A., Lau, R. W. K., & Chung, R. C. K. (2013). Using aerobic exercise to improve health outcomes and quality of life in stroke: evidence-based exercise prescription recommendations. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 35(1), 7–22.
- Paul, C.-M., Magda, G., & Abel, S. (2009). Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. *Behavioural Brain Research*, 203(2), 151–164.
- Pereira, F., de Moraes, R., Tibiriçá, E., & Nóbrega, A. C. L. (2013). Interval and Continuous Exercise Training Produce Similar Increases in Skeletal Muscle and Left Ventricle Microvascular Density in Rats. *BioMed Research International*, 2013, 1–7.
- Pin-Barre, C. (2017). *Étude des répercussions de l'ischémie cérébrale sur la plasticité spinale et influence de l'intensité des programmes d'entraînement sur la récupération fonctionnelle*. Université Côte d'Azur.
- Pin-Barre, C., Constans, A., Brisswalter, J., Pellegrino, C., & Laurin, J. (2017). Effects of High- Versus Moderate-Intensity Training on Neuroplasticity and Functional Recovery After Focal Ischemia. *Stroke*, 48(10), 2855–2864.
- Pin-Barre, C., Laurin, J., Felix, M.-S., Pertici, V., Kober, F., Marqueste, T., ... Decherchi, P. (2014). Acute neuromuscular adaptation at the spinal level following middle cerebral artery occlusion-reperfusion in the rat. *PloS One*, 9(2), e89953.
- Ploughman, M., Granter-Button, S., Chernenko, G., Attwood, Z., Tucker, B. A., Mearow, K. M., & Corbett, D. (2007). Exercise intensity influences the temporal profile of growth factors involved in neuronal plasticity following focal ischemia. *Brain Research*, 1150, 207–216.
- Ploughman, M., & Kelly, L. P. (2016). Four birds with one stone? Reparative, neuroplastic, cardiorespiratory, and metabolic benefits of aerobic exercise poststroke: *Current Opinion in Neurology*, 29(6), 684–692.
- Pohl, M., Mehrholz, J., Ritschel, C., & Rückriem, S. (2002). Speed-Dependent Treadmill Training in Ambulatory Hemiparetic Stroke Patients A Randomized Controlled Trial. *Stroke*, 33(2), 553–558.
- Potempa, K., Braun, L. T., Tinknell, T., & Popovich, J. (1996). Benefits of Aerobic Exercise After Stroke: *Sports Medicine*, 21(5), 337–346.
- Rasmussen, P., Brassard, P., Adser, H., Pedersen, M. V., Leick, L., Hart, E., ... Pilegaard, H. (2009). Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise: Brain-derived neurotrophic factor release during exercise. *Experimental Physiology*, 94(10), 1062–1069.
- Risedal, A., Zeng, J., & Johansson, B. B. (1999). Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 19(9), 997–1003.

- Robinson, R. G. (1997). Neuropsychiatric consequences of stroke. *Annual Review of Medicine*, 48, 217–229.
- Rønnestad, B. R., Hansen, J., Vegge, G., Tønnessen, E., & Slettaløkken, G. (2015). Short intervals induce superior training adaptations compared with long intervals in cyclists - An effort-matched approach: Short intervals vs long intervals. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 25(2), 143–151.
- Roof, R. L., Schielke, G. P., Ren, X., & Hall, E. D. (2001). A comparison of long-term functional outcome after 2 middle cerebral artery occlusion models in rats. *Stroke*, 32(11), 2648–2657.
- Saikumar, P., Dong, Z., Mikhailov, V., Denton, M., Weinberg, J. M., & Venkatachalam, M. A. (1999). Apoptosis: definition, mechanisms, and relevance to disease. *The American Journal of Medicine*, 107(5), 489–506.
- Sakakima, H., Khan, M., Dhammu, T. S., Shunmugavel, A., Yoshida, Y., Singh, I., & Singh, A. K. (2012). Stimulation of functional recovery via the mechanisms of neurorepair by S-nitrosoglutathione and motor exercise in a rat model of transient cerebral ischemia and reperfusion. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 30(5), 383–396.
- Saver, J. L. (2006). Time Is Brain—Quantified. *Stroke*, 37(1), 263–266.
- Schmidt, A., Wellmann, J., Schilling, M., Strecker, J.-K., Sommer, C., Schäbitz, W.-R., ... Minnerup, J. (2014). Meta-analysis of the efficacy of different training strategies in animal models of ischemic stroke. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 45(1), 239–247.
- Seo, H. G., Kim, D.-Y., Park, H. W., Lee, S.-U., & Park, S.-H. (2010). Early Motor Balance and Coordination Training Increased Synaptophysin in Subcortical Regions of the Ischemic Rat Brain. *Journal of Korean Medical Science*, 25(11), 1638.
- Shih, P.-C., Yang, Y.-R., & Wang, R.-Y. (2013). Effects of Exercise Intensity on Spatial Memory Performance and Hippocampal Synaptic Plasticity in Transient Brain Ischemic Rats. *PLoS ONE*, 8(10), e78163.
- Shimada, H., Hamakawa, M., Ishida, A., Tamakoshi, K., Nakashima, H., & Ishida, K. (2013). Low-speed treadmill running exercise improves memory function after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Behavioural Brain Research*, 243, 21–27.
- Simons, L. A., McCallum, J., Friedlander, Y., & Simons, J. (1998). Risk factors for ischemic stroke: Dubbo Study of the elderly. *Stroke*, 29(7), 1341–1346.
- Smart, N. A. (2013). How do cardiorespiratory fitness improvements vary with physical training modality in heart failure patients? A quantitative guide. *Experimental and Clinical Cardiology*, 18(1), e21-25.
- Smith, A. C., Saunders, D. H., & Mead, G. (2012). Cardiorespiratory fitness after stroke: a systematic review. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, 7(6), 499–510.
- Stoller, O., de Bruin, E. D., Knols, R. H., & Hunt, K. J. (2012). Effects of cardiovascular exercise early after stroke: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurology*, 12, 45.
- Sun, Y., Jin, K., Xie, L., Childs, J., Mao, X. O., Logvinova, A., & Greenberg, D. A. (2003). VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia. *Journal of Clinical Investigation*, 111(12), 1843–1851.

- Takamatsu, Y., Tamakoshi, K., Waseda, Y., & Ishida, K. (2016). Running exercise enhances motor functional recovery with inhibition of dendritic regression in the motor cortex after collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Behavioural Brain Research*, *300*, 56–64.
- Tang, A., Eng, J., Krassioukov, A., Tsang, T., & Liu-Ambrose, T. (2016). High- and low-intensity exercise do not improve cognitive function after stroke: A randomized controlled trial. *Journal of Rehabilitation Medicine*, *48*(10), 841–846.
- Tang, A., Marzolini, S., Oh, P., McIlroy, W. E., & Brooks, D. (2013). Factors associated with change in aerobic capacity following an exercise program for individuals with stroke. *Journal of Rehabilitation Medicine*, *45*(1), 32–37.
- Thibaut, A., Chatelle, C., Ziegler, E., Bruno, M.-A., Laureys, S., & Gosseries, O. (2013). Spasticity after stroke: Physiology, assessment and treatment. *Brain Injury*, *27*(10), 1093–1105.
- Thomas, C., Bishop, D., Moore-Morris, T., & Mercier, J. (2007). Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4, and NBC expressions in rat skeletal muscles: influence of chronic metabolic alkalosis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *293*(4), E916–E922.
- Thompson, B. J., & Ronaldson, P. T. (2014). Drug delivery to the ischemic brain. *Advances in Pharmacology*, *71*, 165–202.
- Tiozzo, E., Youbi, M., Dave, K., Perez-Pinzon, M., Rundek, T., Sacco, R. L., ... Wright, C. B. (2015). Aerobic, Resistance, and Cognitive Exercise Training Poststroke. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, *46*(7), 2012–2016.
- Uluç, K., Miranpuri, A., Kujoth, G. C., Aktüre, E., & Başkaya, M. K. (2011). Focal cerebral ischemia model by endovascular suture occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*, (48).
- Unterberg, A. W., Stover, J., Kress, B., & Kiening, K. L. (2004). Edema and brain trauma. *Neuroscience*, *129*(4), 1019–1027.
- Vilela, T. C., Muller, A. P., Damiani, A. P., Macan, T. P., da Silva, S., Canteiro, P. B., ... de Pinho, R. A. (2017). Strength and Aerobic Exercises Improve Spatial Memory in Aging Rats Through Stimulating Distinct Neuroplasticity Mechanisms. *Molecular Neurobiology*, *54*(10), 7928–7937.
- Wogensen, E., Malá, H., & Mogensen, J. (2015). The Effects of Exercise on Cognitive Recovery after Acquired Brain Injury in Animal Models: A Systematic Review. *Neural Plasticity*, *2015*, 830871.
- Yang, L., Zhang, J., Deng, Y., & Zhang, P. (2017). The Effects of Early Exercise on Motor, Sense, and Memory Recovery in Rats With Stroke. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *96*(3), e36–e43.
- Yang, Y., Zhang, J., Liu, H., Wang, J., Xin, J., & Deng, M. (2013). Changes in Levels of Hypoxia-Induced Mediators in Rat Hippocampus During Chronic Cerebral Hypoperfusion. *Neurochemical Research*, *38*(11), 2433–2439.
- Zelazo, P. D., & Müller, U. (2002). Executive Function in Typical and Atypical Development. In U. Goswami (Ed.), *Blackwell Handbook of Childhood Cognitive Development* (pp. 445–469).
- Zhang, P., Yu, H., Zhou, N., Zhang, J., Wu, Y., Zhang, Y., ... Hu, Y. (2013). Early exercise improves cerebral blood flow through increased angiogenesis in experimental stroke rat model. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, *10*, 43.







Conclusion

générale

et

Perspectives



## Conclusion générale

Les travaux menés au cours de ce travail doctoral ont confirmé que les différents exercices d'endurance assurent des gains de performance d'endurance propres à chacun aussi bien chez le rat sain que pathologique sur une période d'entraînement donnée. Ces 2 études permettent de répondre en partie aux disparités observées dans la littérature concernant l'entraînement fractionné de haute intensité (court et long) ainsi que sa comparaison avec l'entraînement continu d'intensité modérée sur l'évolution des paramètres de la performance d'endurance, fonctionnels et cognitifs ainsi que de la plasticité musculaire et cérébrale au cours d'une période d'entraînement.

D'un point de vue méthodologique, ce travail met en avant d'une part l'intérêt majeur de l'individualisation de l'intensité d'entraînement à partir du seuil lactique qui est atteignable par les sujets sains et pathologiques. Ceci renforce le transfert de ces données vers le clinique car cela peut être directement appliqué chez l'Homme. D'autre part, ce travail de thèse a mis à jour l'importance de l'ajustement de l'intensité d'exercice tout au long du protocole d'entraînement sur les gains de performance. Ainsi cela suggère que les tests d'effort devraient être plus fréquents en clinique, comme en entraînement, pour contrôler et optimiser les capacités d'endurance.

Nos recherches ont démontré l'efficacité majeure des HIIT dans l'amélioration des paramètres d'endurance. La comparaison de ces méthodes d'entraînement au niveau de la plasticité musculaire laisse supposer que les voies de signalisation pouvant expliquer en partie l'amélioration de la capacité aérobie sont différentes. Mais cela nécessite d'être confirmé dans le futur. De même, les premiers résultats sur la plasticité cérébrale montre que l'entraînement HIIT favorise l'expression de VEGF et une neuroplasticité bénéfique dans l'hippocampe des rats sains. Malheureusement, il est très difficile d'établir un lien direct entre ces protéines s'exprimant en parallèle ainsi que leur rôle précis dans la performance. Il paraît pertinent

maintenant de démontrer le lien direct entre ces protéines sur des protocoles basés sur le SL. Néanmoins, il semblait fondamental de déceler dans un premier temps les protéines s'exprimant en parallèle dans nos conditions d'exercices chez le rat. Rappelons que les protocoles d'entraînement divergent considérablement dans la littérature ce qui expliquerait pourquoi les études portant sur le versant moléculaire restent encore essentiellement descriptives (*Greenhaff & Hargreaves, 2011*). Notre méthode permettrait d'harmoniser les protocoles d'exercice comme cela a déjà été reproduit dans le contexte de l'AVC (*Luo et al., 2018*) afin de pouvoir confirmer ou infirmer nos résultats, et ainsi pouvoir creuser davantage le lien direct entre les protéines s'exprimant dans la même structure et leurs rôles (comme par exemple entre VEGF et TrkB ou FNDC5 dans l'hippocampe).

À la vue de nos résultats chez le rat ayant subi une ischémie cérébrale et de ceux de notre étude précédente (*Pin-Barre et al., 2017*), cela nous laisse penser que cette plasticité bénéfique a également eu lieu dans le cadre pathologique. L'exercice HIIT permettrait d'obtenir des gains de performance importants en un temps réduit en sachant qu'aujourd'hui le manque de temps est le facteur principal de la faible participation à la pratique d'activité physique. En revanche, l'effet des entraînements n'est pas optimal dans nos études car aucune des modalités n'a entraîné de modification des performances cognitives. De même, l'ensemble des paramètres fonctionnels n'est pas amélioré. Cela renforce l'idée que l'exercice HIIT doit être couplé à d'autres formes d'exercices afin d'agir sur les multiples déficits causés par l'AVC. Ce point fera l'objet d'une des perspectives.

Ainsi, chez l'Homme sédentaire et chez le sportif, l'apport de nos études suggère que les performances pourraient être améliorées en intégrant des HIIT aux programmes d'entraînement classiques pour maintenir une plasticité cérébrale bénéfique ainsi qu'une augmentation de la performance d'endurance. De même, ce type d'entraînement (court et

long) permettrait de limiter la routine dans la rééducation chez le patient AVC (facteur prépondérant à la baisse d'adhésion du patient), tout en favorisant la récupération dans un délai réduit. Cependant, il est nécessaire de déterminer la durée des effets bénéfiques induits par chacune des stratégies pour optimiser une planification d'entraînement adaptée aux patients comme cela commence à être suggéré dans la littérature (*Ploughman & Kelly, 2016*). Sur ce point, nos résultats montrent déjà que les HIIT entretiennent des gains de performance sur 8 semaines contrairement aux MOD où les gains s'estompent dès les premières semaines d'entraînement (bien que les progrès soient conservés). Cet aspect de la thèse ouvre également des perspectives de recherche.

Malheureusement, l'effet du désentraînement n'a pas été évalué dans nos études ce qui en fait une des limites méthodologiques. À notre connaissance, aucune étude ne porte sur l'impact du désentraînement après HIIT et MOD standardisés aussi bien chez des sujets sains qu'après AVC. Pourtant, il est connu que le désentraînement post-HIIT va réduire les gains précédemment obtenus plus rapidement que ceux des MOD. En effet, une étude révèle chez des patients obèses que les HIIT induisent des gains bénéfiques mais ces effets sont perdus après 2 semaines d'arrêt de l'entraînement (*Bonsu & Terblanche, 2016*). Ainsi, il semble important de caractériser cette altération de la performance pour justifier davantage la combinaison des différents exercices dans le but de limiter ou de ralentir ce déclin ce qui est aussi important pour le sportif que pour le patient mais pour des raisons évidemment différentes.

## Perspectives de recherche

### **1) Endurance et vieillissement – Résultats préliminaires obtenus au cours de ce travail doctoral.**

Nous avons obtenu des résultats préliminaires sur une étude menée durant 4 semaines chez le rat âgé de 22 mois. Au cours de cette étude, nous avons comparé l'effet d'un entraînement HIIT et MOD sur les paramètres de la performance et sur les fonctions cognitives. Néanmoins, il reste encore à établir la comparaison avec un groupe Témoin manquant à l'heure actuelle. Cette étude est donc à ce jour inachevée. Nous ne lui avons pas consacré de chapitre. Cependant, les résultats préliminaires sont encourageants et méritent d'être approfondis. L'effet de ces entraînements chez les rats âgés faisait partie intégrante du projet sur les rats jeunes. Mais les difficultés rencontrées pour avoir le nombre de rats âgés suffisant (mortalité élevée des rats conservés jusqu'à 20 mois et prix d'achat excessif) nous a forcé à nous concentrer sur les rats jeunes dans ce manuscrit.

Comme nous l'avons vu dans l'introduction générale de cette thèse, l'exercice d'endurance est préconisé chez les personnes âgées pour maintenir leur qualité de vie en limitant le déclin des capacités cognitives et en favorisant la plasticité cérébrale et musculaire ainsi que les capacités cardiorespiratoires (*Chapman et al., 2013 ; Colcombe & Kramer, 2003 ; Huang, Wang, Tung, & Lin, 2016 ; Kang et al., 2013; Ogura et al., 2011; Swain & Franklin, 2006*). Or, il existe également chez cette population un manque de consensus sur l'exercice à préconiser. En effet, comme nous l'avons détaillé dans notre revue (*Constans et al., 2016*), il est suggéré que l'intensité élevée engendre des effets bénéfiques supérieurs à l'exercice MOD sur ce type de population sans entraîner de complications pour leur santé (*Grace et al., 2018 ; Swain & Franklin, 2006*). Cela montre ainsi l'intérêt d'une comparaison dans cette population vieillissante d'un entraînement MOD et HIIT standardisé, sur les

paramètres fonctionnels et cognitifs ainsi que sur la performance d'endurance et la plasticité musculaire et cérébrale sous-jacente. Au cours de mon travail doctoral, je me suis intéressée aux effets de ces exercices sur des rats âgés établissant ainsi le lien entre l'étude 1 et 2 de cette thèse. N'oublions pas que les AVC sont observés en majorité chez les personnes vieillissantes. Il a d'ailleurs été mentionné que l'âge est une des limites concernant les études sur l'AVC chez le rongeur qui n'utilisent que très rarement les rats âgés (*Fisher et al., 2009*). En effet, l'utilisation de rats jeunes comparés aux rats âgés est justifiée par leur plus faible coût financier, par le plus faible taux de mortalité suite à l'ischémie cérébrale, mais aussi par la possibilité de comparer nos résultats avec ceux des autres études portées sur l'entraînement (*Fisher et al., 2009 ; Pin-Barre et al., 2017*).

**Protocole expérimental.** Dans cette étude préliminaire, les rats (Wistar, 22 mois, JANVIER<sup>®</sup>, France) sont répartis aléatoirement dans les 2 groupes entraînés suivant : 1) Groupe HIIT (n=8) et 2) Groupe MOD (n=10). Le nombre de femelle dans chaque groupe est identique (n=2). Les animaux incapables de courir sur le tapis roulant durant la phase d'habituation ont été exclus de l'étude (n=2). Malgré ce tri initial, un animal du groupe HIIT et deux animaux du groupe MOD ont été exclus et sacrifiés durant le protocole du fait d'une impossibilité à réaliser les entraînements hebdomadaires.

**Le test du NOR.** Comme nous l'avons réalisé dans les études de cette thèse (Cf. Chapitre 1) et en accord avec les travaux antérieurs d'Ennaceur et Delacour, ce test cognitif est effectué au premier jour du protocole avant le test d'effort incrémental (PRE) et réalisé ensuite toutes les deux semaines, c'est-à-dire 15 jours (J15) et 29 jours (J29) après le début du protocole (*Ennaceur & Delacour, 1988*).

**Le test d'effort incrémental.** Le test d'effort incrémental est réalisé sur un tapis roulant à PRE, J15 et J29. A la différence de celui réalisé dans nos deux études de thèse (Cf. Chapitre 1), celui-ci débute par 5 min d'échauffement à 4 m/min. La vitesse est par la suite augmentée de 2 m/min toutes les 3 minutes pour être davantage adaptée aux performances des rats âgés. Les prélèvements sanguins sont réalisés de la même manière que dans nos études précédentes et se réfèrent à l'étude de Billat et collaborateurs (Billat et al., 2005).

**Entraînement d'endurance.** Les deux entraînements débutent toujours par un échauffement de 5 min à -30 % de la  $V_{SL}$ . Les rats réalisent 5 séances par semaine avec deux jours de récupération de manière similaire à l'étude n°1.

**Programme HIIT.** Cet exercice est identique à celui réalisé dans le chapitre 1 (Tableau I).

Séances	Pourcentage de variation de $V_{max}-V_{SL}$	Test d'effort de référence
1 à 4	80 %	PRE
5 à 9	95 %	
10 à 13	80 %	J15
14 à 18	95 %	

**Tableau I :** Détails de l'intensité de chaque séance d'entraînement HIIT chez le rat âgé. De la séance 1 à 9 l'intensité est basée sur les vitesses obtenues lors du test d'effort en PRE. En revanche, de la séance 10 à 18, cette intensité se base sur les vitesses obtenues lors du test d'effort à J15.

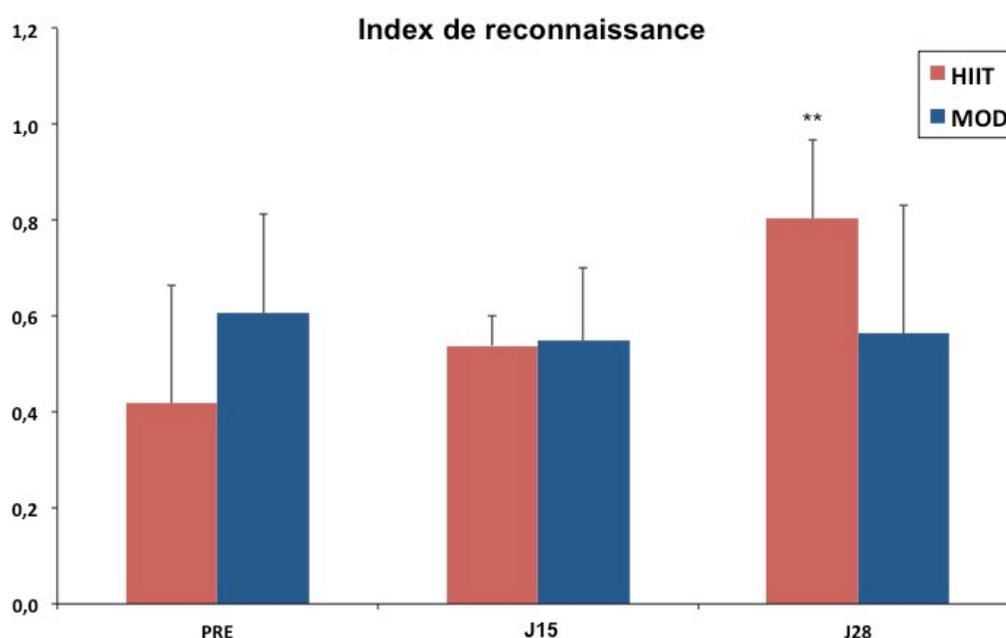
**Programme MOD.** Cet exercice est identique à celui réalisé dans le chapitre 1 (Cf. Chapitre 1).

**Analyses statistiques.** Les résultats des différents tests de comportement ainsi que des tests d'effort sont comparés par un test ANOVA à deux voies à mesures répétées (groupe x temps). Les comparaisons post-hoc sont réalisées à l'aide du post-test en multiple

comparaison Student-Newman-Keuls. Les résultats sont considérés comme significatifs lorsque  $p < 0,05$ .

**Résultats.** Nos premiers résultats laissent penser que les HIIT chez le rat âgé entraînent une augmentation de la mémorisation non spatiale. De plus, cet entraînement améliore plus précocement les paramètres de la performance de manière similaire à ce que nous l'avons vu chez les rats jeunes (*e.g.*  $V_{SL}$  et  $V_{max}$ ).

**Le NOR.** Uniquement dans le groupe HIIT, les scores obtenus à J28 sont significativement supérieurs par rapport à PRE ( $p < 0,01$ ) (**Figure II**).



**Figure II : L'index de reconnaissance.** Pour rappel, ce score est obtenu suite au test du NOR grâce à la formule : Temps d'interaction avec le nouvel objet / Temps d'interaction avec les deux objets identiques (*Shu et al., 2013*). \* indique une augmentation significative du score à J28 comparé à PRE dans le groupe HIIT. \*\* ( $p < 0,01$ ).

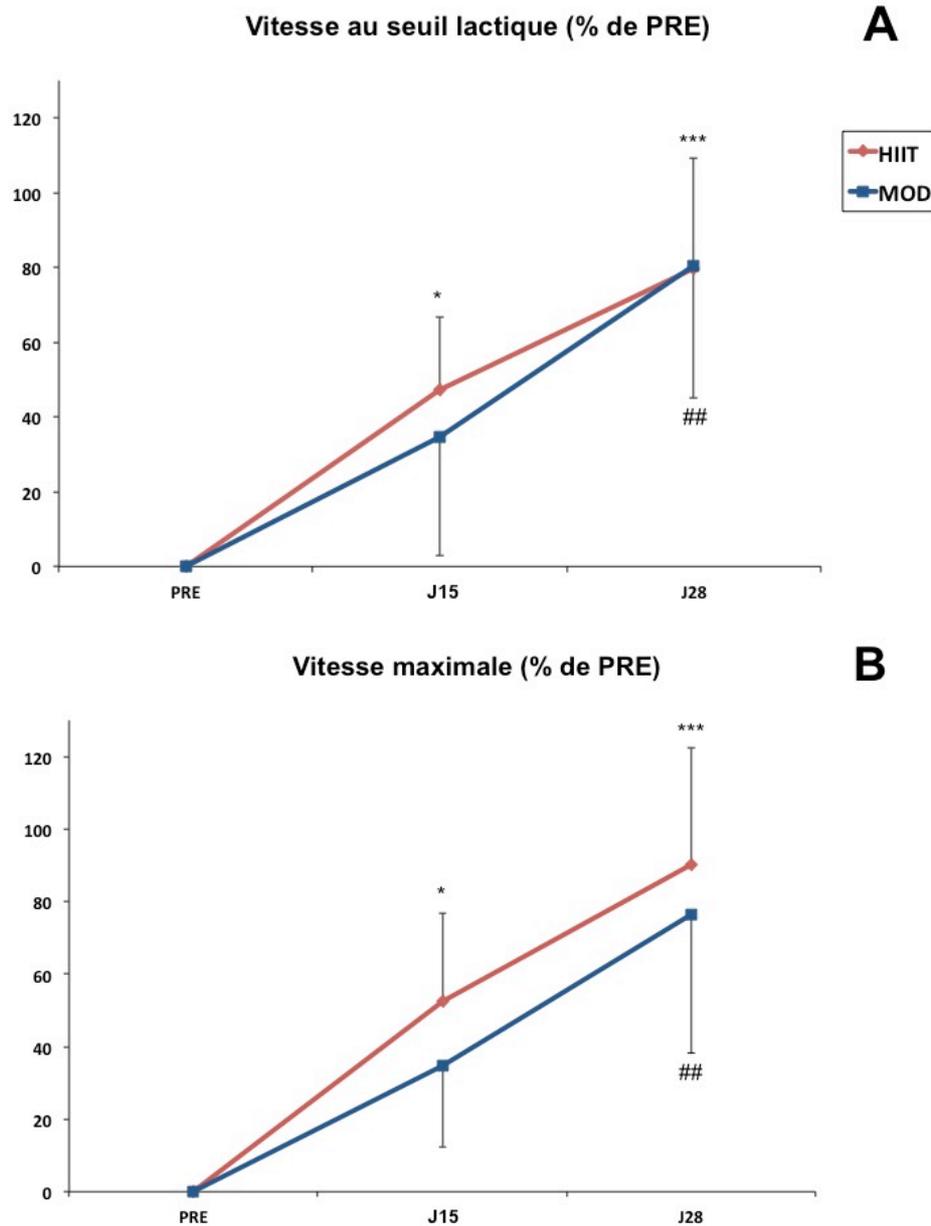
**Caractéristiques des protocoles d'endurance.** La vitesse de course des MOD est plus faible que celle des HIIT tout au long des 4 semaines d'entraînement (-33,8 % ; -34,1 % ; -39,3 % et -41,7 %, respectivement). De plus, la durée de chaque session MOD est

supérieure à l'exercice HIIT durant le protocole d'entraînement (+21,1 % ; +22,1 % ; +30,8 % et +37,4 %, respectivement) (**Tableau II**).

		Vitesse de course (m/min)	Vitesse de récupération (m/min)	Durée des séances (min)	Charge de travail (joules)
HIIT	Semaine 1	10,6 ± 2,5	5,9 ± 1,3	28	1414 ± 14
	Semaine 2	11,1 ± 2,7	5,9 ± 1,3		1406 ± 14
	Semaine 3	15,8 ± 4,1	8,7 ± 2,3		1948 ± 17
	Semaine 4	16,5 ± 4,3	8,7 ± 2,3		1799 ± 17
MOD	Semaine 1	7,0 ± 1,9	-	33,9 ± 0,1	1414 ± 14
	Semaine 2	7,0 ± 1,9		34,2 ± 0,1	1406 ± 14
	Semaine 3	9,6 ± 2,3		36,6 ± 0,6	1948 ± 17
	Semaine 4	9,6 ± 2,3		38,5 ± 0,2	1799 ± 17

**Tableau II** : Caractéristiques des différentes séances d'entraînement fractionné de haute intensité (HIIT) et continu d'intensité modérée (MOD).

**La  $V_{SL}$  et la  $V_{max}$**  La comparaison entre les groupes ne montre aucune différence significative de PRE à J29 pour la  $V_{SL}$  (9±2 m/min ; 13±3 m/min ; 16±3 m/min pour les HIIT et 9±2 m/min ; 12±3 m/min ; 15±4 m/min pour les MOD, respectivement) et la  $V_{max}$  (13±3 m/min ; 18±4 m/min ; 23±4 m/min pour les HIIT et 12±3 m/min ; 17±4 m/min ; 20±6 m/min pour les MOD, respectivement). En revanche, dans les HIIT, les vitesses de courses obtenues à J15 et J29 (pour la  $V_{SL}$  et la  $V_{max}$ ) sont significativement supérieures aux vitesses PRE ( $p<0,5$  et  $p<0,001$ , respectivement pour la  $V_{SL}$  et la  $V_{max}$ ). Pour les MOD, les vitesses atteintes sont supérieures à PRE uniquement à J29 (pour la  $V_{SL}$  et la  $V_{max}$ ) ( $p<0,05$  pour les 2 paramètres) sans modification à J15, à l'inverse des HIIT (**Figure III**).



**Figure III :** Vitesse au seuil lactique ( $V_{SL}$ ) et vitesse maximale ( $V_{max}$ ) obtenues lors des tests d'effort, exprimées en pourcentage de la valeur PRE. \* indique dans le groupe HIIT une  $V_{SL}$  et une  $V_{max}$  significativement supérieure à J15 et J29 par rapport à PRE. # indique dans le groupe MOD une  $V_{SL}$  et une  $V_{max}$  significativement supérieure à J29 par rapport à PRE. \* ( $p < 0,05$ ) ; \*\*\* ( $p < 0,001$ ) ; ## ( $p < 0,01$ ).

Ainsi, nos résultats préliminaires semblent suggérer d'une part que l'exercice d'endurance permettrait, chez le rat âgé, d'améliorer les capacités de mémorisation. D'autre part, comme nous l'avons obtenu chez les jeunes, nos modalités d'entraînement permettraient d'augmenter la capacité d'endurance en améliorant les paramètres de performance avec un effet plus précoce pour les HIIT. En revanche, il est indispensable de réaliser la comparaison

avec le groupe Témoin. Sans ce dernier groupe, nous n'avons pas pu procéder aux analyses moléculaires musculaires et cérébrales comme prévu initialement. Pourtant comme dans nos études précédentes, la compréhension de la plasticité (musculaire et cérébrale) suite à nos modalités d'entraînement reste indispensable dans la compréhension de leurs effets sachant que les controverses sont multiples sur cette population.

**2) Relation muscle-cerveau pour la neuroplasticité.** Comme évoqué en conclusion, d'autres liens sont encore à explorer d'un point de vue fondamental sur l'exercice d'endurance. Le lien entre les modifications induites par l'exercice d'endurance au niveau du muscle squelettique et l'impact que cette plasticité musculaire peut avoir sur le cerveau doit être approfondi, aussi bien chez le sujet sain que pathologique. Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre de cette thèse, le muscle squelettique est aujourd'hui vu comme un organe endocrine capable de sécréter des myokines interagissant avec d'autres organes, dont le cerveau (*Moon et al., 2016 ; Wrann et al., 2013*). Ainsi, il est indispensable d'identifier les mécanismes sous-jacents pouvant expliquer ce lien étroit entre les deux structures ce qui justifierait le rôle de l'exercice sur la neuroplasticité. Chez l'Homme, il existe une relation entre la capacité aérobie, la plasticité au niveau de l'hippocampe et la mémoire, mais les mécanismes restent inconnus (*Duzel, van Praag, & Sendtner, 2016*).

De même, l'étude réalisée dans le deuxième chapitre de cette thèse doit être complétée par des analyses musculaires car il paraît utile dans le futur d'évaluer la plasticité musculaire couplée à la neuroplasticité engendrée par les différentes modalités d'exercice, ce que nous n'avons pas eu le temps de réaliser au cours de cette thèse. À notre connaissance, très peu d'études s'intéressent à l'impact des différents exercices d'endurance sur ce paramètre chez les patients AVC. Pourtant, comme nous l'avons vu précédemment, les conséquences de

l'hémiplégie / hémiparésie entraînée par la lésion cérébrale peut amener à une altération des capacités musculaires, déjà affectées par les mécanismes délétères liés à l'âge (e.g. sarcopénie, ostéoporose, modification de la composition musculaire), contribuant à accentuer la sédentarisation du patient (*English et al., 2010 ; Potempa et al., 1996*). C'est pourquoi il est indispensable de s'intéresser à l'effet que peuvent avoir nos entraînements d'endurance sur la plasticité musculaire. Des résultats antérieurs ont montré chez le rat ayant subi une ischémie cérébrale qu'un entraînement MOD débuté dans la phase aiguë de la pathologie entraîne une hypertrophie des muscles *soleus* et *gastrocnemius* de la patte affectée avec une augmentation de la proportion des FII (*Choe et al., 2006*). Il semble donc important de s'intéresser à l'effet de l'intensité d'exercice sur ce paramètre pour mettre en avant la supériorité et/ou la complémentarité de nos modalités d'exercice.

**3) Planification de la rééducation post AVC.** Aujourd'hui, la prescription chez le sujet sain d'un entraînement polarisé comprenant des périodes de MOD entrecoupées par des périodes de HIIT induit des effets supérieurs dans la performance, le métabolisme et les modifications cardiovasculaires comparé à un exercice MOD ou HIIT seul (*Hydren & Cohen, 2015 ; Muñoz et al., 2014 ; Neal et al., 2013 ; Stöggl & Björklund, 2017 ; Stöggl & Sperlich, 2014*). Cette potentialisation des effets par la planification de période d'exercices intenses et d'exercices avec un volume de travail plus important est également envisagée chez les patients AVC (*Ploughman & Kelly, 2016*). Ceci ouvre des perspectives de recherche originales car les notions de planification d'entraînement, très classiques en préparation physique, ne sont pas encore transférées (ou très peu) chez les patients. Il a pourtant été montré dans le cadre de l'AVC qu'un plateau de récupération (analogie avec le plateau de performance) est observé généralement à partir de 6 mois de rééducation (*Laurin & PinBarre,*

2014 ; Page, Gater, & Bach-y-Rita, 2004). Après ce constat, Page et collaborateurs ont fait le lien entre les sportifs et les patients en mettant au jour une problématique commune consistant à faire évoluer les programmes d'entraînement pour entretenir les gains de performance et éviter un plateau de performance/récupération en planifiant les exercices au cours du temps.

#### **4) Endurance, exercices de motricité fine et/ou traitements pharmacologiques.**

Dans notre étude sur l'AVC, la récupération est incomplète dû fait qu'il n'y ait pas de récupération de la sensibilité tactile. Ainsi, nous suggérons qu'il faudrait combiner cet entraînement avec ces autres traitements complémentaires. L'exercice d'endurance présente l'avantage majeur d'être compatible soit avec d'autres tâches motrices spécifiques ou avec des traitements pharmacologiques. Il faut noter que dans la plupart des cas, la combinaison exercice-traitement pharmacologique ou exercice-tâches motrices spécifiques se révèle être encore plus efficace que les 2 stratégies appliquées séparément (*Fang et al., 2010 ; Jeffers et al., 2014 ; Sakakima et al., 2012*). Malgré le fait que ce nouvel axe de recherche soit largement considéré comme très prometteur, aucune combinaison de stratégie de récupération efficace n'a été identifiée.

D'une part, ces exercices pourraient être combinés à des tâches motrices spécifiques. Ces dernières peuvent être réalisées avec et sans la patte non-lésée obligeant l'animal à mobiliser davantage sa patte antérieure lésée (*e.g.* l'exercice du cylindre inspiré du *Rotarod test*, de l'échelle horizontale, de la tâche de récupération de nourriture et de la roue (*DeBow et al., 2004 ; El Amki et al., 2017 ; Ploughman et al., 2007 ; Seo et al., 2010*). Ainsi, ces tâches spécifiques permettraient d'optimiser la récupération fonctionnelle en agissant sur des paramètres différents de ceux modifiés par l'entraînement d'endurance. De plus, ces exercices

spécifiques font déjà parti des programmes de rééducation chez les patients AVC (*El Amki et al., 2017 ; Flynn, Palma, & Bender, 2007 ; Livingston-Thomas et al., 2016*).

D'autre part, l'exercice HIIT pourrait être complété par des traitements pharmacologiques ayant des effets complémentaires à l'exercice d'endurance comme par exemple un rôle dans l'inflammation, l'excitotoxicité et la récupération fonctionnelle chez le rat (*e.g. l'indométacine, le S-nitrosoglutathione et le nuclear export protein 1-40*) (*Fang et al., 2010; Khan et al., 2005; Sakakima et al., 2012*). Là encore, les répercussions physiologiques restent à démontrer pour valider ou infirmer ce type de combinaison.

## Références

- Billat, V. L., Mouisel, E., Roblot, N., & Melki, J. (2005). Inter- and intrastain variation in mouse critical running speed. *Journal of Applied Physiology*, *98*(4), 1258–1263.
- Bonsu, B., & Terblanche, E. (2016). The training and detraining effect of high-intensity interval training on post-exercise hypotension in young overweight/obese women. *European Journal of Applied Physiology*, *116*(1), 77–84.
- Chapman, S. B., Aslan, S., Spence, J. S., DeFina, L. F., Keebler, M. W., Didehbani, N., & Lu, H. (2013). Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *5*.
- Choe, M.-A., An, G. J., Lee, Y.-K., Im, J. H., Choi-Kwon, S., & Heitkemper, M. (2006). Effect of early low-intensity exercise on rat hind-limb muscles following acute ischemic stroke. *Biological Research for Nursing*, *7*(3), 163–174.
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults a meta-analytic study. *Psychological Science*, *14*(2), 125–130.
- Constans, A., Pin-barre, C., Temprado, J.-J., Decherchi, P., & Laurin, J. (2016). Influence of Aerobic Training and Combinations of Interventions on Cognition and Neuroplasticity after Stroke. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*.
- DeBow, S. B., McKenna, J. E., Kolb, B., & Colbourne, F. (2004). Immediate constraint-induced movement therapy causes local hyperthermia that exacerbates cerebral cortical injury in rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, *82*(4), 231–237.
- Duzel, E., van Praag, H., & Sendtner, M. (2016). Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain*, *139*(3), 662–673.
- El Amki, M., Baumgartner, P., Bracko, O., Luft, A. R., & Wegener, S. (2017). Task-Specific Motor Rehabilitation Therapy After Stroke Improves Performance in a Different Motor Task: Translational Evidence. *Translational Stroke Research*, *8*(4), 347–350.
- English, C., McLennan, H., Thoirs, K., Coates, A., & Bernhardt, J. (2010). Loss of Skeletal Muscle Mass after Stroke: a Systematic Review. *International Journal of Stroke*, *5*(5), 395–402.
- Ennaceur, A., & Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural Brain Research*, *31*(1), 47–59.
- Fang, P., Barbay, S., Plautz, E. J., Hoover, E., Strittmatter, S. M., & Nudo, R. J. (2010). Combination of NEP 1-40 Treatment and Motor Training Enhances Behavioral Recovery After a Focal Cortical Infarct in Rats. *Stroke*, *41*(3), 544–549.
- Fisher, M., Feuerstein, G., Howells, D. W., Hurn, P. D., Kent, T. A., Savitz, S. I., & Lo, E. H. (2009). Update of the Stroke Therapy Academic Industry Roundtable Preclinical Recommendations. *Stroke*, *40*(6), 2244–2250.
- Flynn, S., Palma, P., & Bender, A. (2007). Feasibility of Using the Sony PlayStation 2 Gaming Platform for an Individual Poststroke: A Case Report. *Journal of Neurologic Physical Therapy*, *31*(4), 180–189.
- Grace, F., Herbert, P., Elliott, A. D., Richards, J., Beaumont, A., & Sculthorpe, N. F. (2018). High intensity interval training (HIIT) improves resting blood pressure, metabolic (MET) capacity and heart rate

- reserve without compromising cardiac function in sedentary aging men. *Experimental Gerontology*, 109, 75–81.
- Greenhaff, P. L., & Hargreaves, M. (2011). ‘Systems biology’ in human exercise physiology: is it something different from integrative physiology?: Systems biology in human exercise physiology. *The Journal of Physiology*, 589(5), 1031–1036.
- Huang, C.-C., Wang, T., Tung, Y.-T., & Lin, W.-T. (2016). Effect of Exercise Training on Skeletal Muscle SIRT1 and PGC-1 $\alpha$  Expression Levels in Rats of Different Age. *International Journal of Medical Sciences*, 13(4), 260–270.
- Hydren, J. R., & Cohen, B. S. (2015). Current Scientific Evidence for a Polarized Cardiovascular Endurance Training Model. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 29(12), 3523–3530.
- Jeffers, M. S., Hoyles, A., Morshead, C., & Corbett, D. (2014). Epidermal Growth Factor and Erythropoietin Infusion Accelerate Functional Recovery in Combination With Rehabilitation. *Stroke*, 45(6), 1856–1858.
- Kang, C., Chung, E., Diffie, G., & Ji, L. L. (2013). Exercise training attenuates aging-associated mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle: Role of PGC-1 $\alpha$ . *Experimental Gerontology*, 48(11), 1343–1350.
- Khan, M., Sekhon, B., Giri, S., Jatana, M., Gilg, A. G., Ayasolla, K., ... Singh, I. (2005). S-Nitrosoglutathione Reduces Inflammation and Protects Brain against Focal Cerebral Ischemia in a Rat Model of Experimental Stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 25(2), 177–192.
- Laurin, J., & PinBarre, C. (2014). Physiological Adaptations Following Endurance Exercises after Stroke: Focus on the Plausible Role of High-Intensity Interval Training. *International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, s3(01).
- Livingston-Thomas, J., Nelson, P., Karthikeyan, S., Antonescu, S., Jeffers, M. S., Marzolini, S., & Corbett, D. (2016). Exercise and Environmental Enrichment as Enablers of Task-Specific Neuroplasticity and Stroke Recovery. *Neurotherapeutics*, 13(2), 395–402.
- Luo, L., Li, C., Deng, Y., Wang, Y., Meng, P., & Wang, Q. (2018). High-Intensity Interval Training on Neuroplasticity, Balance between Brain-Derived Neurotrophic Factor and Precursor Brain-Derived Neurotrophic Factor in Poststroke Depression Rats. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*.
- Moon, H. Y., Becke, A., Berron, D., Becker, B., Sah, N., Benoni, G., ... van Praag, H. (2016). Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell Metabolism*, 24(2), 332–340.
- Muñoz, I., Seiler, S., Bautista, J., España, J., Larumbe, E., & Esteve-Lanao, J. (2014). Does Polarized Training Improve Performance in Recreational Runners? *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 9(2), 265–272.
- Neal, C. M., Hunter, A. M., Brennan, L., O’Sullivan, A., Hamilton, D. L., DeVito, G., & Galloway, S. D. R. (2013). Six weeks of a polarized training-intensity distribution leads to greater physiological and performance adaptations than a threshold model in trained cyclists. *Journal of Applied Physiology*, 114(4), 461–471.
- Ogura, Y., Naito, H., Kakigi, R., Ichinoseki-Sekine, N., Kurosaka, M., Yoshihara, T., & Akema, T. (2011). Effects of ageing and endurance exercise training on alpha-actinin isoforms in rat plantaris muscle: Influences of ageing and exercise training on  $\alpha$ -actinin

- isoforms. *Acta Physiologica*, 202(4), 683–690.
- Page, S. J., Gater, D. R., & Bach-y-Rita, P. (2004). Reconsidering the motor recovery plateau in stroke rehabilitation. No commercial party having a direct financial interest in the results of the research supporting this article has or will confer a benefit upon the author(s) or upon any organization with which the author(s) is/are associated. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 85(8), 1377–1381.
- Pin-Barre, C., Constans, A., Brisswalter, J., Pellegrino, C., & Laurin, J. (2017). Effects of High- Versus Moderate-Intensity Training on Neuroplasticity and Functional Recovery After Focal Ischemia. *Stroke*, 48(10), 2855–2864.
- Ploughman, M., Granter-Button, S., Chernenko, G., Attwood, Z., Tucker, B. A., Mearow, K. M., & Corbett, D. (2007). Exercise intensity influences the temporal profile of growth factors involved in neuronal plasticity following focal ischemia. *Brain Research*, 1150, 207–216.
- Ploughman, M., & Kelly, L. P. (2016). Four birds with one stone? Reparative, neuroplastic, cardiorespiratory, and metabolic benefits of aerobic exercise poststroke: *Current Opinion in Neurology*, 29(6), 684–692.
- Potempa, K., Braun, L. T., Tinknell, T., & Popovich, J. (1996). Benefits of Aerobic Exercise After Stroke: *Sports Medicine*, 21(5), 337–346.
- Sakakima, H., Khan, M., Dhammu, T. S., Shunmugavel, A., Yoshida, Y., Singh, I., & Singh, A. K. (2012). Stimulation of functional recovery via the mechanisms of neurorepair by S-nitrosoglutathione and motor exercise in a rat model of transient cerebral ischemia and reperfusion. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 30(5), 383–396.
- Seo, H. G., Kim, D.-Y., Park, H. W., Lee, S.-U., & Park, S.-H. (2010). Early Motor Balance and Coordination Training Increased Synaptophysin in Subcortical Regions of the Ischemic Rat Brain. *Journal of Korean Medical Science*, 25(11), 1638.
- Shu, Y., Zhang, H., Kang, T., Zhang, J., Yang, Y., Liu, H., & Zhang, L. (2013). PI3K/Akt Signal Pathway Involved in the Cognitive Impairment Caused by Chronic Cerebral Hypoperfusion in Rats. *PLoS ONE*, 8(12), e81901.
- Stöggl, T. L., & Björklund, G. (2017). High Intensity Interval Training Leads to Greater Improvements in Acute Heart Rate Recovery and Anaerobic Power as High Volume Low Intensity Training. *Frontiers in Physiology*, 8.
- Stöggl, T., & Sperlich, B. (2014). Polarized training has greater impact on key endurance variables than threshold, high intensity, or high volume training. *Frontiers in Physiology*, 5.
- Swain, D. P., & Franklin, B. A. (2006). Comparison of Cardioprotective Benefits of Vigorous Versus Moderate Intensity Aerobic Exercise. *The American Journal of Cardiology*, 97(1), 141–147.
- Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., ... Spiegelman, B. M. (2013). Exercise Induces Hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 Pathway. *Cell Metabolism*, 18(5), 649–659.





# Annexe 1



## Effects of High- Versus Moderate-Intensity Training on Neuroplasticity and Functional Recovery After Focal Ischemia

Caroline Pin-Barre, PhD; Annabelle Constans, MS; Jeanick Brisswalter, PhD; Christophe Pellegrino, PhD; Jérôme Laurin, PhD

**Background and Purpose**—This study was designed to compare the effects of high-intensity interval training (HIT) and moderate-intensity aerobic training (MOD) on functional recovery and cerebral plasticity during the first 2 weeks after cerebral ischemia.

**Methods**—Rats were randomized as follows: control (n=15), SHAM (n=9), middle cerebral artery occlusion (n=13), middle cerebral artery occlusion at day 1 (n=7), MOD (n=13), and HIT (n=13). Incremental tests were performed at day 1 (D1) and 14 (D14) to identify the running speed associated with the lactate threshold ( $S_{LT}$ ) and the maximal speed ( $S_{max}$ ). Functional tests were performed at D1, D7, and D14. Microglia form, cytokines, p75<sup>NTR</sup> (pan-neurotrophin receptor p75), potassium–chloride cotransporter type 2, and sodium–potassium–chloride cotransporter type 1 expression were made at D15.

**Results**—HIT was more effective to improve the endurance performance than MOD and induced a fast recovery of the impaired forelimb grip force. The ionized calcium binding adaptor molecule 1 (Iba-1)–positive cells with amoeboid form and the pro- and anti-inflammatory cytokine expression were lower in HIT group, mainly in the ipsilesional hemisphere. A p75<sup>NTR</sup> overexpression is observed on the ipsilesional side together with a restored sodium–potassium–chloride cotransporter type 1/potassium–chloride cotransporter type 2 ratio on the contralesional side.

**Conclusions**—Low-volume HIT based on lactate threshold seems to be more effective after cerebral ischemia than work-matched MOD to improve aerobic fitness and grip strength and might promote cerebral plasticity.

**Visual Overview**—An online [visual overview](#) is available for this article. (*Stroke*, 2017;48:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017962.)

**Key Words:** grip force ■ interval training ■ KCC2 ■ lactate threshold ■ microglia ■ p75<sup>NTR</sup>

Ischemic stroke remains the leading cause of long-term physical disorders. Poststroke hemiparesis frequently leads to physical deconditioning that strongly reduces the quality of life and represents an important burden on the family and society. Growing evidence from animal and human experiments indicated that aerobic training induced beneficial effects at the cardiovascular, muscular, cerebral, and functional levels after cerebral ischemia.<sup>1,2</sup> Moderate-intensity aerobic training (MOD; for recommendations see Marsden et al<sup>1</sup>) is advised after stroke to improve the locomotor abilities, the peak oxygen uptake ( $VO_{2peak}$ ), and the maximal running speed ( $S_{max}$ ), which are strong indicators of quality of life. Early treadmill training in rodents could also promote functional recovery and cerebral plasticity by upregulating the neurotrophin levels, enhancing synaptogenesis, and limiting microglia-mediated proinflammatory cytokine release in the perilesional zones.<sup>3,4</sup>

However, beneficial effects of MOD on functional recovery, aerobic fitness, and quality of life remain frequently insufficient

and controversial.<sup>1,5</sup> It is, thus, crucial to reconsider the current guidelines for exercise by defining a safe/effective dosage of training.<sup>5</sup> In this regard, authors recently showed that higher training intensities appeared promising for stroke patients.<sup>6</sup> Indeed, high-intensity interval training (HIT), known to be feasible and safe in moderate stroke patients,<sup>7</sup> could improve  $VO_{2peak}$ , running economy, and functional recovery, but it remains controversial.<sup>6,7</sup> No clear evidence indicated whether the HIT effectiveness is more efficient on aerobic fitness and neuroplasticity than MOD.<sup>6,8</sup> Given that HIT is a time-efficient strategy, we postulated that it might accentuate functional recovery in the acute phase of cerebral ischemia compared with MOD.

In light of these considerations, the present study was designed to compare the effects of work-matched HIT and MOD programs on functional outcomes and cerebral plasticity during the first 2 weeks after cerebral ischemia in rats. One of the key points of the endurance protocols relies on determining for each animal the training intensity from an underestimated

Received March 14, 2017; final revision received July 28, 2017; accepted August 1, 2017.

From the Université Nice Sophia Antipolis, Université de Toulon, LAMHES, Nice, France (C.P.-B., J.B.); and Aix Marseille Université, CNRS, ISM, Marseille, France (A.C., J.L.); and Aix Marseille Université, INSERM, INMED, Marseille, France (C.P.).

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.117.017962/-/DC1>.

Correspondence to Jérôme Laurin, PhD, Aix Marseille University, UMR CNRS 7287, Institut des Sciences du Mouvement, 163, Avenue de Luminy–CP 910, 13288 Marseille Cedex 09, France. E-mail [jerome.laurin@univ-amu.fr](mailto:jerome.laurin@univ-amu.fr)

© 2017 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017962

submaximal physiological parameter, that is, the running speed associated with the lactate threshold ( $S_{LT}$ ), which is relevant to distinguish high from moderate running speeds<sup>9,10</sup> and is highly sensitive to assess aerobic fitness.<sup>10,11</sup> In addition, the training effects on brain inflammation through microglia activation form was measured, as well as the related expression of pro- (IL [interleukin]-1 $\beta$  and IL-12p40) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines, to determine the microglia function, which could be related to neurotrophin actions and synaptic plasticity.<sup>9</sup> Therefore, the p75<sup>NTR</sup> expression (pan-neurotrophin receptor p75), known to strongly influence the neurotrophin functions after cerebral ischemia,<sup>12</sup> was also assessed. The training-induced synaptic plasticity was observed through the expression of the potassium–chloride cotransporter (KCC2, a neuronal chloride extruder) and sodium–potassium–chloride cotransporter type 1 (NKCC1, an ubiquitously chloride importer) that are disturbed after cerebral ischemia and leads to alteration in the excitation/inhibition balance in brain.<sup>13</sup>

## Material and Methods

### Animals

Overall, 108 adult male Sprague–Dawley rats (250–270 g; JANVIER, France) were used, but 70 of them were included (see the [online-only Data Supplement](#)). Anesthesia and surgical procedures were performed according to the French law on animal care guidelines. Animal Care Committees of *Aix-Marseille Université* approved our protocol.

Each animal was randomly assigned to a group, making the impact of individuals less prominent: (1) control (n=15), no surgery was performed that enabled to verify the reliability of measurements on 14 days; (2) SHAM (n=9), animals underwent surgery without cerebral ischemia to ensure that it did not affect measurements; (3) middle cerebral artery occlusion (MCAO) (n=13), animals underwent middle cerebral artery occlusion–reperfusion (MCAO-r) that enable to assess the spontaneous functional recovery and to verify the variance of rat activity level (no training); (4) MCAO-D1 (n=7) in which animals were euthanized 1 day (D1) after MCAO-r to confirm that animals started training with a similar lesion severity; (5) HIT (n=13); and (6) MOD (n=13) in which animals underwent MCAO-r and performed HIT and MOD programs, respectively (see the [online-only Data Supplement](#)).

### MCAO-r and Behavioral Tests

Rats were subjected to right MCAO-r for 2 hours (see the [online-only Data Supplement](#)). The elevated body swing test, the ladder-climbing test, and the forelimb grip force were performed before (PRE) and after the surgery at day 1, 7, and 14 (D1, D7, and D14, respectively) after MCAO-r (Figure I in the [online-only Data Supplement](#)).

### Incremental Test

Incremental tests were performed on 1° inclined treadmill at D1 and D14. These tests started with 5 minutes of warm-up at 9 m/min to reduce stress. Then, running speed was increased by 3 m/min every 3 min until animals could not maintain the imposed speed.  $S_{max}$  was associated with the last reached stage. Each stage was separated by 20-s interval to perform blood sampling (0.2  $\mu$ L) after partially cutting the distal area of the tail vein to determine  $S_{LT}$  (see the [online-only Data Supplement](#)).

### Work-Matched HIT and MOD Programs on Treadmill

HIT and MOD programs included 10 sessions from D2 to D12 and 2 recovery days (D7 and D13) to reduce fatigue accumulation that may affect the incremental test performance (see the [online-only Data Supplement](#)).

### Immunohistochemistry Analysis

Each animal was randomly assigned to either immunostaining analysis or Western blot at D15. Cresyl violet was used to measure the infarct volume and the percentage of tissue loss (% tissue loss). To investigate the changes of p75<sup>NTR</sup> and microglia form, immunostaining with antibodies against the p75<sup>NTR</sup> and ionized calcium binding adaptor molecule 1 (Iba-1) were made at D15 (see the [online-only Data Supplement](#)).

### Western Blot Analysis

To detect IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-12p40, p75<sup>NTR</sup>, KCC2, and NKCC1 expression, the total protein extracted from each frozen hemisphere was used for Western blot (see the [online-only Data Supplement](#)).

### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SigmaStat software program (San Jose, CA). All data are presented as mean $\pm$ SD (see the [online-only Data Supplement](#)).

## Results

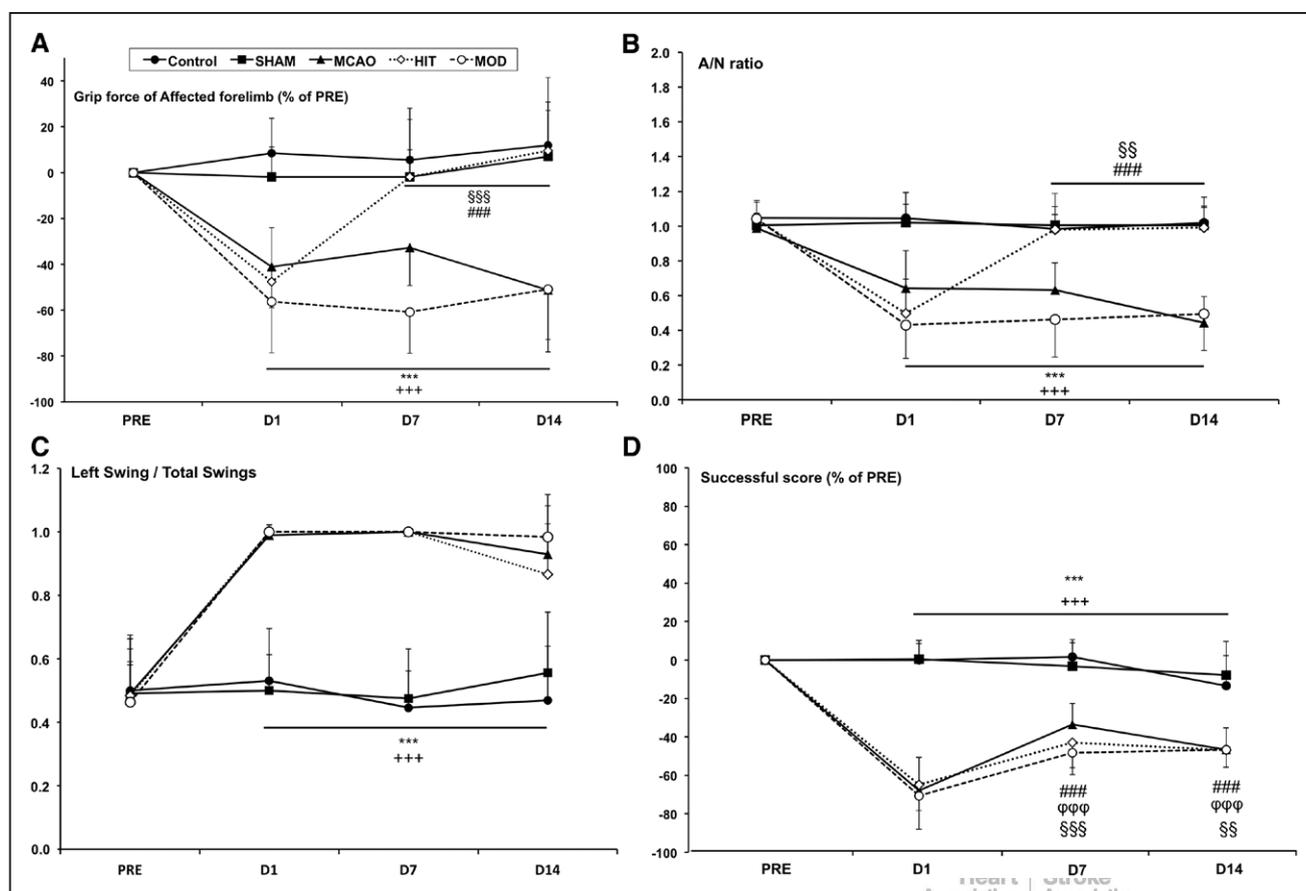
For the overall parameters, no difference was observed between control and SHAM groups from PRE to D14. Likewise, no significant difference was observed at D1 for functional outcomes, infarct volume, and endurance performance between MCAO, MCAO-D1, HIT, and MOD groups, indicating a similar lesion severity prior to training for each animal.

### Endurance Programs

Running speed during MOD was lower than HIT during the first and second training weeks (–28.9% and –31.2%, respectively). Session duration of MOD group was higher than HIT group during the first and second weeks (+49.2%; +59.8%, respectively; Table I in the [online-only Data Supplement](#)).

### Functional Tests

HIT induced a complete grip strength recovery without affecting other functional parameters. Indeed, grip force exerted by the affected forelimb decreased significantly between PRE and D1 for all injured groups ( $P<0.001$ ) and was significantly lower in MCAO, HIT, and MOD groups than in control and SHAM groups ( $P<0.001$ ). Grip force remained significantly decreased ( $P<0.01$ ) at D7 and D14 for both MCAO and MOD groups, while it recovered in HIT group at D7 and D14 ( $P<0.001$ ). Moreover, no difference was observed between control, SHAM, and HIT groups from D7 to D14 contrary to MCAO ( $P<0.05$ ) and MOD ( $P<0.001$ ) groups (Figure 1A). No difference was observed for both forelimbs force and for the nonaffected forelimb force between groups from PRE to D14 (data not shown). The A/N ratio significantly decreased at D1 compared with PRE for MCAO, HIT, and MOD groups ( $P<0.001$ ) and was lower within all injured groups than control and SHAM groups ( $P<0.001$ ). A/N ratio completely recovered only for HIT group from D7 to D14 compared with PRE ( $P<0.001$ ). Likewise, A/N ratio of HIT group was significantly higher than MCAO and MOD groups from D7 to D14 ( $P<0.01$ ) and remained similar to control and SHAM groups, contrary to MCAO and MOD groups ( $P<0.01$ ; Figure 1B).



**Figure 1.** Forelimb grip force. **A**, Affected forelimb. **B**, A/N ratio. \*Significant decrease from D1 to D14 in injured groups compared with PRE (except for high-intensity interval training [HIT] at D7 and D14). \*Significant increase from D7 to D14 for HIT group compared with PRE. \*Significant lower force in injured groups compared with noninjured groups from D1 to D14 (except for HIT at D7 and D14). §Significant higher force for HIT group compared with moderate-intensity aerobic training (MOD) and middle cerebral artery occlusion (MCAO) groups at D7 and D14. **C**, The elevated body swing test. \*Left swings/total swing increase at D1, D7, and D14 compared with PRE for injured groups. \*Higher left swings/total swing for MCAO, HIT, and MOD groups compared with control and SHAM groups from D1 to D14. **D**, Successful score (% of PRE). \*Significant decrease at D1, D7, and D14 compared with PRE for injured groups. The successful score increased from D1 to D14 for MCAO (§), HIT (§), and MOD (φ). \*Lower successful score for injured groups compared with control and SHAM groups.

The left swings/total swings ratio (elevated body swing test) significantly increased for MCAO, HIT, and MOD groups at D1, D7, and D14 compared with PRE ( $P < 0.001$ ; Figure 1C).

The successful score (ladder-climbing test) significantly decreased for MCAO, HIT, and MOD groups at D1, D7, and D14 compared with PRE ( $P < 0.001$ ), without difference between groups. Nevertheless, this score was significantly higher for MCAO, HIT, and MOD groups at D1 compared with D7 ( $P < 0.001$ ) and with D14 ( $P < 0.001$ ;  $P < 0.01$ ; and  $P < 0.001$ , respectively; Figure 1D).

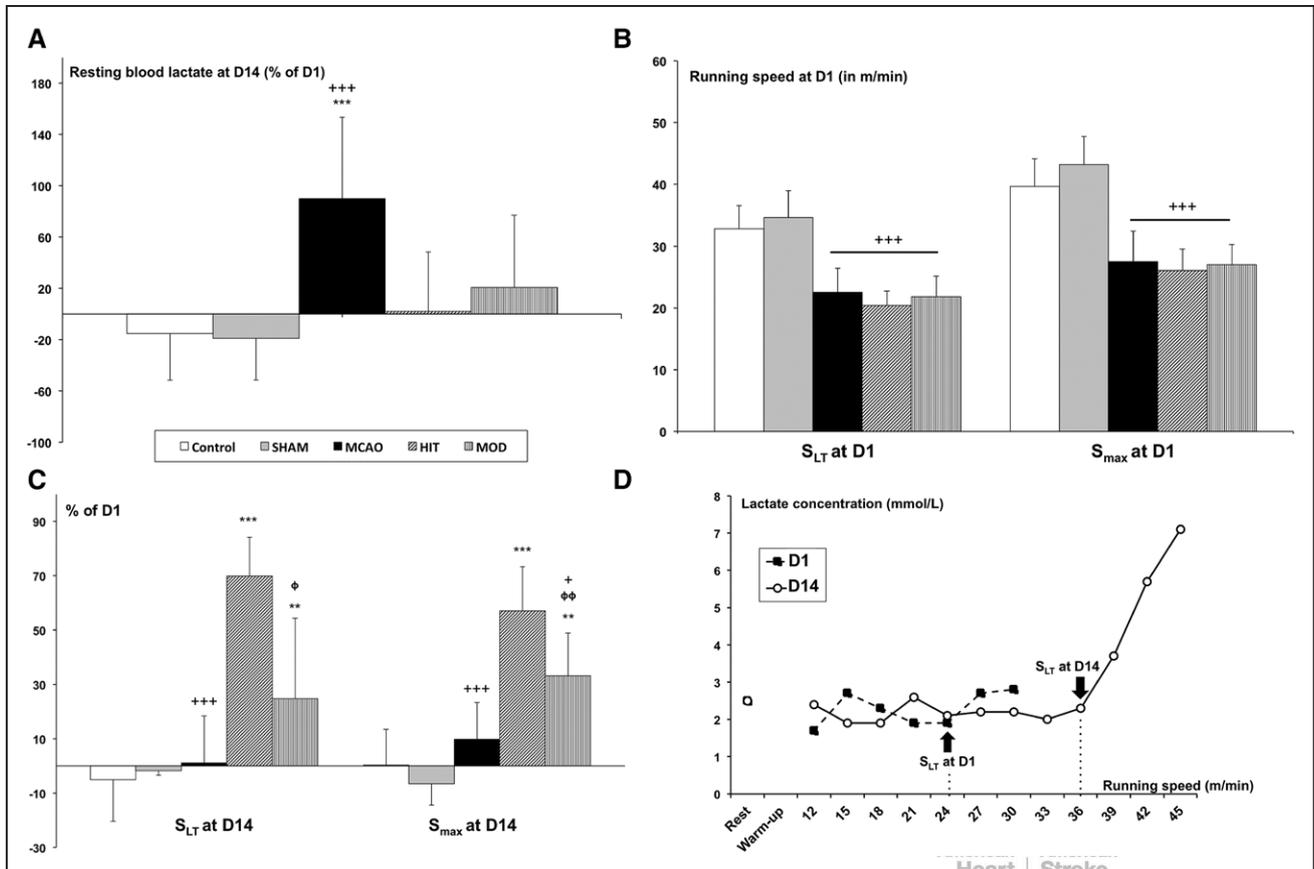
### Incremental Test

HIT appeared to be more effective to recover aerobic fitness than MOD as indicated by changes in  $S_{\max}$  and  $S_{LT}$ . The resting blood lactate concentration of MCAO group at D14 ( $4.4 \pm 1.4$  mmol/L) was higher ( $P < 0.001$ ) compared with control ( $2.2 \pm 0.6$  mmol/L), SHAM ( $2.0 \pm 0.6$  mmol/L), MOD ( $3.1 \pm 1.3$  mmol/L), and HIT ( $2.7 \pm 1.1$  mmol/L) groups (Figure 2A).

$S_{LT}$  of MCAO, HIT, and MOD groups at D1 were significantly lower than the one in control ( $P < 0.001$ ) and SHAM ( $P < 0.001$ ) groups (Figure 2B).  $S_{LT}$  significantly increased from D1 to D14 for HIT ( $20.4 \pm 2.4$  m/min for D1 and  $34.5 \pm 3.8$

m/min for D14;  $P < 0.001$ ; Figure 2C) and MOD ( $21.8 \pm 3.3$  m/min for D1 and  $26.7 \pm 5.3$  m/min for D14;  $P < 0.01$ ) groups contrary to MCAO ( $22.5 \pm 3.9$  m/min for D1 and  $22.5 \pm 4.5$  m/min for D14), control ( $32.8 \pm 3.9$  m/min for D1 and  $30.8 \pm 4.1$  m/min for D14), and SHAM ( $34.7 \pm 4.3$  m/min for D1 and  $33.7 \pm 3.6$  m/min for D14) groups (Figure 2D). However, the  $S_{LT}$  of HIT group at D14 was higher than that of MOD and MCAO groups ( $P < 0.001$ ). The  $S_{LT}$  of MOD group was higher than the  $S_{LT}$  of MCAO group at D14 ( $P < 0.01$ ) but remained significantly lower than control and SHAM groups ( $P < 0.01$ ), contrary to HIT.

$S_{\max}$  at D1 was significantly lower in MCAO, HIT, and MOD groups than control and SHAM groups ( $P < 0.001$ ; Figure 2B). However,  $S_{\max}$  significantly increased from D1 to D14 for HIT ( $26.1 \pm 3.5$  m/min for D1 and  $40.8 \pm 5.9$  m/min for D14;  $P < 0.001$ ) and MOD ( $27.0 \pm 3.3$  m/min for D1 and  $35.7 \pm 4.5$  m/min for D14;  $P < 0.001$ ) groups contrary to MCAO ( $27.5 \pm 4.9$  m/min for D1 and  $30.0 \pm 5.4$  m/min for D14), control ( $40.0 \pm 4.5$  m/min for D1 and  $39.8 \pm 4.3$  m/min for D14), and SHAM ( $43.2 \pm 4.5$  m/min for D1 and  $41.3 \pm 2.9$  m/min for D14) groups (Figure 2D). Moreover, the  $S_{\max}$  at D14 of HIT group was significantly higher than that of MOD ( $P < 0.05$ )



**Figure 2.** **A**, Resting blood lactate. \*Resting lactatemia (mmol/L) increase between D1 and D14 for middle cerebral artery occlusion (MCAO) group ( $P < 0.001$ ). \*Higher resting lactatemia for MCAO group compared with control, SHAM, high-intensity interval training (HIT), and moderate-intensity aerobic training (MOD) groups at D14 ( $P < 0.001$ ). **B**,  $S_{LT}$  and  $S_{max}$  (m/min) at D1 after cerebral ischemia. \*Lower  $S_{LT}$  and  $S_{max}$  for MCAO, HIT, and MOD groups compared with control and SHAM ( $P < 0.001$ ). **C**,  $S_{LT}$  and  $S_{max}$  (m/min) after training. \* $S_{LT}$  and  $S_{max}$  increase from D1 to D14 for HIT and MOD groups ( $P < 0.001$  and  $P < 0.01$ , respectively). \*Higher  $S_{LT}$  and  $S_{max}$  at D14 for HIT, control, and SHAM groups compared with MCAO and MOD groups ( $P < 0.001$  for  $S_{LT}$ ;  $P < 0.05$  for  $S_{max}$  compared with MOD group). \*Higher  $S_{LT}$  and  $S_{max}$  at D14 for MOD group compared with MCAO group ( $P < 0.05$  for  $S_{LT}$  and  $P < 0.05$  for  $S_{max}$ ). **D**, Example of lactatemia kinetic (raw data) during incremental test before and after HIT. At the D14 incremental test,  $S_{LT}$  was observed at a higher running speed (36 m/min) compared with D1 (24 m/min). Arrows indicate the lactate threshold.  $S_{LT}$  indicates speed associated with the lactate threshold; and  $S_{max}$ , maximal speed.

and MCAO ( $P < 0.001$ ) groups. The  $S_{max}$  of MOD group was higher than the  $S_{max}$  of MCAO group at D14 ( $P < 0.01$ ) but remained significantly lower than control and SHAM groups ( $P < 0.05$ ).

### Immunohistochemistry

HIT promoted ramified microglia, p75 increase, restoration of NKCC1/KCC2 ratio, and downregulated pro- and anti-inflammatory cytokine expression, without affecting infarct volume and the percentage of tissue loss. Indeed, the number of amoeboid Iba-1<sup>+</sup> cells for HIT group ( $20.6 \pm 5.2\%$ ) was significantly lower than that for MOD ( $74.9 \pm 29\%$ ;  $P < 0.01$ ) and MCAO ( $77.1 \pm 31.5\%$ ;  $P < 0.001$ ) groups within the perilesional site, as well as in the contralesional hemisphere (HIT,  $11.3 \pm 3.1\%$ ; MOD,  $54.3 \pm 22.2\%$ ;  $P < 0.01$ ; and MCAO,  $46.9 \pm 29.9\%$ ;  $P < 0.01$ ; Figure 3).

For qualitative staining, the cells of damaged hemispheres expressed p75<sup>NTR</sup> proteins in all lesioned groups contrary to SHAM group (Figure 4C).

No difference was observed between lesioned groups for infarct size and percentage of tissue loss (MCAO,  $-3.3 \pm 7.6\%$ ;

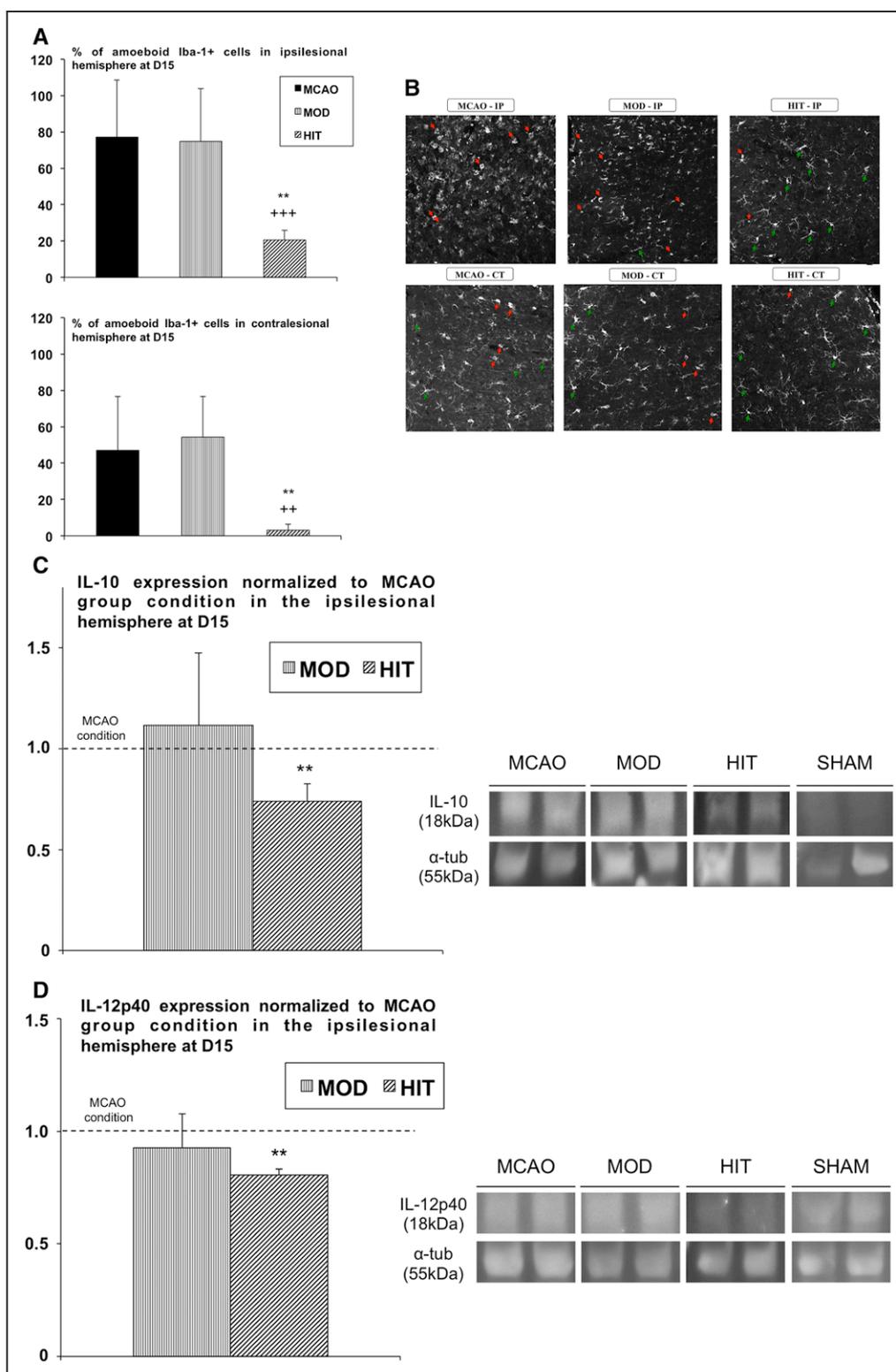
HIT,  $-5.4 \pm 6.1\%$ ; MOD,  $-2.7 \pm 7.8\%$  of the contralesional hemisphere).

### Western Blotting

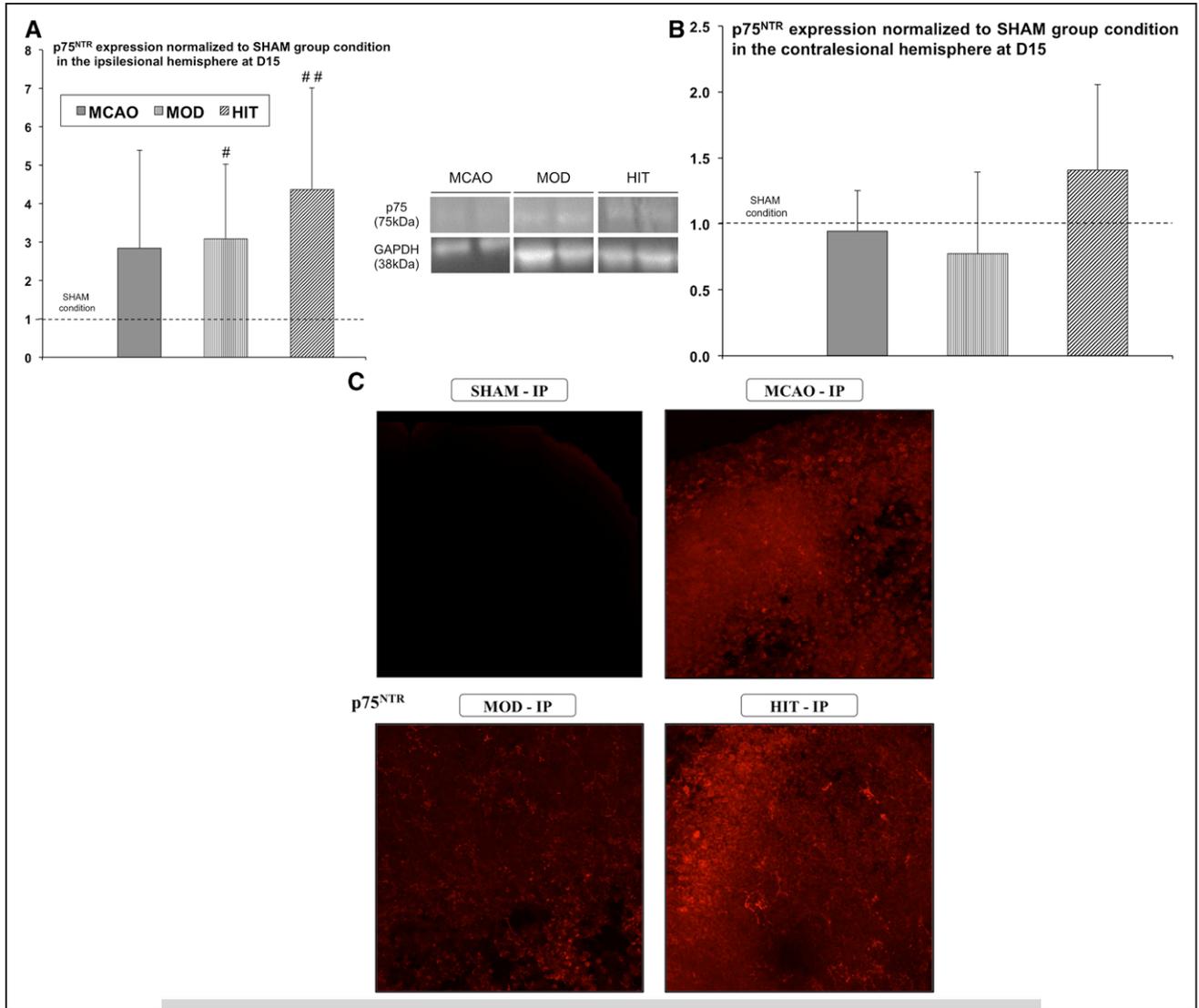
In the HIT group, IL-10 expression was significantly downregulated in the ipsilesional hemisphere when normalized to the IL-10 expression of MCAO group ( $0.75 \pm 0.09$ ;  $P < 0.01$ ) contrary to MOD ( $1.03 \pm 0.23$ ). IL-12p40 expression was significantly downregulated in the ipsilesional hemisphere after HIT ( $0.81 \pm 0.03$ ;  $P < 0.01$ ). No difference was observed for IL-12p40 expression in MOD group ( $0.93 \pm 0.15$ ). Likewise, no difference was observed for IL-1 $\beta$  between groups ( $0.85 \pm 0.23$  for HIT and  $0.93 \pm 0.12$  for MOD).

The relative expression of p75<sup>NTR</sup> protein within the ipsilesional hemisphere in HIT ( $4.4 \pm 2.7$ ;  $P < 0.01$ ) and MOD ( $3.1 \pm 1.9$ ;  $P < 0.05$ ) groups was significantly higher than that in SHAM, contrary to MCAO ( $2.8 \pm 2.6$ ; Figure 4A). In the contralesional hemisphere, the p75<sup>NTR</sup> expression was not different between groups (Figure 4B).

In the ipsilesional hemisphere, no difference was observed for NKCC1/KCC2 ratio between MCAO ( $2.20 \pm 1.46$ ), MOD



**Figure 3.** The impact of exercise training on microglial cells morphology and cytokine expression. **A**, Quantification of microglia morphology changes at peri-ischemic level in ipsilesional (**top**) and in contralesional (**bottom**) hemisphere at D15. In both hemispheres, the percent of amoeboid Iba-1<sup>+</sup> cells is significantly lower in high-intensity interval training (HIT) group than in middle cerebral artery occlusion (MCAO) (\*,  $P < 0.001$  and  $P < 0.01$ ) and moderate-intensity aerobic training (MOD; \*,  $P < 0.01$  and  $P < 0.01$ ) groups. **B**, Example of immunofluorescent staining with Iba-1 protein on MCAO, MOD, and HIT groups in ipsilesional and contralesional hemispheres. Green arrows indicate ramified reactive microglial cells, whereas red arrows indicate amoeboid microglial cells. **C**, IL-10 expression of HIT and MOD groups normalized to MCAO group condition in the ipsilesional hemisphere at D15 (**left**). \*IL-10 expression decrease of HIT group ( $P < 0.01$ ). Representative immunoblot of IL-10 protein (and  $\alpha$ -tubulin) in the ipsilesional hemisphere of injured and SHAM groups (**right**). **D**, IL-12p40 expression of HIT and MOD groups normalized to MCAO group condition in the ipsilesional hemisphere at D15 (**left**). \*IL-12p40 expression decrease of HIT group ( $P < 0.01$ ). Representative immunoblot of IL-12p40 protein (and  $\alpha$ -tubulin) in the ipsilesional hemisphere of injured and SHAM groups (**right**). CT indicates contralesional; Iba-1, ionized calcium binding adaptor molecule 1; and IP, ipsilesional.



**Figure 4.** The impact of exercise training on p75<sup>NTR</sup> expression. Expression of p75<sup>NTR</sup> normalized to SHAM condition. **A**, # indicates a significant increase of p75<sup>NTR</sup> expression in high-intensity interval training (HIT;  $P < 0.001$ ) and moderate-intensity continuous aerobic (MOD;  $P < 0.01$ ) groups compared with SHAM group in the ipsilesional hemisphere at D15. Representative immunoblot of p75<sup>NTR</sup> protein (and GAPDH) in the ipsilesional hemisphere of injured groups. **B**, No difference in the contralesional hemisphere. **C**, Illustration of p75<sup>NTR</sup> immunostaining in the ipsilesional hemisphere.

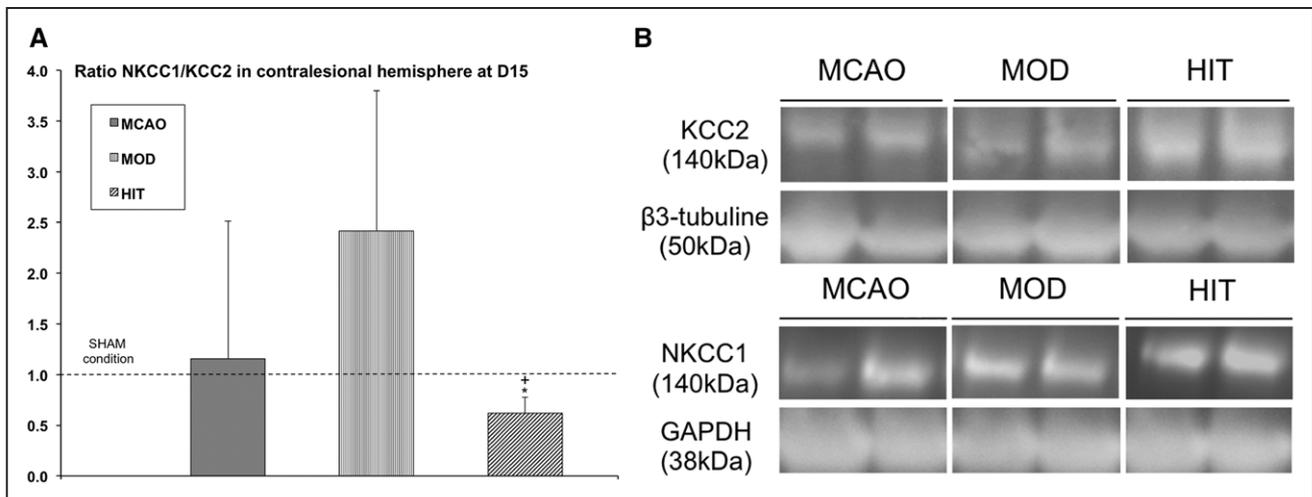
( $4.23 \pm 5.16$ ), HIT ( $1.75 \pm 0.89$ ), and SHAM ( $1.05 \pm 0.68$ ; data not shown). The NKCC1/KCC2 ratio of HIT group ( $0.62 \pm 0.16$ ) was significantly lower than MCAO ( $1.16 \pm 1.36$ ;  $P < 0.05$ ) and MOD ( $2.42 \pm 1.38$ ;  $P < 0.05$ ) groups in the contralesional hemisphere (Figure 5).

At D1 and D15, grip force of the left forepaw, infarct volume, and immunohistochemistry results were not correlated within groups (data not shown).

## Discussion

For the first time, this study demonstrated that 2 weeks of HIT was more effective than a work-matched MOD program on multiscale measurements after cerebral ischemia. The use of lactate threshold enabled defining high ( $>25$  m/min) and moderate ( $<20$  m/min) running speed in an individualized manner for each animal with cerebral ischemia. Such intensity ranges were not in accordance to previous studies in which exercise

intensity between 10 and 13 m/min was considered as intense for MCAO rats.<sup>10</sup> The difference might be explained by their use of empirical training intensities or maximal parameters ( $S_{\max}$  or  $VO_{2\text{peak}}$ ) that were not highly relevant to distinguish high from moderate intensities.<sup>9–11</sup> Indeed, the ability to prescribe the optimal training stimulus might be greater whether intensity was based on submaximal physiological parameter that could be reached by the majority of patients, contrary to maximal parameters.<sup>11,14</sup> In our study, rats could begin an early individualized intense program that seemed not to be deleterious for functional recovery and infarct volume.<sup>15</sup> It was in accordance to previous studies showing that treadmill training starting during the first 5 days induced beneficial effects on recovery (contrary to training that began within 24 hours postischemia in both rodent<sup>2</sup> and human<sup>16</sup>). It was also found in human that early constraint-induced movement resulted in less motor improvement at 90 days.<sup>17</sup> However, our results



**Figure 5.** The impact of exercise training on NKCC1/KCC2 ratio in the contralesional hemisphere. **A**, The NKCC1/KCC2 ratio is significantly lower in high-intensity interval training (HIT) group than the one of moderate-intensity continuous aerobic (MOD; \*) and MCAO (\*) groups. **B**, Representative immunoblot of KCC2 and NKCC1 proteins (and GAPDH or  $\beta$ -tubulin). KCC2 indicates potassium–chloride cotransporter type 2, and NKCC1, sodium–potassium–chloride cotransporter type 1.

did not indicate that HIT need to be performed in moderate stroke patients during the first 2 weeks because the initiation of aerobic program should later be feasible and safe (during the subacute phase, ie, the first 3 months).<sup>18,19</sup> Moreover, HIT induced rapid physiological adaptations, although its session duration was shorter than work-matched MOD confirming that HIT is time efficient.<sup>20</sup> It was important given that lack of time remains a major barrier for patients to exercise participation. Interestingly, HIT could also elicit higher enjoyment than MOD, despite higher ratings of perceived exertion during intense series. After reporting an initial apprehension, the patient confidence progressively increased during HIT.<sup>6</sup> It suggested that higher intensities might not be considered as a major barrier for patients.

Our study revealed a maintained decrease of  $S_{LT}$  and  $S_{max}$  during the first 14 days after MCAO-r for nontrained animals. It was, thus, strongly argued that spontaneous aerobic fitness recovery was insufficient. It was in accordance with another study in which a decrease of  $S_{LT}$  was observed 2 days postischemia.<sup>21</sup> The decreased  $S_{LT}$  at D1 might be associated with sensorimotor alterations, such as interlimb coordination or strength deficits, given that neuromuscular disorders might disturb metabolic activity. Given that the  $S_{LT}$  was influenced by muscular typology composition and atrophy (observed from D7 after cerebral ischemia<sup>10</sup>), muscle typology changes might partially explain the decrease of  $S_{LT}$  at D14 but not at D1.

HIT was more effective than MOD to improve aerobic fitness as indicated by a superior shift of  $S_{LT}$  and  $S_{max}$  to higher intensities during incremental test. Other studies indicated that HIT induced higher ventilatory threshold improvements than MOD in cardiovascular patients.<sup>22</sup> It, thus, suggested that rats were able to exercise for longer durations at greater percentages of their  $S_{max}$ , reducing fatigue at a given intensity after HIT. Both programs are known to improve the maximal oxidative capacity in humans and animals by increasing  $VO_{2peak}$ , contributing to explain  $S_{max}$  improvement.<sup>15</sup> However, HIT further improved maximal running performance in our

study because it was recently observed in rats with chronic heart failure.<sup>23</sup>

Our study also revealed a resting hyperlactatemia 14 days after the cerebral ischemia in nontrained rats. High lactate levels during the acute phase of stroke (<3 months) was also observed on 25% of stroke patients and seemed to have deleterious repercussions on functional recovery.<sup>24</sup> It might be suggested with caution that increase of cortisol and catecholamine blood levels induced by cerebral ischemia are known to be involved in blood lactate concentration accumulation, but also that anaerobic glycolysis promoted by cerebral hypoperfusion in affected neurons might facilitate an increase in blood lactate.<sup>25</sup> Given that HIT and MOD are known to increase the lactate transporter expression, the lactate clearance might be improved by training, preventing hyperlactatemia.

The decrease of affected forelimb grip force and its consequent strength asymmetry persisted until D14. However, HIT induced a rapid recovery of the affected forelimb grip force from D7 without acting on the other behavioral tests. The force improvement might be partially explained by a facilitation of fast motor units recruitment during HIT sessions because running speed was above the lactate threshold (contrary to MOD). The force improvement of forelimb flexor muscles might be possible because they were activated during locomotion (and not only extensor muscles) that might promote muscular changes. Given that only grip force was improved, HIT might be combined with skilled reaching training, known to improve limb function after stroke, to maximize recovery.

However, no functional improvements were observed after MOD, similarly to previous reports.<sup>26</sup> In humans, beneficial effects of MOD on motor functions and quality of life were not consistently observed.<sup>18</sup> In rodents, treadmill training did not have a significant effect on limb function.<sup>2</sup> It was also demonstrated that running at a low intensity (10.5 m/min) was not sufficient to observe a recovery.<sup>27</sup> We, thus, postulated that the intensity for MOD ( $-20\%$  of  $S_{LT}$ ) was too low to observe benefits.

The amoeboid Iba-1<sup>+</sup> cells, known to secrete proinflammatory agents and free radicals, was higher in MCAO and MOD animals within both hemispheres (which was not always observed after MCAO-r<sup>28</sup>) than in HIT animals. It reflected an inflammatory state, even after MOD. We postulated that MOD exercise intensity might not be sufficient to promote significant changes in microglia morphology, indicating that running intensity under the lactate threshold was unlikely the most effective strategy to reduce inflammation. Conversely, the Iba-1<sup>+</sup> cells after HIT mainly showed ramified form within both hemispheres. This was in accordance with previous studies showing that physical training might induce microglia morphological changes.<sup>29</sup> However, the ramified form could exert either detrimental activity (M1 phenotype), characterized by proinflammatory cytokine release, or beneficial activity (M2 phenotype) by secreting anti-inflammatory cytokines and neurotrophins. In the present study, HIT, but not MOD, might decrease neuroinflammation in the ipsilesional hemisphere by downregulating both pro- and anti-inflammatory cytokine expression. It was in accordance with findings revealing that aerobic training might be beneficial for neuroprotection by reducing the proinflammatory cytokine expression in healthy animals<sup>30</sup> and in mice with neurodegenerative diseases.<sup>29</sup> However, our results disagreed with a study on healthy mice in which vigorous training on treadmill enhanced anti-inflammatory cytokine IL-10 release.<sup>30</sup> The different training protocols and rodent models (healthy versus cerebral ischemia) might explain controversial findings. Alternatively, it might also be possible that microglia progressively returned to resting state after HIT, resulting in a downregulation of IL-10 level at D15. Therefore, the time course of cytokines during aerobic training remains to be investigated. Nevertheless, the absence of an IL-10 upregulation after MOD was consistent with the observed amoeboid Iba-1<sup>+</sup> cells, which was in accordance with a previous study.<sup>30</sup> Finally, results should be interpreted with caution because of the sample size for immunohistochemistry analysis of injured groups. However, we observed similar outcomes in each group without excessive variability that might be caused by the individualization of training programs and by a strict control of behavioral outcomes after MCAO-r. Several studies, focused on brain structures with larger sample size, are required to clarify the effects of exercise intensity on cytokine expression and microglia function after cerebral ischemia. It might be possible that a decrease of a proinflammatory state promoted an adaptive neuroplasticity even if the influence of neuroinflammation on neuroplasticity remains to be explored.<sup>31</sup>

To determine whether HIT or MOD might influence brain plasticity, we quantified the p75<sup>NTR</sup> level, which strongly contribute to mediate the neurotrophin cellular functions during embryonic development and after central nervous system lesion.<sup>12</sup> Our study was the first to measure the effectiveness of different training intensities on p75<sup>NTR</sup> expression within both hemispheres after severe cerebral ischemia. We found that HIT induced an increase of p75<sup>NTR</sup> at ipsilesional level. However, p75<sup>NTR</sup> expression could be associated with beneficial or detrimental functions complicating result interpretation. It was,

thus, difficult to establish whether the increase of p75<sup>NTR</sup> expression was associated with cellular death processes or with beneficial neuroplasticity. Nevertheless, several results allowed us to suggest that the p75<sup>NTR</sup> expression might be beneficial. First, aerobic training stimulated endogenous BDNF (brain-derived neurotrophin factors)/tropomyosin receptor kinase B expression within both hemispheres that is known to influence p75<sup>NTR</sup> expression.<sup>4,32</sup> Moreover, BDNF suppression, by injecting the ectodomain of tropomyosin receptor kinase B (TrkB) inhibited the increase of p75<sup>NTR</sup> expression after axotomy, reducing the neuronal survival.<sup>33</sup> Only one study found on aged rats that after 8 weeks of endurance training, the p75<sup>NTR</sup> level increased in parallel with an enhancement of BDNF expression.<sup>34</sup> Authors postulated that p75<sup>NTR</sup> increase might promote survival of damaged neurons, trigger apoptosis for cleaning debris, and induce beneficial environment for axonal regrowth and inflammatory prevention.<sup>12</sup> In addition, it was demonstrated in healthy rats that high-intensity training could induce higher cerebral concentrations of BDNF and glial cell-derived neurotrophic factor compared with MOD, which was related to neuroprotection.<sup>4,35</sup> To reinforce our hypothesis on the p75<sup>NTR</sup> role, it was demonstrated that aerobic training could facilitate the conversion of the proBDNF to the mature BDNF in the peri-ischemic regions, which was associated with functional improvements.<sup>4,29,36</sup> Indeed, the decrease of proBDNF expression was associated with lower cell death and synaptic depression. On the other hand, the increase of mature BDNF expression could promote synaptic plasticity and rescue neuronal loss.<sup>37</sup> In light of these findings, we suggested that the increase of p75<sup>NTR</sup> expression after HIT might reflect a beneficial role of neurotrophin expression. Moreover, circulating BDNF levels was not measured because it does not mirror brain BDNF levels after stroke. It, thus, complicates interpretation and might be less relevant than brain BDNF.

Finally, to link neurotrophin action to brain plasticity, we studied the Cl<sup>-</sup> homeostasis through the KCC2 and NKCC1 expression, proteins known to be sensitive to neurotrophin levels. Indeed, BDNF could promote KCC2 expression after central nervous system trauma. To our knowledge, no study determined the role of different aerobic trainings on the Cl<sup>-</sup> cotransporters after cerebral ischemia, despite their crucial role in the central nervous system function.<sup>38</sup> Only 1 study indicated that these chloride cotransporters were sensitive to aerobic training because such physical activity could affect the spinal KCC2 and NKCC1 expression after spinal cord injury, in parallel with functional recovery improvement.<sup>39</sup> We, thus, postulated that HIT could influence the Cl<sup>-</sup> homeostasis by changing the KCC2 and NKCC1 expression after cerebral ischemia that might optimize the equilibrium between excitation/inhibition in brain cells. It also appeared interesting to postulate that the contralesional hemisphere was sensitive to brain plasticity, as indicated by the decrease of NKCC1/KCC2 ratio after HIT, together with changes in reactive gliosis and inflammation.<sup>40</sup>

## Conclusions

This study provided new promising insights into the effectiveness of low-volume HIT on the physiological

determinants of aerobic fitness and grip strength. It also seemed that HIT might promote neurotrophin action, synaptic plasticity compared with work-matched MOD. According to human studies, results needed to be interpreted with caution because risk factors and comorbidities were not taken into account in the present study that might change the effects of these endurance programs. This study needed to be considered as an initial assessment of the effects of these training protocols. Nonetheless, HIT is known to be feasible in moderate stroke patients, but its effectiveness compared with MOD needs to be assessed. In animals, it was recommended to deepen the neuroplasticity mechanisms induced by HIT without forgetting its outcomes on functional recovery. It seems now critical to bring evidence on the effects of detraining for the different aerobic programs that remains poorly investigated but important for improving the long-term recovery.

### Disclosures

None.

### References

- Marsden DL, Dunn A, Callister R, Levi CR, Spratt NJ. Characteristics of exercise training interventions to improve cardiorespiratory fitness after stroke: a systematic review with meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27:775–788. doi: 10.1177/1545968313496329.
- Schmidt A, Wellmann J, Schilling M, Strecker JK, Sommer C, Schäbitz WR, et al. Meta-analysis of the efficacy of different training strategies in animal models of ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45:239–247. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002048.
- Austin MW, Ploughman M, Glynn L, Corbett D. Aerobic exercise effects on neuroprotection and brain repair following stroke: a systematic review and perspective. *Neurosci Res*. 2014;87:8–15. doi: 10.1016/j.neures.2014.06.007.
- Ke Z, Yip SP, Li L, Zheng XX, Tong KY. The effects of voluntary, involuntary, and forced exercises on brain-derived neurotrophic factor and motor function recovery: a rat brain ischemia model. *PLoS One*. 2011;6:e16643. doi: 10.1371/journal.pone.0016643.
- Chen MD, Rimmer JH. Effects of exercise on quality of life in stroke survivors: a meta-analysis. *Stroke*. 2011;42:832–837. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.607747.
- Boyne P, Dunning K, Carl D, Gerson M, Khoury J, Rockwell B, et al. High-intensity interval training and moderate-intensity continuous training in ambulatory chronic stroke: feasibility study. *Phys Ther*. 2016;96:1533–1544. doi: 10.2522/ptj.20150277.
- Gjellesvik TI, Brurak B, Hoff J, Tørhaug T, Helgerud J. Effect of high aerobic intensity interval treadmill walking in people with chronic stroke: a pilot study with one year follow-up. *Top Stroke Rehabil*. 2012;19:353–360. doi: 10.1310/tsr1904-353.
- Askim T, Dahl AE, Aamot IL, Hokstad A, Helbostad J, Indredavik B. High-intensity aerobic interval training for patients 3-9 months after stroke: a feasibility study. *Physiother Res Int*. 2014;19:129–139. doi: 10.1002/pri.1573.
- Matsuda F, Sakakima H, Yoshida Y. The effects of early exercise on brain damage and recovery after focal cerebral infarction in rats. *Acta Physiol (Oxf)*. 2011;201:275–287. doi: 10.1111/j.1748-1708.2010.02174.x.
- Choe MA, An GJ, Lee YK, Im JH, Choi-Kwon S, Heitkemper M. Effect of early low-intensity exercise on rat hind-limb muscles following acute ischemic stroke. *Biol Res Nurs*. 2006;7:163–174. doi: 10.1177/1099800405283566.
- Bosch PR, Holzapfel S, Traustadottir T. Feasibility of measuring ventilatory threshold in adults with stroke-induced hemiparesis: implications for exercise prescription. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96:1779–1784. doi: 10.1016/j.apmr.2015.04.023.
- Meecker RB, Williams KS. The p75 neurotrophin receptor: at the crossroad of neural repair and death. *Neural Regen Res*. 2015;10:721–725. doi: 10.4103/1673-5374.156967.
- Jaenisch N, Witte OW, Frahm C. Downregulation of potassium chloride cotransporter KCC2 after transient focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2010;41:e151–e159. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.570424.
- Marzolini S, Oh P, McIlroy W, Brooks D. The feasibility of cardiopulmonary exercise testing for prescribing exercise to people after stroke. *Stroke*. 2012;43:1075–1081. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.635128.
- Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:753–760. doi: 10.1097/HJR.0b013e3281eacef1.
- Bernhardt J. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;386:46–55.
- Dromerick AW, Lang CE, Birkenmeier RL, Wagner JM, Miller JP, Videen TO, et al. Very Early Constraint-Induced Movement during Stroke Rehabilitation (VECTORS): a single-center RCT. *Neurology*. 2009;73:195–201. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ab2b27.
- Stoller O, de Bruin ED, Knols RH, Hunt KJ. Effects of cardiovascular exercise early after stroke: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2012;12:45.
- Bernhardt J, Churilov L, Ellery F, Collier J, Chamberlain J, Langhorne P, et al; AVERT Collaboration Group. Prespecified dose-response analysis for A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). *Neurology*. 2016;86:2138–2145. doi: 10.1212/WNL.0000000000002459.
- Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol*. 2012;590:1077–1084. doi: 10.1113/jphysiol.2011.224725.
- Takahashi H, Himi N, Kuniyasu K, Koga T. Changes in the lactate threshold during treadmill exercise after microsphere-induced infarction in rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21:647–651. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.02.011.
- McGinley C, Bishop DJ. Influence of training intensity on adaptations in acid/base transport proteins, muscle buffer capacity, and repeated-sprint ability in active men. *J Appl Physiol* (1985). 2016;121:1290–1305. doi: 10.1152/jappphysiol.00630.2016.
- Holloway TM, Bloemberg D, da Silva ML, Simpson JA, Quadrilatero J, Spriet LL. High intensity interval and endurance training have opposing effects on markers of heart failure and cardiac remodeling in hypertensive rats. *PLoS One*. 2015;10:e0121138. doi: 10.1371/journal.pone.0121138.
- Jo S, Jeong T, Lee JB, Jin YH, Yoon J, Jun YK, et al. Initial hyperlactatemia in the ED is associated with poor outcome in patients with ischemic stroke. *Am J Emerg Med*. 2012;30:449–455.
- Walz W, Mukerji S. Lactate release from cultured astrocytes and neurons: a comparison. *Glia*. 1988;1:366–370. doi: 10.1002/glia.440010603.
- Balaban B, Tok F, Yavuz F, Yaşar E, Alaca R. Early rehabilitation outcome in patients with middle cerebral artery stroke. *Neurosci Lett*. 2011;498:204–207. doi: 10.1016/j.neulet.2011.05.009.
- Ploughman M, Attwood Z, White N, Doré JJ, Corbett D. Endurance exercise facilitates relearning of forelimb motor skill after focal ischemia. *Eur J Neurosci*. 2007;25:3453–3460. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05591.x.
- Ito D, Tanaka K, Suzuki S, Dembo T, Fukuuchi Y. Enhanced expression of Iba1, ionized calcium-binding adapter molecule 1, after transient focal cerebral ischemia in rat brain. *Stroke*. 2001;32:1208–1215.
- Jensen SK, Yong VW. Microglial modulation as a mechanism behind the promotion of central nervous system well-being by physical exercise. *Clin. Exp. Neuroimmunol*. 2014;5:188–201.
- Wang J, Song H, Tang X, Yang Y, Vieira VJ, Niu Y, et al. Effect of exercise training intensity on murine T-regulatory cells and vaccination response. *Scand J Med Sci Sports*. 2012;22:643–652. doi: 10.1111/j.1600-0838.2010.01288.x.
- Song C, Zhang Y, Dong Y. Acute and subacute IL-1 $\beta$  administrations differentially modulate neuroimmune and neurotrophic systems: possible implications for neuroprotection and neuroregeneration. *J Neuroinflammation*. 2013;10:59. doi: 10.1186/1742-2094-10-59.
- Kim MW, Bang MS, Han TR, Ko YJ, Yoon BW, Kim JH, et al. Exercise increased BDNF and trkB in the contralateral hemisphere of the ischemic rat brain. *Brain Res*. 2005;1052:16–21. doi: 10.1016/j.brainres.2005.05.070.
- Shulga A, Magalhães AC, Autio H, Plantman S, di Lieto A, Nykjær A, et al. The loop diuretic bumetanide blocks posttraumatic p75NTR upregulation and rescues injured neurons. *J Neurosci*. 2012;32:1757–1770. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3282-11.2012.

34. Vilela TC, Muller AP, Damiani AP, Macan TP, da Silva S, Canteiro PB, et al. Strength and aerobic exercises improve spatial memory in aging rats through stimulating distinct neuroplasticity mechanisms. *Mol Neurobiol*. 2016;54:1–10. doi: 10.1007/s12035-016-0272-x.
35. Afzalpour ME, Chadorneshin HT, Foadoddini M, Eivari HA. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. *Physiol Behav*. 2015;147:78–83. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.04.012.
36. Quirié A, Hervieu M, Garnier P, Demougeot C, Mossiat C, Bertrand N, et al. Comparative effect of treadmill exercise on mature BDNF production in control versus stroke rats. *PLoS One*. 2012;7:e44218. doi: 10.1371/journal.pone.0044218.
37. Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:603–614. doi: 10.1038/nrn1726.
38. Ben-Ari Y. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3:728–739. doi: 10.1038/nrn920.
39. Côté MP, Gandhi S, Zambrotta M, Houlié JD. Exercise modulates chloride homeostasis after spinal cord injury. *J Neurosci*. 2014;34:8976–8987. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0678-14.2014.
40. Kourdougli N, Pellegrino C, Renko JM, Khirug S, Chazal G, Kukko-Lukjanov TK, et al. Depolarizing  $\gamma$ -aminobutyric acid contributes to glutamatergic network rewiring in epilepsy. *Ann Neurol*. 2017;81:251–265. doi: 10.1002/ana.24870.



# Stroke

---

## Effects of High- Versus Moderate-Intensity Training on Neuroplasticity and Functional Recovery After Focal Ischemia

Caroline Pin-Barre, Annabelle Constans, Jeanick Brisswalter, Christophe Pellegrino and Jérôme Laurin

*Stroke*. published online September 13, 2017;

*Stroke* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2017 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/early/2017/09/13/STROKEAHA.117.017962>

Data Supplement (unedited) at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2017/09/13/STROKEAHA.117.017962.DC1>

**Permissions:** Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Stroke* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

**Reprints:** Information about reprints can be found online at:  
<http://www.lww.com/reprints>

**Subscriptions:** Information about subscribing to *Stroke* is online at:  
<http://stroke.ahajournals.org/subscriptions/>

## **Effects of high vs moderate-intensity training on neuroplasticity and functional recovery after focal ischemia**

Caroline PIN-BARRE, PhD; Annabelle CONSTANS, MS; Jeanick BRISSWALTER, PhD; Christophe PELLEGRINO, PhD; Jérôme LAURIN, PhD

### **Supplemental Methods:**

#### ***Animals***

Food and water were available *ad libitum* (maintained at 22°C with a 12 h light/dark cycle). As in clinical trial, all acquisitions and analysis were done blind. Experimenters performing behavioral and incremental tests could only see the scar on the neck without distinguishing SHAM and injured rats.

Animals were excluded when one of the following points was observed: 1) weight exceeded 270g before inducing cerebral ischemia, 2) animals not able to run on treadmill during the familiarization or after the surgery, 3) prostrated animals (extreme physical weakness and absence of movement in the cage) and not able to run on treadmill, 4) more than 20% of their baseline weight lost, 5) absence of sensorimotor deficits and 6) death.

Based on these exclusion criteria, 38 rats on 84 subjected to MCAO-r were excluded because of death within the first 48h (n=28), absence of sensorimotor deficits (n=4) and more than 20% of their baseline weight and/or prostrated (n=3) and not able to run on treadmill (n=3).

#### ***Animals (second mark in the manuscript)***

See below Supplemental figure I (page 6).

#### ***MCAO-r surgery and behavioral tests***

Surgery was described elsewhere<sup>1</sup>. Central temperature (maintained at 37-38°C), age, weight, sex and ischemia duration were rigorously controlled, in order to ensure a reproducible lesion size between animals. Anesthesia was induced and maintained with 5% and 2.5-3% of isoflurane respectively (Anesteo, Villetelle, France). A 0.2 ml of 0.5% bupivacaine was injected subcutaneously along the prospective incision site. The right external, internal and common carotid arteries (ECA, ICA and CCA) were exposed. After a partial arteriotomy on ECA, a 0-4 monofilament nylon suture (silicon-coated tip length and diameter: 5 mm and 0.39±0.02 mm respectively; Redland, CA, USA) was inserted into the ICA via the ECA and approximately pushed 20 mm away from the carotid bifurcation. Blood flow was thus blocked at the MCA (middle cerebral artery) origin during 120 min. Then, the monofilament was removed to allow reperfusion. Finally, the skin was sutured. Moreover, we used only males in this study as observed in several other studies<sup>2-6</sup>. Some authors indicated that the response to training might be different between male and female but need to be

considered in further studies<sup>7</sup>. Moreover, GABA<sub>A</sub> receptors might be influenced by menstrual cycle and thus the inhibitory effect of GABA might be modulated<sup>8-10</sup>.

### ***MCAO-r surgery and behavioral tests (second mark in the manuscript)***

All rats were familiarized before the experiment only with the ladder-climbing test (2 series per day, 3 days per week during 2 weeks) to ensure that rats understood they have to climb the ladder by gripping the rung. Familiarization is not required for Elevated body swing test and Forelimb grip force as already observed<sup>11,12</sup>.

***EBST.*** Animals were suspended by the base of the tail. A swing was recorded each time the animal raised to either its left or right side (more than 10 degrees). Ten swings were recorded. The number of swings made to the left side was divided by the total number of swings (left swings/total swings ratio).

***Ladder-climbing test.*** Rats climbed up an inclined ladder (Inclination: 45° angle; rungs of equal 10 mm spacing). The affected paw grip was recorded with a numerical camcorder (MV 830i; Canon, Courbevoie, France; 100-Hz) and analyzed with SimiMotion software (Unterschleissheim, Germany). If the grip on the rung was correct, the score was 2 points. If the rung was completely missed by the affected forelimb, the score was 0 point. If the paw slipped on the rung, incompletely gripped it, or touched intermediate rungs during the swing phase, the score was 1 point. For each testing session, the successful score was normalized by the maximal score, depending on the number of performed steps (20 steps minimum).

***Forelimb grip force.*** The grip forces exerted by both forelimbs and by each forelimb separately were quantified by using a grip force tester (Grip Strength Tester bio-GT3, Bioseb, Vitrolles, France). The rat was held by the base of its tail and by its body above the bar. When its forelimbs, or each forelimb separately, grasped the middle of the bar, the experimenter pulled the rat following the axis of the sensor (horizontally) until the grasp was released. The affected forelimb force was then normalized by the non-affected forelimb force to calculate the affected/non-affected ratio (A/N). The time interval between each trial was fixed to 1 min to avoid fatigue accumulation. The 2 maximal forces (in grams) were averaged for each session (in each condition) and expressed in percentage of PRE values.

### ***Incremental test***

Blood lactate concentration (mmol/L) was measured with a portable device (Lactate Scout+, EKF diagnostics<sup>®</sup>, France), reliable for animal models. Lactate threshold is detected at the previous stage when 1) the inflection point of blood lactate concentration was observed and/or 2) an increase of 1 mmol/L between two blood lactate values was measured<sup>13</sup>. All rats were familiarized before the experiment with running on a motor-driven treadmill (5min per day, 3 days per week during 2 weeks, at low speeds, 10–15 m/min). Such step is important to detect which rats were not able to run despite familiarization, as it was largely recognized<sup>14-16</sup>. The rats not completing this familiarization procedure were thus excluded from the study (n=3).

### ***Work-matched HIT and MOD programs on treadmill***

In accordance with stroke rehabilitation recommendations, 1) training started early after ischemia, 2) workload was progressively increased throughout the protocol and 3) running intensity was individualized<sup>17,18</sup>.

To justify our training protocols, we used the physiological determinants of endurance performance ( $S_{LT}$  and  $S_{max}$ ) in order to both improve the exercise intensity prescription and assess the effectiveness of aerobic programs<sup>19</sup>. To clarify the level of translational relevance to stroke patients, we already indicated that the feasibility of relative moderate and high intensities was already observed for moderate stroke patients<sup>19-22</sup>.

For MOD, several reviews indicated the following exercise recommendations for moderate stroke patients<sup>22-24</sup>:

- Intensity should be fixed around 40-70% of the maximum heart rate reserve.
- Frequency: 3-5 sessions/week and the session duration is 20-90min (average  $47.78 \pm 25.8$ min).

These parameters were physiologically similar to the exercise parameters for MOD group in our study: 5 sessions/week, duration around 40min (table 1) and intensity below the lactic threshold (LT), which is considered as moderate intensity (40-70% of  $VO_{2peak}$ ). In accordance with several authors, the use of LT is likely more relevant for clinical perspectives because the majority of patients could reach this physiological threshold<sup>19,25</sup>.

For HIT, two studies revealed that 4x4min treadmill running interrupted by 3min of active recovery at 85-95% of peak heart rate (during 4-6 weeks; 5 sessions/week) was feasible for individuals with moderate stroke<sup>21,26</sup>. In our study, the running intensity during HIT series remained above the  $S_{LT}$  and below the  $S_{max}$ . It is an important physiological characteristic of HIT<sup>27</sup>. Therefore, intensity is always in the “aerobic range” that can be reached by animals, and thus, below the maximum tolerated. It seems that such intensities in rats could be applied to moderate stroke patients (80-95% of the difference between  $S_{LT}$  and  $S_{max}$ ). Patients could reach these intensities because most of them could exceed the speed associated with ventilatory threshold (observable at an intensity similar to lactic threshold during an incremental test). Interestingly, it was revealed that most stroke patients reported initial feelings of apprehension, which were followed by increased confidence and enjoyment of HIT<sup>20</sup>.

Other arguments could increase the translational relevance of our training protocols to human stroke in accordance with the STAIR study of Fisher et al. (2009)<sup>28</sup>:

- These training protocols can be performed on treadmill or cycle-ergometer in humans<sup>18,23</sup>. Cycle is recommended for stroke patients with postural disturbances to reduce the risk of falls/injuries. Likewise, it is prescribed for cognitive deficits and for limiting the influence of lower limb dysfunctions on aerobic performance by fixing the feet to the pedals<sup>18,22,23,29</sup>. HIT might thus be preferentially performed on cycle-ergometer. Nevertheless, we chose to use treadmill running because it allows a complete control of the exercise workload, permitting thereby the comparison between rats and humans<sup>30</sup>.

- Young rats were used as in most preclinical studies on trained rodents (less mortality, focus on cerebral ischemia effects, lower cost, comparison of results with other training studies is closer) but that could also represent a limitation. Indeed, cerebral ischemia in older rats, with or without comorbidities (hypertension, systemic atherosclerosis, type 2 diabetes...), could exhibit exacerbated cellular changes compared to younger rats and could

be closer to human stroke conditions<sup>31,32</sup>. Contrary to young rats with cerebral ischemia, comorbidities likely influence recovery of patients and on their abilities to perform relative intense exercises.

- We were focused on the first 15 days after ischemia that is the minimum required by Fischer et al. (2009)<sup>28</sup>. This time period is already known to influence the recovery process<sup>33</sup>. The delayed effects of training need now to be deepened in further studies.

Overall, this study needs to be considered as an initial assessment of the effects of these training protocols before investigating them in males and females, aged rats with and without comorbidities and on longer time period after cerebral ischemia.

For both programs, each session began by 5min of warm-up at 70% of the  $S_{LT}$ . When necessary for rats to run, their tails were stimulated using a soft bristle brush (and not electrical stimulation)<sup>15</sup>.

**HIT.** Sessions were composed of 4x4min treadmill running interrupted by 3min of active recovery between each intense series (i.e. running speed between series is fixed at the  $S_{LT}$ ; 4x3min). From the 1<sup>st</sup> to 5<sup>th</sup> sessions (week-1), running speed was fixed at 80% of the difference between  $S_{max}$  and  $S_{LT}$  in order to ensure that running speed was above the  $S_{LT}$  without exceeding the  $S_{max}$ . Then, running speed was increased to 95% of the  $S_{max} - S_{LT}$  variation from the 6<sup>th</sup> to 10<sup>th</sup> sessions (week-2).

**MOD.** Running speed was fixed at 80% of the  $S_{LT}$  to avoid lactate accumulation. The session duration depended of HIT workload (exercise + recovery) to match the total amount energy expenditure (isocaloric sessions) between groups as follows:

$Mass (kg) \times Intensity (m/min) \times Duration (min) \times Treadmill\ inclination (^{\circ}) \times 9.8 (J/kg.m)$ .

The total workload was the same between groups because the energy expenditure needs to be equivalent between exercise types in order to only compare the influence of intensity. Therefore, experimenters trained individually each rat.

### ***Immunohistochemistry analysis***

Animals (n=6 per group) were perfused transcardially (25 ml/min) with 250-300 ml of cold phosphate buffer saline (PBS 1X), after intraperitoneal ketamine-xylazine injection (100mg/kg–10mg/kg respectively), followed by paraformaldehyde 3% (antigenfix). Brain tissue was removed, post-fixed for 2h at 4°C in antigenfix, cryoprotected 24 h at 4°C in 30% sucrose and then snap-frozen with isopentane and stored at -80°C Coronal sections of rat brain (slide thickness: 100  $\mu$ m; Bregma +5.64mm to -6.84mm) were performed before mounting onto Superfrost Plus glass slides. Sections were then permeabilized and blocked in PBS 1X with 0.3% Triton X-100 and 5% normal goat serum (NGS) for 1 h at room temperature and incubated with primary antibodies diluted in PBS with 5% NGS and 0.1% Triton X-100 at 4°C overnight using rabbit anti-Iba-1 antibody (1:500, Life Science) or mouse anti-p75<sup>NTR</sup> (1:1000, Santa Cruz). After rinsing three times in PBS, slices were incubated with the corresponding secondary antibody diluted in PBS (1:500, Alexa Fluor 488 or 543, Molecular probes) for 1 h at room temperature and finally counterstained for 5 min with Hoechst 33258 (10  $\mu$ g/ml in PBS, Sigma-Aldrich). Then coverslips were applied onto Superfrost Plus glass slides with Fluoromount G mounting medium. For quantitative analysis images were acquired with an Olympus Fluorview-500 confocal microscope (40 $\times$ ; 1.0 NA). We choose fields at the peri-lesional site both from ipsi- and contralesional hemispheres. Images were then acquired

consecutively for Iba-1 and Hoechst staining and 25 $\mu$ m stack were acquired at 2.5 $\mu$ m step images. The Iba-1 positive cells (Iba-1+) morphology was manually assessed using the ImageJ software after making the images projection. Amoeboid Iba-1+ cells were expressed in percentage of total Iba-1+ cells. Acquisition parameters were the same for all experimental conditions. We add that it is not possible to distinguish resting microglia and circulating macrophage/monocyte cells with Iba-1 staining<sup>34</sup>.

To measure the infarct volume and % tissue loss, one out of every four slides is stained (6 on 26 slides per brain) to have a representative cerebral injury. Sections were rinsed in distilled water for 5 min, incubated 3 min in a cresyl violet bath and then dehydrated through a sequence of ethanol baths (70, 95, and 100%). They were finally cleaned in Xylene during 2 min and medium mounted with coverslip using Permount (Fair Lawn, NJ, USA). For each section, the infarct size and the total size of each hemisphere were calculated with ImageJ software and expressed in percentage of the ipsilesional hemisphere. Likewise, volume of the ipsilesional hemisphere was calculated with ImageJ as a percentage of the volume of the contralesional hemisphere to determine the percentage of tissue loss following cerebral ischemia.

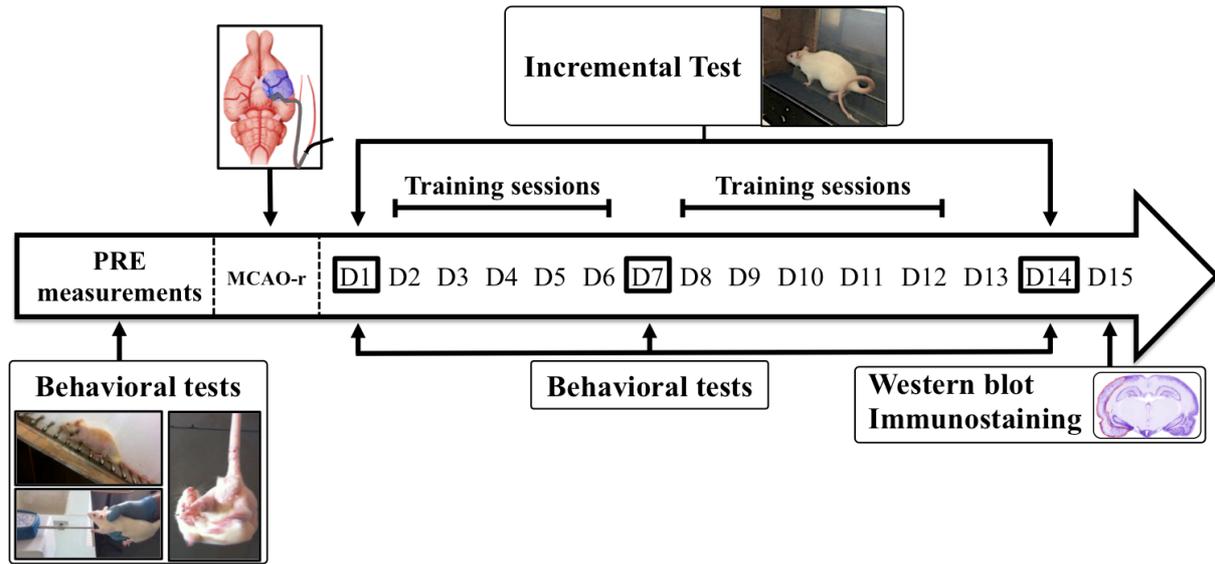
### ***Western blot analysis***

Animals were decapitated after ketamine/xylazine injection (n=4 per group). Hemispheres were quickly dissected out and separated, flash-frozen in liquid nitrogen and stored at -80 °C until processed. Brain tissue was homogenized in RIPA lysis buffer (50 mM Tris-HCl pH 8; 150 mM NaCl; SDS 0.1%; Deoxycholic Acid 0.5%; 1% triton X-100), containing complete Protease/Phosphatase Inhibitor Tablet (ThermoFisher) and loaded with Laemmli X-3 loading buffer. The sample proteins were separated in SDS-PAGE gel (4% stacking gel and 15% resolving; Criterion gel, Bio-Rad) by electrophoresis under constant voltage (75V in stacking gel and 100V in revolving gel). The proteins on gel were then transferred to nitrocellulose membrane. The membranes were washed with Tris-buffered saline with 0.1% of Tween (TBST) and blocked in TBST with 5% of bovine serum albumin (BSA). Membranes were exposed overnight at 4°C with the appropriate primary antibody diluted in blocking solution (TBST/2.5% BSA): mouse anti-IL-10 (1:1000, Santa Cruz), rabbit anti-IL-1 $\beta$  (1:1,000; Abcam, Cambridge, UK), goat anti-IL-12p40 (1:1,000; Abcam, Cambridge, UK), mouse anti-p75<sup>NTR</sup> (1:1000, Santa Cruz), rabbit anti-KCC2 (1:5000, home product<sup>35</sup>) and mouse anti-NKCC1 (1:2000, T4 antibody, DSHB, University of Iowa, USA). Then membranes were washed twice with TBST and secondary antibodies (1:1000, Alexa Fluor 543 anti-rabbit, Alexa Fluor 488 anti-mouse, Alexa Fluor 546 anti-goat, Molecular probes) were applied 2h at room temperature before fluorescence detection. We measured signal intensities with the image analysis software G box (Syngene). After rinsing three times in TBST and membranes were incubated with the corresponding primary antibody for normalization with rabbit anti- $\beta$ 3-tubulin (1:10000, Covance) or anti-Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH; 1:500, Millipore) or anti- $\alpha$ -tubulin (1:1000, Millipore). The membranes were exposed to secondary antibodies (see above) before signal detection. Quantification was performed using Gel Plot Analysis plugin (ImageJ). The relative expression levels are normalized to SHAM condition for p75<sup>NTR</sup>, KCC2 and NKCC1 and to MCAO condition for IL-10, IL-1 $\beta$  and IL-12p40.

### ***Statistical analysis***

Behavioral test results and incremental exercises parameters were compared by two-way repeated measures ANOVA tests (groups x time). Immunostaining analysis as well as lesion size results were compared by one-way analysis of variance (groups). Student's t-test was conducted for Western blotting data. Post-hoc comparisons were performed with Student-Newman-Keuls multiple post-test comparisons. Results were considered significant when  $p < 0.05$ . Finally, we used Pearson's test to calculate correlations.

**Supplemental Figure:**



**Figure I:** Experimental protocol illustrating the timeline for the behavioral tests, incremental tests, brain sample and training sessions. D7 and D13 are the recovery days.

**Supplemental table:**

	HIT		MOD	
	Week-1	Week-2	Week-1	Week-2
Work speed (m/min)	24.5±2.6	25.4±2.7	17.5±2.6	17.5±2.6
Recovery speed (m/min)	20.2±2.4	20.2±2.4	None	None
Session duration (min)	28	28	41.8±9.5	44.8±12.3
Total Workload (joules)	1458±210	1654±342	1458±210	1654±342

**Table I:** *Exercise intensity, duration and energy expenditure during HIT and MOD.* The total workload was the same between groups because the energy expenditure needs to be equivalent between exercise types.

## Stroke online supplement preclinical checklist

### Stroke Online Supplement

**Table I. Checklist of Methodological and Reporting Aspects for Articles Submitted to *Stroke* Involving Preclinical Experimentation**

Methodological and Reporting Aspects	Description of Procedures
Experimental groups and study timeline	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> The experimental group(s) have been clearly defined in the article, including number of animals in each experimental arm of the study.</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> An account of the control group is provided, and number of animals in the control group has been reported. If no controls were used, the rationale has been stated.</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> An overall study timeline is provided.</li> </ul>
Inclusion and exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> A priori inclusion and exclusion criteria for tested animals were defined and have been reported in the article.</li> </ul>
Randomization	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Animals were randomly assigned to the experimental groups. If the work being submitted does not contain multiple experimental groups, or if random assignment was not used, adequate explanations have been provided.</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Type and methods of randomization have been described.</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Methods used for allocation concealment have been reported.</li> </ul>
Blinding	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Blinding procedures have been described with regard to masking of group/treatment assignment from the experimenter. The rationale for nonblinding of the experimenter has been provided, if such was not feasible.</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Blinding procedures have been described with regard to masking of group assignment during outcome assessment.</li> </ul>
Sample size and power calculations	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Formal sample size and power calculations were conducted based on a priori determined outcome(s) and treatment effect, and the data have been reported. A formal size assessment was not conducted and a rationale has been provided.</li> </ul>
Data reporting and statistical methods	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Number of animals in each group: randomized, tested, lost to follow-up, or died have been reported. If the experimentation involves repeated measurements, the number of animals assessed at each time point is provided, for all experimental groups.</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Baseline data on assessed outcome(s) for all experimental groups have been reported.</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Details on important adverse events and death of animals during the course of experimentation have been provided, for all experimental arms.</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Statistical methods used have been reported.</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Numeric data on outcomes have been provided in text, or in a tabular format with the main article or as supplementary tables, in addition to the figures.</li> </ul>
Experimental details, ethics, and funding statements	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Details on experimentation including stroke model, formulation and dosage of therapeutic agent, site and route of administration, use of anesthesia and analgesia, temperature control during experimentation, and postprocedural monitoring have been described.</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Different sex animals have been used. If not, the reason/justification is provided.</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Statements on approval by ethics boards and ethical conduct of studies have been provided.</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Statements on funding and conflicts of interests have been provided.</li> </ul>

## Supplemental References:

1. Pin-Barre C, Laurin J, Felix M-S, Pertici V, Kober F, Marqueste T, et al. Acute Neuromuscular Adaptation at the Spinal Level Following Middle Cerebral Artery Occlusion-Reperfusion in the Rat. *PLoS ONE*. 2014;9:e89953.
2. Ke Z, Yip SP, Li L, Zheng X-X, Tong K-Y. The Effects of Voluntary, Involuntary, and Forced Exercises on Brain-Derived Neurotrophic Factor and Motor Function Recovery: A Rat Brain Ischemia Model. *PLoS ONE*. 2011;6:e16643.
3. Matsuda F, Sakakima H, Yoshida Y. The effects of early exercise on brain damage and recovery after focal cerebral infarction in rats. *Acta Physiol. Oxf. Engl.* 2011;201:275–287.
4. Luo CX, Jiang J, Zhou QG, Zhu XJ, Wang W, Zhang ZJ, et al. Voluntary exercise-induced neurogenesis in the postischemic dentate gyrus is associated with spatial memory recovery from stroke. *J. Neurosci. Res.* 2007;85:1637–1646.
5. Ploughman M, Granter-Button S, Chernenko G, Tucker BA, Mearow KM, Corbett D. Endurance exercise regimens induce differential effects on brain-derived neurotrophic factor, synapsin-I and insulin-like growth factor I after focal ischemia. *Neuroscience*. 2005;136:991–1001.
6. Risedal A, Zeng J, Johansson BB. Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* 1999;19:997–1003.
7. Tsuji M, Aida N, Obata T, Tomiyasu M, Furuya N, Kurosawa K, et al. A new case of GABA transaminase deficiency facilitated by proton MR spectroscopy. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2010;33:85–90.
8. Stell BM, Brickley SG, Tang CY, Farrant M, Mody I. Neuroactive steroids reduce neuronal excitability by selectively enhancing tonic inhibition mediated by delta subunit-containing GABAA receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003;100:14439–14444.
9. Maguire JL, Stell BM, Rafizadeh M, Mody I. Ovarian cycle-linked changes in GABA(A) receptors mediating tonic inhibition alter seizure susceptibility and anxiety. *Nat. Neurosci.* 2005;8:797–804.
10. Maguire J, Mody I. Neurosteroid synthesis-mediated regulation of GABA(A) receptors: relevance to the ovarian cycle and stress. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2007;27:2155–2162.
11. Borlongan CV, Sanberg PR. Elevated body swing test: a new behavioral parameter for rats with 6-hydroxydopamine-induced hemiparkinsonism. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 1995;15:5372–5378.
12. Nevins M, Langer B. The successful application of osseointegrated implants to the posterior jaw: a long-term retrospective study. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 1993;8:428–432.
13. Billat VL. Inter- and intrastain variation in mouse critical running speed. *J. Appl. Physiol.* 2005;98:1258–1263.
14. Baker SK, McCullagh KJ, Bonen A. Training intensity-dependent and tissue-specific increases in lactate uptake and MCT-1 in heart and muscle. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985. 1998;84:987–994.
15. Goutianos G, Tzioura A, Kyparos A, Paschalis V, Margaritelis NV, Veskokouk AS, et al. The rat adequately reflects human responses to exercise in blood biochemical profile: a comparative study. *Physiol. Rep.* 2015;3:e12293–e12293.
16. Salim S, Asghar M, Taneja M, Hovatta I, Chugh G, Vollert C, et al. Potential contribution of oxidative stress and inflammation to anxiety and hypertension. *Brain Res.* 2011;1404:63–71.

17. Schmidt A, Wellmann J, Schilling M, Strecker J-K, Sommer C, Schabitz W-R, et al. Meta-analysis of the Efficacy of Different Training Strategies in Animal Models of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2014;45:239–247.
18. Marsden DL, Dunn A, Callister R, Levi CR, Spratt NJ. Characteristics of exercise training interventions to improve cardiorespiratory fitness after stroke: a systematic review with meta-analysis. *Neurorehabil. Neural Repair*. 2013;27:775–788.
19. Bosch PR, Holzapfel S, Traustadottir T. Feasibility of Measuring Ventilatory Threshold in Adults With Stroke-Induced Hemiparesis: Implications for Exercise Prescription. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2015;96:1779–1784.
20. Boyne P, Dunning K, Carl D, Gerson M, Khoury J, Rockwell B, et al. High-Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training in Ambulatory Chronic Stroke: Feasibility Study. *Phys. Ther*. 2016;96:1533–1544.
21. Gjellesvik TI, Brurok B, Hoff J, Tørhaug T, Helgerud J. Effect of high aerobic intensity interval treadmill walking in people with chronic stroke: a pilot study with one year follow-up. *Top. Stroke Rehabil*. 2012;19:353–360.
22. Billinger SA, Arena R, Bernhardt J, Eng JJ, Franklin BA, Johnson CM, et al. Physical Activity and Exercise Recommendations for Stroke Survivors: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2532–2553.
23. Pang MYC, Charlesworth SA, Lau RWK, Chung RCK. Using aerobic exercise to improve health outcomes and quality of life in stroke: evidence-based exercise prescription recommendations. *Cerebrovasc. Dis. Basel Switz*. 2013;35:7–22.
24. Stoller O, de Bruin ED, Knols RH, Hunt KJ. Effects of cardiovascular exercise early after stroke: systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. [Internet]. 2012 [cited 2016 Nov 14];12. Available from: <http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-12-45>
25. Marzolini S, Oh P, McIlroy W, Brooks D. The feasibility of cardiopulmonary exercise testing for prescribing exercise to people after stroke. *Stroke J. Cereb. Circ*. 2012;43:1075–1081.
26. Askim T, Dahl AE, Aamot IL, Hokstad A, Helbostad J, Indredavik B. High-intensity aerobic interval training for patients 3-9 months after stroke: a feasibility study. *Physiother. Res. Int. J. Res. Clin. Phys. Ther*. 2014;19:129–139.
27. Laursen PB, Jenkins DG. The scientific basis for high-intensity interval training: optimising training programmes and maximising performance in highly trained endurance athletes. *Sports Med. Auckl. NZ*. 2002;32:53–73.
28. Fisher M, Feuerstein G, Howells DW, Hurn PD, Kent TA, Savitz SI, et al. Update of the Stroke Therapy Academic Industry Roundtable Preclinical Recommendations. *Stroke*. 2009;40:2244–2250.
29. Tang A, Sibley KM, Thomas SG, McIlroy WE, Brooks D. Maximal exercise test results in subacute stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2006;87:1100–1105.
30. Seo B, Kang S, Choi J, Cha J, Won Y, Yoon S. IO Workload Characterization Revisited: A Data-Mining Approach. *IEEE Trans. Comput*. 2014;63:3026–3038.
31. Lindner MD, Gribkoff VK, Donlan NA, Jones TA. Long-lasting functional disabilities in middle-aged rats with small cerebral infarcts. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci*. 2003;23:10913–10922.
32. Buga A-M, Di Napoli M, Popa-Wagner A. Preclinical models of stroke in aged animals with or without comorbidities: role of neuroinflammation. *Biogerontology*. 2013;14:651–662.
33. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat. Rev. Neurosci*. 2009;10:861–872.

34. Ito D, Tanaka K, Suzuki S, Dembo T, Fukuuchi Y. Enhanced Expression of Iba1, Ionized Calcium-Binding Adapter Molecule 1, After Transient Focal Cerebral Ischemia In Rat Brain. *Stroke*. 2001;32:1208–1215.
35. Ludwig A, Li H, Saarma M, Kaila K, Rivera C. Developmental up-regulation of KCC2 in the absence of GABAergic and glutamatergic transmission. *Eur. J. Neurosci*. 2003;18:3199–3206.







# Annexe 2





# Influence of Aerobic Training and Combinations of Interventions on Cognition and Neuroplasticity after Stroke

Annabelle Constans<sup>1†</sup>, Caroline Pin-barre<sup>1,2†</sup>, Jean-Jacques Temprado<sup>1</sup>, Patrick Decherchi<sup>1</sup> and Jérôme Laurin<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Aix-Marseille Université, CNRS, ISM, UMR 7287, Marseille, France, <sup>2</sup> Université Nice Sophia Antipolis, LAMHES, UPRES EA 6309, Nice, France

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Daniela Tropea,  
Trinity College Dublin, Ireland

### Reviewed by:

In Koo Hwang,  
Seoul National University,  
South Korea  
Ramesh Kandimalla,  
Emory University, USA

### \*Correspondence:

Jérôme Laurin  
jerome.laurin@univ-amu.fr

<sup>†</sup>These authors have equally contributed to this work and should be considered both as first authors.

**Received:** 30 May 2016

**Accepted:** 21 June 2016

**Published:** 30 June 2016

### Citation:

Constans A, Pin-Barre C, Temprado J-J, Decherchi P and Laurin J (2016) Influence of Aerobic Training and Combinations of Interventions on Cognition and Neuroplasticity after Stroke. *Front. Aging Neurosci.* 8:164. doi: 10.3389/fnagi.2016.00164

Stroke often aggravated age-related cognitive impairments that strongly affect several aspects of quality of life. However, few studies are, to date, focused on rehabilitation strategies that could improve cognition. Among possible interventions, aerobic training is well known to enhance cardiovascular and motor functions but may also induce beneficial effects on cognitive functions. To assess the effectiveness of aerobic training on cognition, it seems necessary to know whether training promotes the neuroplasticity in brain areas involved in cognitive functions. In the present review, we first explore in both human and animal how aerobic training could improve cognition after stroke by highlighting the neuroplasticity mechanisms. Then, we address the potential effect of combinations between aerobic training with other interventions, including resistance exercises and pharmacological treatments. In addition, we postulate that classic recommendations for aerobic training need to be reconsidered to target both cognition and motor recovery because the current guidelines are only focused on cardiovascular and motor recovery. Finally, methodological limitations of training programs and cognitive function assessment are also developed in this review to clarify their effectiveness in stroke patients.

**Keywords:** aging neuroscience, stroke rehabilitation, cerebral ischemia, angiogenesis, cognitive disorders, exercise intensity, neurotrophic factors, rat and human model

## INTRODUCTION

Sedentary older adults are prone to cardiovascular diseases, such as stroke (Bherer et al., 2013), which occurs when blood flow is interrupted to a part of the brain. This trauma leads to severe motor dysfunctions and it may also aggravate cognitive impairments resulting from normal aging (Rafnsson et al., 2007, 2009; Deary et al., 2009; Waldstein and Wendell, 2010). Indeed, stroke survivors have more than twice the risk of subsequently developing dementia compared with people who have never had a stroke (Tatemichi et al., 1992; Patel et al., 2002). For instance, a stroke situated on the left hemisphere might disturb language and comprehension, which reduce the ability to communicate (Karbe et al., 1990; Pirmoradi et al., 2016). When the right hemisphere is affected, the intuitive thinking, reasoning, solving problems as well as the perception, judgment and the visual-spatial functions could be impaired (Tatemichi et al., 1994; Patel et al., 2002; Cumming et al., 2012; Sun et al., 2014b; Harris et al., 2015; Tiozzo et al., 2015; Save-Pédebos et al., 2016). It makes thus

difficult for patients to locate objects, walk up or down stairs or get dressed. Consequently, cognitive disorders are one of the strongest predictor of the inability to return to work, that contribute to the socioeconomic burden of stroke (Kauranen et al., 2013). However, stroke-induced cognitive disorders are often underestimated relative to motor impairments because they are confused with pre-existing symptoms of age-related mild cognitive impairments or Alzheimer’s Disease (AD; Figure 1; Sun et al., 2014b; Corriveau et al., 2016). Furthermore, cognitive impairments are frequently associated with poor motor recovery (Patel et al., 2002; Leśniak et al., 2008; Rand et al., 2010). It suggests that stroke-induced cognitive dysfunctions and brain plasticity might also affect the stability, flexibility and learning of complex movements (e.g., locomotion, unimanual aiming, bimanual coordination), in which cognitive resources are highly involved as it was already observed in older adults (Temprado et al., 1999, 2013; Sleimen-Malkoun et al., 2012, 2013; Cohen et al., 2016).

It is thus of great importance to find effective interventions to induce both motor and cognitive improvement after stroke. In this respect, it is now widely established that aerobic training enhances cardiorespiratory fitness, muscular endurance and functional recovery of stroke patients resulting in a higher quality of life (Ivey et al., 2005; Macko et al., 2005; Marsden et al., 2013). Over the past few years, few studies have also shown that aerobic training could improve cognitive functions and promotes neuroplasticity in stroke patients (Quaney et al., 2009;

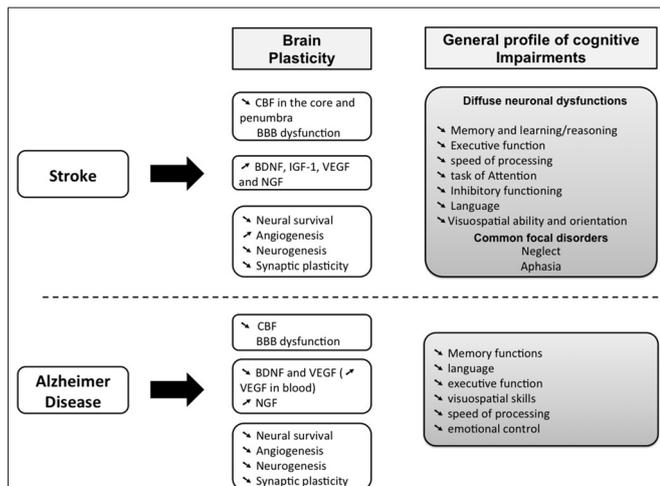
Rand et al., 2010; Wogensen et al., 2015). In support of these observations, animal studies have revealed that such training effects on cognitive functions might be partially mediated by the release of neurotrophic factors that promotes angiogenesis, neurogenesis, synaptogenesis and synthesis of neurotransmitters that could not be directly investigated at central level in humans (Churchill et al., 2002; Cotman et al., 2007; Lövdén et al., 2010). However, despite firm evidence supporting the use of aerobic exercise for stroke patients, the mechanisms underlying neuroplasticity that is at origin of cognitive and motor recovery in stroke patients remain unknown.

In the present review, we first examine how aerobic training might play a beneficial role on cognition after stroke. In particular, we highlight the influence of aerobic training on neuroplasticity in both human and animal. We also discuss whether additional rehabilitation strategies and/or pharmacological treatments could accentuate neuroplasticity and consequently, the recovery of cognitive functions. In addition, we present the different exercise parameters that should be taken into account in aerobic training, namely: intensity, duration, frequency (number of session per week) and types of exercise as well as timing of training initiation after stroke onset. Indeed, they might differ in their effectiveness to improve cognition and motor functions. Therefore, classic recommendations for aerobic exercise are reconsidered to target cognition as well as motor and cardiovascular functions. Finally, we discuss about the methodological limitations that may hamper the understanding of aerobic training effects on cognition both in human and animal studies.

## INFLUENCE OF AEROBIC TRAINING ON NEUROPLASTICITY AND COGNITIVE FUNCTIONS

Cognitive disorders (i.e., executive function and/or information processing speed), motor dysfunctions (i.e., locomotion, balance and strength impairments) and cardiorespiratory fitness weakness are frequently observed in both elderly and stroke people. However, the severity of these impairments is exacerbated due to ischemia in older stroke patients (Gordon et al., 2008; Billinger et al., 2012; Cumming et al., 2013; Harada et al., 2013). Moreover, some neural mechanisms involved in cognitive disorders appear to be close between aging and cerebral ischemia. Specifically, a decrease of neurotrophic factor release (Ang et al., 2003; Silhol et al., 2005; Chae and Kim, 2009) or an abnormal level of oxidative stress and inflammation in hippocampus have been observed in both population (Joseph et al., 2005; Wang et al., 2007). In addition, cerebral blood flow decreases in ischemic region (Cupini et al., 2001; Zhang et al., 2013a) while the reduced vessel density in aging brain leads to an overall reduced blood flow and oxygenation into the brain (Petcu et al., 2010). Therefore, promoting angiogenesis might be critical for these two populations.

In numerous studies, it was demonstrated that aerobic training could induce beneficial effects on brain plasticity and associated cognitive functions as well as motor and



**FIGURE 1 | Comparison of the main cognitive impairments between stroke patient and people with Alzheimer Disease (AD).** Both AD and cerebrovascular disease increase with age. Although the cause of stroke and AD are distinct, we can observe that the cognitive impairments can be confused because these two brain disturbances could lead to dementia. The hypothesis of vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID) is that cognitive impairments result from cerebrovascular damages and thus cover the effect of AD, cerebrovascular diseases, including stroke, on cognition (Corriveau et al., 2016). It can be added that more stroke is severe, more the risk of dementia is high. Micro-infarct, silent stroke or small vessel insults are often related to mild cognitive impairments (see also McDonnell et al., 2011; Cumming et al., 2012). However, the outcomes on brain plasticity is specific to each brain disorders (Sopova et al., 2014).

cardiorespiratory functions in aging population (Patel et al., 2002; McAuley et al., 2004; Kramer and Erickson, 2007; Leśniak et al., 2008; Erickson and Kramer, 2009). Thus, it can be hypothesized that such training could lead to similar positive effects on cognitive functions in stroke patients. In the following, we present evidence supporting this hypothesis in both older adults and animal studies. Then, on the basis of the few available studies in the literature, we made an overview of the effects of aerobic training on cognitive functions in people and animal with cerebral ischemia.

## Studies on Healthy Older Adults

It is now recognized that aerobic training stimulates the positive plasticity of the aging brain. Such exercise-related plasticity mediates the maintenance, or even the increase, of cognitive performance as indicated by the improvement of executive functions and long-term memory. Such enhancements were observed in spite of the heterogeneity of methods, subject characteristics, training parameters or cognitive tasks used in the related studies (Colcombe and Kramer, 2003). Thanks to the use of sophisticated brain imaging technologies, cerebral modifications induced by aerobic training has been observed at both structural (i.e., increase in white and gray matter volumes and changes in synaptic connections) and functional (i.e., changes in brain activation patterns) levels (Churchill et al., 2002; Cotman and Berchtold, 2002; Colcombe and Kramer, 2003; Colcombe et al., 2004a,b, 2006; McAuley et al., 2004; Erickson and Kramer, 2009; Greenwood and Parasuraman, 2010; Voss et al., 2010a,b). For instance, using functional magnetic resonance imagery (fMRI), it was shown that elderly people aerobically trained displayed a higher activation of brain areas involved in attentional control and inhibitory functioning, while a reduced activation is observed in brain areas involved in behavioral conflict (Colcombe et al., 2004a). Additionally, 12-week of both bike and treadmill aerobic training increases the hippocampal and anterior cingulate cortex cerebral blood flow and also an immediate and delayed verbal memory. Such increase is closely related to neuroregeneration (Petcu et al., 2010; Chapman et al., 2013; Duzel et al., 2016). This result was recently reinforced by showing with the use of gadolinium-based perfusion imaging (3 Tesla MRI) that aerobic fitness improvement in healthy older adults is correlated with changes in hippocampal perfusion and volume that were positively related to changes in recognition memory and early recall for complex spatial objects (Maass et al., 2015).

Circulating neurotrophic factor measurements such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF; see below for details) might also explain the influence of aerobic training on neuroplasticity and cognition in Human but this point remains controversial (Cotman et al., 2007). In the one hand, few studies have observed an increase in serum BDNF level in older adults after 1-year of aerobic training that was correlated with an increase in hippocampal volume and improvement in spatial memory performance as well as in executive function (Erickson et al., 2012; Leckie et al., 2014). Specifically, Leckie et al. (2014), revealed that the oldest subjects exhibited the greatest

increase in circulating BDNF levels and improvement in task performance after training. This observation suggests that age affects BDNF serum levels (Leckie et al., 2014). On the other hand, numerous studies did not provide robust evidence for enhancement of these neurotrophic factors after several weeks of training in aging people (Voss et al., 2013; Maass et al., 2015). For instance, serum BDNF, VEGF and IGF-1 level did not increase after 12-month of aerobic or non-aerobic (stretching exercises) training despite an increase of connectivity in the temporal lobe between the bilateral parahippocampus and the bilateral middle temporal gyrus (Voss et al., 2013). Recently, Maass et al. (2015), confirmed these results by showing that no difference in changes of circulating BDNF, VEGF and IGF-1 was observed after 3-month of treadmill (training group) or progressive-muscle relaxation/stretching (control group) despite an increase of hippocampal perfusion and volume (Maass et al., 2015). On the basis of these results, it was suggested that the training-related improvement of cerebral perfusion could lead to beneficial effects on neural function without any contribution of growth factors.

These contradictory findings might result from limitations associated with the circulating serum growth factor measurements and training protocols. For instance, nutritional status and changes in energy balance inducing by exercise interventions might affect growth factor levels (Monteleone et al., 2004). Moreover, as it was previously mentioned (Coelho et al., 2013), studies presented different training durations and exercise intensity and heterogeneous samples. Authors also included a different proportion of females and/or males in their studies. Such imbalance in gender composition of experimental groups could have an effect of baseline serum BDNF that might hide possible influence of aerobic training (Komulainen et al., 2008; Driscoll et al., 2012). It has also been suggested that the variable time-windows of circulating growth factor measurements and the analysis techniques used for quantifying blood growth factor levels could also affect the results and need to be clarified (Maass et al., 2015). Finally, data from circulating growth factor assessment should be interpreted with caution since no direct relationships between circulating and brain growth factor levels has been found in human. Studies on human only demonstrated that peripheral BDNF was associated with cognitive performance and cerebral structure integrity (Ventriglia et al., 2013). However, it was also established in animal model that BDNF, VEGF and IGF-1 might have the potential to cross the blood-brain barrier (BBB) in both directions in the central nervous system (CNS; Pan et al., 1998; Cotman et al., 2007). As an illustration, Karege et al. (2002), demonstrated that serum BDNF was positively correlated with cortical BDNF in rat model. In addition, blocking the peripheral IGF-1 or VEGF access to the brain impeded exercise-induced plasticity in the hippocampus (Karege et al., 2002; Cotman et al., 2007). However, other studies have shown in neurological disorders such as stroke and depression that changes in regional brain BDNF levels are not associated with changes of BDNF levels in peripheral blood (Elfvig et al., 2010; Béjot et al., 2011). To date, it thus remains difficult to clearly determine the real role of circulating growth factors on cognitive function in older subjects.

## Studies on Healthy Animals

Animal experiments could provide information about neuroplasticity mechanisms at cellular level in brain areas involved in cognitive functions. To date, three main neurotrophic factors have been identified to contribute to increase neuroplasticity after aerobic training: (i) the VEGF, which is a protein whose main role is to stimulate angiogenesis; (ii) the BDNF, which is a critical protein involved in brain plasticity. Indeed, this neurotrophin mediates numerous proteins expressions and molecular pathways, i.e., synapsin-I and synpatophysin, both involved in synaptic transmission and neurotransmitter release, C-AMP response element-binding protein (CREB) and beta calcium/calmodulinedependent kinase II ( $\beta$ -CaMKII) both contributing in long-term potentiation (LTP). BDNF thus promotes synaptic plasticity, neurogenesis and neuronal survival within the hippocampus (Vaynman et al., 2004; Cassilhas et al., 2012); and (iii) the IGF-1, which is a peptide that crosses the BBB and stimulates neurogenesis and angiogenesis. These growth factors act together to promote training-related benefits in brain plasticity and associated cognitive functions.

It was found in adult rats that aerobic training induced-angiogenesis is associated with an increase in brain VEGF mRNA and protein (Ding et al., 2006; Cotman et al., 2007). Moreover, Swain et al. (2003), have proved that prolonged voluntary exercise induced an increase of blood volume in the motor cortex of 19% greater than control animals (Swain et al., 2003). Angiogenesis needs to be promoted because some animal studies have suggested that angiogenesis was closely linked to adult neurogenesis and other neuroplasticity mechanisms (Pereira et al., 2007).

It was demonstrated that 8-week of aerobic training on treadmill induced an improvement in learning speed and spatial learning. Authors suggested that these results could be explained by an increase of hippocampal BDNF and IGF-1 and more precisely by the activation of BDNF/TrkB/ $\beta$ -CaMKII pathway and to a lesser extent to IGF-1/IGF-1R/Akt (also known as protein kinase B) pathway (Cassilhas et al., 2012). Radák et al. (2001, 2006) indicated that short- and long-term memory was improved after 8 weeks of regular swimming exercise in middle-aged rats (14-month-old). BDNF and nerve growth factor (NGF) expressions were up-regulated as well as a reduction of accumulation of reactive carbonyl derivatives that are known to damage proteins, nucleic acids and lipids (Radák et al., 2001, 2006). Similarly, one study on aging rat model, induced by D-galactose injection, has shown that 8-week of moderate aerobic training treadmill could importantly increase both level of NGF and his receptor, the tyrosine kinase A (TrkA) in the hippocampus. NGF/TrkA activates the phosphoinositide 3-kinase (PI3-K)/Akt pathway that decreases apoptosis (Wiesmann and de Vos, 2001; Chae and Kim, 2009). Excessive reactive oxygen species (ROS) production can also trigger apoptosis in brain areas such as the hippocampus that contribute to neurodegenerative disorders and cognitive function impairments in aging people. However, moderate intensity training on treadmill (18 m/min, 30 min/day during 15 weeks) in middle-age female rats (12-month-old) could enhance antioxidant defense system and thus induced a

neuroprotective effect in the hippocampus (Marosi et al., 2012). Training also facilitated the release of metabolic proteins in the hippocampus such as mitochondrial precursor of ornithine aminotransferase and isocitrate dehydrogenase subunit alpha. However, these results remain difficult to interpret because authors suggested that alteration of mitochondrial proteins may be either reflecting mitochondrial damage or adaptation to mitochondrial dysfunction (Kirchner et al., 2008).

## Studies on Stroke Patients

Only three studies investigated the role of aerobic training on cognition in stroke patients (Table 1). Two of them indicated that aerobic training might reduce cognitive disorders by improving functional outcomes as well as motor learning by the increase of information processing speed and implicit memory while executive functions remain affected (Quaney et al., 2009; El-Tamawy et al., 2014). However, patients did not preserve long-term beneficial effects 8 weeks after the end of aerobic training (Quaney et al., 2009). Contrary to what was observed in healthy subject, an acute and short aerobic exercise on treadmill (20 min; 70% of the heart rate reserve) did not induce cognitive improvement in stroke patient while a slightly improvement of the movement of upper-extremity was observed (Ploughman et al., 2008).

## Studies on Animal with Cerebral Ischemia

Consistent with healthy older animals, neuroplasticity can be partially promoted by aerobic training through up-regulation of the expression of BDNF, synapsin-I and post-synaptic density protein 95 (PSD-95), also involved in LTP within hippocampus (dentate gyrus, CA1 and CA3 areas) and by increase of both CREB phosphorylation and newborn cell survival (Luo et al., 2007; Shih et al., 2013). The beneficial effect of training was reinforced when the activation of the high affinity BDNF receptor, the TrkB, was blocked because the function of BDNF was reduced and the exercise-induced spatial learning enhancement was impeded (Griesbach et al., 2009). Thus, consistent with data collected within aging rodents, it is supposed that BDNF-mediated pathway contributed to explain the improvement of spatial memory performances after cerebral ischemia. Furthermore, spatial memory performances were positively correlated with an increase of both newborn cell survival in bilateral dentate gyrus and restored microtubule-associated protein 2 (MAP2) density after cerebral ischemia (Luo et al., 2007; Shimada et al., 2013). Treadmill training might also protect against cognitive impairments in rats with bilateral common carotid artery occlusion (CCAO) by reducing the lipoperoxidation in the hippocampus through an increase of antioxidant capacity and by improving the acquisition of a spatial task as well as the performance for both retention and working memory (Figure 2; Cechetti et al., 2012). In addition, few weeks of treadmill training in rat with cerebral ischemia increases the VEGF, and its regulatory protein, caveolin-1, and improves the cerebral blood flow in ischemic region (Zhang et al., 2013a; Gao et al., 2014). However, no study has directly shown that vascular changes could contribute to explaining the cognitive disorders.

**TABLE 1 | Summary of aerobic training protocols with or without combination (pharmacological agents or other types of exercise) and their effects on cognition in stroke patient.**

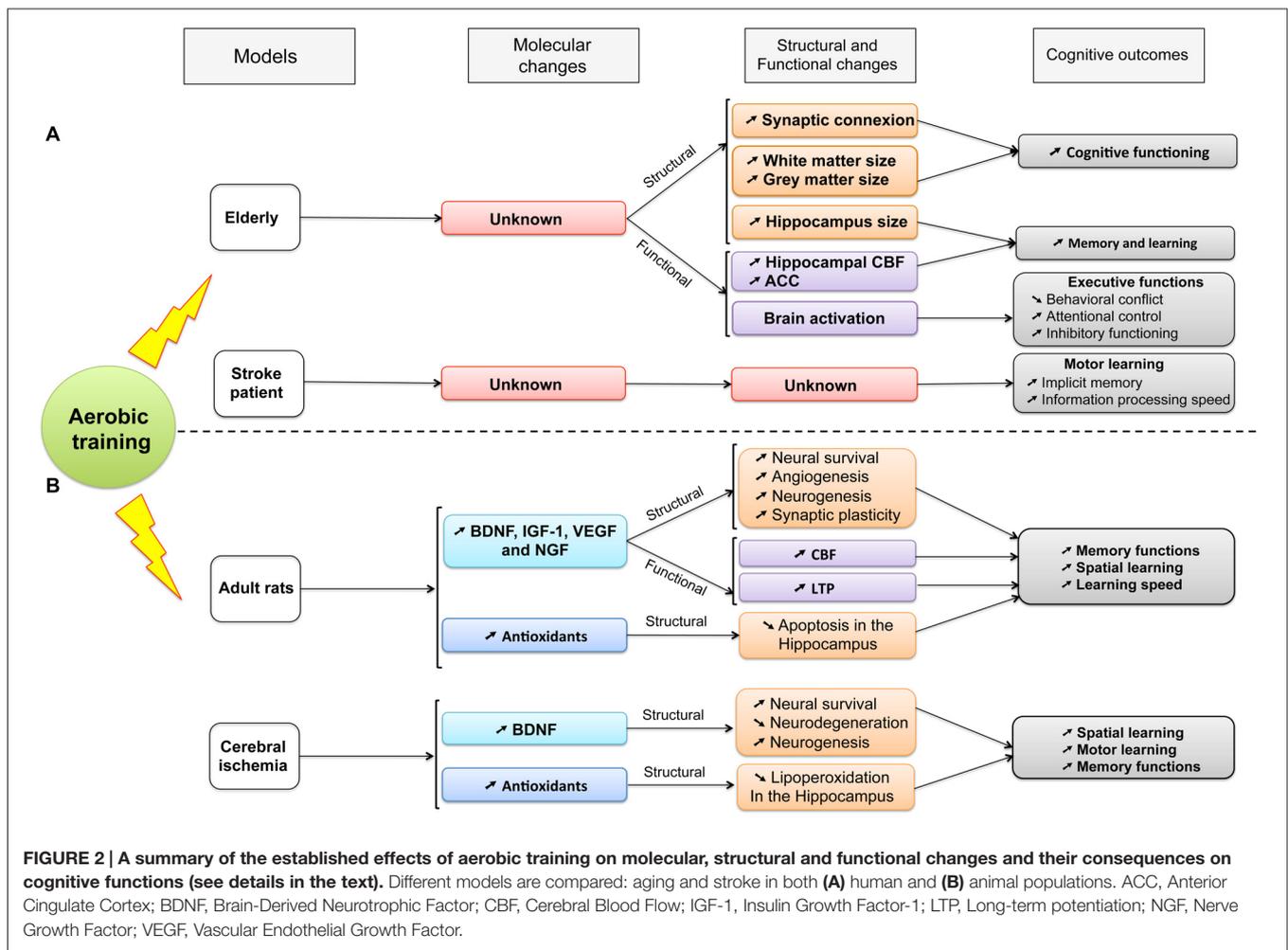
Studies	Participants	Aerobic training	Combination	Cognitive assessments	Results
Ploughman et al. (2008)	$n = 21$ ; ( $61.4 \pm 10.2$ years old); 6 months to 5 years post-stroke.	- AEX: single bout of 20 min on BWSTT at 70% of THR or 13 on The Borg RPE Scale. - Control condition: 20 min review of home exercises.	none	- TMT-A and B - Symbol digit substitution test - Paced auditory serial addition test	No significant improvement observed No relationship between exercise intensity and cognitive tests.
Quaney et al. (2009)	$n = 38$ ( $58.96 \pm 14.68$ and $64.10 \pm 12.30$ years old); > 6 months post-stroke.	- AEX: 45 min on cyclo-ergometer 3 times/week for 8 weeks at 70% HRmax ( $n = 19$ ). - Control group: Upper- and lower-extremities stretching activities 45 min on cyclo-ergometer 3 times/week for 8 weeks at home ( $n = 19$ ).	none	- WCST - Stroop task - TMT-A and B - SRTT test - PGFM	↗ $VO_{2peak}$ ↗ Complex motor learning tasks No significant improvement observed of executive function measures
Rand et al. (2010)	$n = 11$ ( $67 \pm 10.8$ years old); > 4 years post-stroke.	AEX: 1 h composed of stretching, balance, task specific exercises and 20 min of moderate exercise on The Borg RPE Scale (somewhat hard), 2 times/week for 6 months.	1 h of recreation time, 2 times/week for 6 months.	- Digit backwards - TMT - RAVLT - WWT - Digit symbol - Stroop test	↗ Dual task, response inhibition and memory at 3 months ↗ Executive functions ↗ Response inhibition at 6 months ↗ $VO_2$ max at 3 and 6 months
Kluding et al. (2011)	$n = 9$ ( $63.7 \pm 9.1$ years old); > 6 months post-stroke.	AEX: 1 h on TBRS, 3 times/week for 12 weeks.	Lower extremity muscle strengthening exercises: 1 h, 3 times/week for 12 weeks.	- Digit span backwards task - Flanker test - Memory component of the SIS	↗ Digit span backwards task ↗ SIS total score (including memory subscale) Significant relationship between improvement of aerobic and Flanker tests

(Continued)

TABLE 1 | (Continued).

Studies	Participants	Aerobic training	Combination	Cognitive assessments	Results
Marzolini et al. (2013)	n = 41 (63.6 ± 13.5 years old); 10 weeks post-stroke (74 ± 135 days).	AEX: treadmill or cyclo-ergometer depending on patient ability, 20–60 min, 5 times/week for 6 months at 40–70% of HRR or VO <sub>2peak</sub> . HR achieved at the ATge and/or 11–6 on the RPE of the Borg Scale. Intensity was progressively increased.	Resistance training during 6 months: - 50% to 60% of 1RM for non-affected limb; - ≥ 50% of 1RM and/or 13–14 RPE on the last repetition on the affected limb. - Intensity from 10–15 repetitions.	MoCA (7 different cognitive domains): - Visuo-spatial and executive function - Attention and concentration - Language - Delayed recall - Orientation - Abstraction - Naming	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ VO<sub>2peak</sub></li> <li>↗ VO<sub>2</sub> at the ATge</li> <li>↗ Upper- and lower-muscular strength</li> <li>↗ Attention and concentration</li> <li>↗ Visuo-spatial and executive function</li> </ul>
El-Tamawy et al. (2014)	n = 30 (49.67 ± 6.98 and 48.4 ± 6.39 years old); 3–18 months post-stroke.	AEX: 30 min, 3 times/week for 8 weeks of physiotherapy program + 45 min cyclo-ergometer Control group: 30 min, 3 times/week for 8 weeks of physiotherapy program	none	- ACER test	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ serum BDNF level</li> <li>↗ ACER for AEX group</li> <li>Significant correlation between changes in serum BDNF level and in ACER test</li> </ul>
Bartolo et al. (2015)	n = 47 (64.5–67 years old); Within the previous 2 weeks post-stroke.	L-deprenyl (n = 23) Placebo group (n = 24) Both groups: 1 h of physiotherapy (6 days/week) + 30 min of cyclo/arm-ergometer training (5 days/week) + 1 h of occupational therapy (3 days/week) during 6 weeks.	L-deprenyl: 10 mg/day once day during 6 weeks.	- TMT-A and B - MoCA and RAVLT - Logical memory - Digit Span - Corsi's test - Attentive matrices - Stroop test - Symbol digit - PM-47 and FAB - Phonological fluency - Semantic fluency	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ Logical memory</li> <li>↗ Attentive matrices</li> <li>↗ TMT-A and B</li> <li>↗ PM-47</li> <li>↗ MoCA</li> <li>↗ Digit Span</li> <li>↗ Stroop test</li> </ul>

↗ indicate an increase, ↘ a decrease respectively; BWSTT: Body-Weight-Supported Treadmill Training; THR: Target Heart Rates; RPE: Rating of Perceived Exertion; TMT: Trail making tests parts A and B; AEX: Aerobic Exercise; HRR: Heart Rate Reserve; HRmax: Heart Rate Maximal; WCST: Wisconsin Card Sorting test; SRTT: Serial Reaction Time Task; PGFM: Predictive Grip Force Modulation; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; WWT: Walking While Talking; SIS: Stroke Impact Scale; ATge: Gas Exchange Anaerobic threshold; ACER: Addenbrooke's cognitive examination-revised; TBRS: Total Body Recumbent Stepper; MoCA: Montreal Cognitive Assessment ; PM-47: Raven's Coloured Progressive Matrices 47; FAB: Frontal Assessment Battery; BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor.



## IS THE COMBINATION OF AEROBIC TRAINING WITH OTHER TYPES OF THERAPIES EFFECTIVE FOR IMPROVING COGNITION RECOVERY AFTER STROKE?

### Combination with Other Rehabilitation Exercises

The question arises of whether different types of exercise could be combined to improve the effects that they could have separately. As reviewed by Chang et al. (2012), resistance exercise alone could positively impact selective cognitive functions in older adult such as information-processing speed, attention and several aspects of memory and executive functions (Chang et al., 2012). It was postulated that the main potential underlying mechanism for these benefits is based on resistance training-induced IGF-1 both in brain and blood circulation. Moreover, growing evidence have shown that the combination of aerobic and resistance training induced superior beneficial effect on cognition than aerobic exercise alone in aging population (Colcombe and Kramer, 2003). In this way, the association between resistance and aerobic training might be a potential strategy to further facilitate the

cognitive function recovery in stroke population. However, few studies have been conducted to test this attractive hypothesis (Rand et al., 2010; Kluding et al., 2011; Marzolini et al., 2013). Results indicated that combination of aerobic training and lower extremity muscle strengthening improved executive functions, attention and voluntary motor control (Kluding et al., 2011). This is consistent with the study carried out by Marzolini et al. (2013), in which 6 months of both aerobic training at moderate intensity associated with resistance exercises induced improvements in the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores in subdomain of attention/concentration and visuospatial/executive functioning (Marzolini et al., 2013). Another study on chronic stroke patients combining aerobic training with stretching, balance and task-specific exercises as well as sessions of recreation time has shown an improvement in verbal memory and cognitive flexibility but did not promote executive function (Rand et al., 2010). However, since the isolated effects of resistance and aerobic training were not compared with the combination of both of them, it remains difficult to ensure that such combination induces superior beneficial effects on cognition than aerobic intervention alone after stroke. It should also be noticed that the neuroplasticity associated with cognition

recovery after combination of aerobic and other rehabilitation strategies has not been investigated in both human and animal stroke studies.

## Combination of Aerobic Training with Pharmacological Treatments

Currently, both aerobic and behavioral training have been shown to improve cognition on stroke patient but it remains insufficient to induce total recovery (Quaney et al., 2009; Cherry et al., 2014). Thus, it seems crucial to find new strategy combinations including aerobic exercise to amplify the effects on cognition. Many pharmacological treatments are possible candidates to improve cognitive function after stroke by stimulating brain plasticity. For instance, the drug memantine, used for the treatment of moderate to severe dementia of the Alzheimer's type, could increase synaptic plasticity and LTP and decrease overactivation of N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptors (NMDA-r) in order to limit excitotoxic neuronal death (Martin and Wang, 2010; Berthier et al., 2011). Other substances, like citicoline, an intermediate in the generation of phosphatidylcholine from choline, could increase the level of acetylcholine and dopamine as well as decrease infarct volume in animal model with cerebral ischemia (Alvarez-Sabín and Román, 2011).

To date, only the intravenous (IV) recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) was approved by the USA Food and Drug Administration for the treatment of acute ischemic stroke in human (Marshall, 2015). The rt-PA is focused on thrombolytic events and could reduce the infarct volume (Nys et al., 2006) by restoring cerebral blood flow and oxygen supply to ischemic brain tissue (Thompson and Ronaldson, 2014). When rt-PA is administered within the first 3 h after stroke, it could improve clinical outcomes and activities of daily life from 3, 6 and 12 months (Kwiatkowski et al., 1999; Nys et al., 2006; Murao et al., 2014). However, the effects of rt-PA administration during the first 24 h on cognitive functions are limited to aphasia that is explained by the reperfusion of language areas (only for one-third of patient; Nys et al., 2006; Hajjar et al., 2013; Kremer et al., 2013). Only one study used rt-PA in combination with physical activity during leisure-time. Results showed that combination of the 2 strategies did not accentuate the cognitive and physical improvements compared to rt-PA alone after 3 months (Decourcelle et al., 2015).

In preclinical study, L-deprenyl is a pharmacological treatment used to decrease ROS known to contribute to neuronal cell death in the ischemic core following permanent middle cerebral artery occlusion in mice (Unal et al., 2001). This substance has already shown the clinical effectiveness on cognitive functions in the elderly human with AD (Wilcock et al., 2002). L-deprenyl generates an amphetamine-like effect by acting on the release of dopamine and hampering its reuptake that contribute to the modulation of both attention and executive functions (Table 1; Bartolo et al., 2015). After stroke, combination of both L-deprenyl and standard rehabilitation including physiotherapy, cycle arm-ergometer training and occupational therapy during 6 weeks showed an improvement

of logical memory, visual selective attention and non-verbal reasoning (Bartolo et al., 2015). However, this study did not compare the effect of such combination with the L-deprenyl treatment effect or the standard rehabilitation alone. Therefore, it remains difficult to postulate that the combination of these two strategies reinforced the cognitive recovery. In rat model, D-amphetamine administration combined to locomotor training enhances locomotor recovery after cortical injury (Feeney et al., 1982; Ramic et al., 2006). Moreover, other study assessed the effect of D-amphetamine administration combined with functional rehabilitation and physical therapy alone on cognitive memory performance and motor recovery after embolic stroke. Results showed that D-amphetamine with functional rehabilitation was more effective to improve cognitive performance than training alone, especially for memory, but the latter could improve fine motor performance (Rasmussen et al., 2006). By contrast, it was found in stroke patient that the combination of unique training session of—lower-extremity stability platform task, upper-extremity simulated feeding task and declarative learning—with D-cycloserine treatment did not accentuate the effect of motor and cognitive training (Cherry et al., 2014). This agent is already known to improve both motor and cognitive functions through increasing LTP in the hippocampus by regulating NMDA-r (Yaka et al., 2007). Cherry et al. (2014) postulated that an unique training session is not enough to amplify pharmacological treatment and that D-cycloserine could not act on the reduced NMDA-r function, and thus, on the motor task learning after stroke.

Finally, the review of literature suggests that no efficient combination between pharmacological treatments and training has yet found to improve recovery on cognitive functions. However, several combinations of pharmacological treatments and aerobic training have proven effectiveness on motor recovery after cerebral ischemia (Pin-Barre and Laurin, 2015). For example, the combination of both S-nitrosoglutathione and training accentuated neuroplasticity (reduce excitotoxicity, inflammation and protect BBB integrity) and motor recovery (Sakakima et al., 2012). Future studies should investigate the effects of these types of associations on cognitive recovery.

## MOTOR VS. COGNITIVE FUNCTION RECOVERY: CAN AEROBIC TRAINING SIMILARLY FACILITATE BOTH?

Currently, the recommendations for the use of aerobic training after stroke were only established according to the effectiveness of endurance programs on cardiovascular and motor functions (Pang et al., 2013; Billinger et al., 2014). The cognitive outcomes are thus not taken into account for prescribing physical exercise. However, several findings arising from rodent studies indicate that the most appropriate intensity, the optimal timing to initiate training and the exercise mode (type of exercise) for improving motor performance might be different to improve cognitive function and motor recovery.

## Cognitive Performance Improvement by Aerobic Training

### Exercise Intensity

Low-intensity aerobic training seems to be more effective than high-intensity training to promote cognitive health. Indeed, animal studies have shown that low-intensity training induced superior positive effects on spatial learning task in a water maze test and on both object recognition and location tasks than intense training (Shih et al., 2013; Shimada et al., 2013). Such cognitive task improvements were concomitant with an increase in plasticity-related proteins such as the increase of hippocampal BDNF level, synapsin-I as well as the number of dendritic spines and the number of neurons in the ipsilateral dentate gyrus (Shen et al., 2013; Shih et al., 2013; Shimada et al., 2013). It was mainly explained by the fact that, compared to low-intensity exercise, the high-intensity exercise induced higher levels of stress-hormone, which might downregulate BDNF level in hippocampus (Schaaf et al., 1999; Soya et al., 2007). Nevertheless, caution is required concerning the chosen running intensity. Indeed, the speed, fixed to 20–22 m/min, was considered as “high” intensity in Shih and Shimada’s studies (Shih et al., 2013; Shimada et al., 2013) while others have classified such range of speed as moderate intensity (Sun et al., 2008; Ni et al., 2012). Therefore, the real influence of exercise intensity based on physiological parameters (for example, lactate threshold or  $VO_{2peak}$ ) on cognitive recovery remains to be further investigated (see “Methodological Considerations” Section).

### Timing of Training Initiation

Late exercise, beginning after the first week post-brain injury, is more effective than early exercise (starting during the first week) to improve cognitive functions. Indeed, spatial learning and retention were better improved with the late training and was associated with the upregulation of BDNF (Griesbach et al., 2004; Clark et al., 2008). Voluntary running wheel training, starting 1 week after transient focal cerebral ischemia in mice, promoted neurogenesis in the adult dentate gyrus and spatial memory rebuilding (Luo et al., 2007). Interestingly, the Schmidt meta-analysis indicated that a start of skilled forelimb training from days 1 to 5 post-injury was more effective to improve cognitive function compared to late training (Bland et al., 2000; Wurm et al., 2007; Schmidt et al., 2014). It might be suggested that motor skilled training might start before aerobic training to improve cognitive functions.

### Forced vs. Voluntary Training

The training mode might also influence the neuroplasticity underlying cognitive performance. Some studies have recently demonstrated that involuntary exercise (functional electrical stimulation), forced (treadmill) and voluntary (running wheel) training have similar beneficial effects on cognitive function after cerebral ischemia as indicated by improvement of both object recognition and location tests (Lin et al., 2015). Moreover, these three training regimens enhanced the levels of synapsin I, synaptophysin, PSD-95, MAP-2 and Tau protein in the hippocampus. It was confirmed by a previous study on

healthy rats where 6 weeks of forced swimming or voluntary running resulted in similar increase of hippocampal BDNF level and in similar effect on learning capabilities and short/long term memories (Alomari et al., 2013). Nevertheless, other studies indicated divergent results. On one side, Hayes et al. (2008), demonstrated that, after 2-h of middle cerebral artery occlusion, forced treadmill training reduced infarct volume and increased the gene expression of heat shock proteins (Hsp), in particular the 27 kDa Hsp and the 70 kDa Hsp mRNA than voluntary exercise despite higher corticosterone level. The Hsp acts in the brain as molecular chaperones with neuroprotective activities (Hayes et al., 2008). Other authors indicated that 12 weeks of forced treadmill training could protect against cognitive and biochemical impairments caused by CCAO in rat (Cechetti et al., 2012). Similar results were found after whole-brain irradiation where forced running training reduced the neurocognitive deficits but also the hippocampal neurogenesis impairments, i.e., the down-regulation of BDNF-mediated pathway (including TrkB receptors, Akt and CREB, for example; Ji et al., 2014). On other side, some authors indicated that voluntary exercise is the most effective training in up-regulating the hippocampal BDNF level (Luo et al., 2007; Ke et al., 2011). Indeed, Ke et al. (2011), compared the effect of voluntary, involuntary and forced training after cerebral ischemia in rat. Results indicated that 7-day intervention of voluntary training induced higher level of BDNF in the hippocampus than the other modes (Ke et al., 2011). Such divergent results might be attributable to variable experimental designs.

## Motor Performance Improvement by Aerobic Training

### Exercise Intensity

To date, post-stroke guidelines recommend moderate-intensity continuous aerobic training to improve aerobic capacity and motor recovery (40–80% of the maximum heart rate reserve; 3–5 sessions/week; 20–60 min/session). However, it was demonstrated that high-intensity exercise could improve aerobic fitness by increasing the peak oxygen uptake ( $VO_{2peak}$ ) and 6-min walk performances, that remained higher 1 year after the end of training compared with baseline value (Globas et al., 2012). In addition, it has been found that the high-intensity interval training (HIT) could promote superior beneficial cardiovascular and muscular adaptations among persons with different cardiorespiratory disorders (Rognmo et al., 2004; Wisløff et al., 2007). HIT is defined as repeated series of brief and intense exercise separated by active or passive rest periods. This type of intense training is also well known to be a time-efficient strategy to promote metabolic adaptations because the total session duration is strongly reduced compared to traditional moderate-intensity continuous aerobic training (Sun et al., 2014b). Such finding is important given that “lack of time” remains the most cited barrier to regular aerobic exercise participation.

It was observed that HIT is well accepted for ambulatory chronic stroke and could induce encouraging improvements of

quality of life as observed by improvements of  $VO_{2peak}$  and work economy (Gjellesvik et al., 2012; Boyne et al., 2013; Mattlage et al., 2013). Recently, only one study has compared HIT (series of 30 s at maximum tolerated treadmill speed separated by 30–60 s rest periods) and traditional moderate-intensity continuous aerobic training (Boyne et al., 2016). Authors indicated that no clear difference between HIT and moderate-intensity continuous aerobic training was observed because of a small sample size. Nevertheless, this type of training seems to be feasible and safe because no adverse events occurred.

### Timing of Training Initiation

It was postulated in human studies that starting rehabilitation program in the acute-subacute phase after stroke could prevent complications relating to prolonged inactivity (i.e., deconditioning period) and presented a low relative risk for adverse effects (Musicco et al., 2003). Numerous studies in rodents with cerebral ischemia have also observed that an early starting aerobic exercise (from days 1 to 5) was more effective to improve the running performance and to reduce the infarct volume compared to late training (Bland et al., 2000; Luo et al., 2007; Schmidt et al., 2014). For example, Park et al. (2010), indicated that early treadmill training could better improve the motor performance, using the Rotarod test, than late treadmill training after hemorrhagic stroke (Park et al., 2010). Such early training did not increase the infarct volume or brain edema in accordance to other studies (Matsuda et al., 2011; Zhang et al., 2013b). Likewise, an early treadmill exercise increased the cellular expression levels of some neurotrophic factors, promoted cell growth and reduced the expression of apoptosis markers (Mizutani et al., 2010; Matsuda et al., 2011). Moreover, an early endurance exercise improved blood flow in the ischemic region and promoted angiogenesis (Zhang et al., 2013b). We may also add that sensorimotor deficits and cortical infarct volume were aggravated on a longer-term when training started too soon i.e., before 24 h post-ischemia (Kozłowski et al., 1996; Risedal et al., 1999; Bland et al., 2000; DeBow et al., 2004; Schmidt et al., 2014).

### Forced vs. Voluntary Training

Numerous studies highlighted that forced treadmill training is more effective than all the other types of exercise, included voluntary exercise, to improve running function, aerobic fitness and to reduce infarct volume (Takamatsu et al., 2010, 2016; Schmidt et al., 2014). However, some authors indicated that voluntary exercise is more effective to improve motor recovery using the De Ryck's behavioral test (Ke et al., 2011). These controversial results might be explained by the use of different motor behavioral tests between studies as well as by a different training protocol (variable speed and timing of training initiation).

### Concomitant Improvement of Cognitive and Motor Functions Induced by Aerobic Exercise

Interestingly, Sun et al. (2014), might find a compromise in rats by proving that training with gradually increased intensity on treadmill (from 5 to 26 m/min) could better improve motor

function and produce higher hippocampal BDNF with lower stress compared to both stably low and high intensity training (Sun et al., 2014a). These results were in accordance with Zhang et al. (2012), study in which both motor performance (forelimb placing, stepping coordination) and spatial memory in rats with middle cerebral artery occlusion-reperfusion were improved after progressive intensity aerobic training (Zhang et al., 2012).

On the basis of these findings, it appears that training might alternate between high- and low-intensity sessions or might progressively reach high-intensity to accentuate improvement of either cognitive or motor performance. It also suggested that treadmill training might be appropriate for improving these two functions. However, it is more difficult to find a compromise for the timing of training initiation. Indeed, an early training seems to be more appropriate to promote motor recovery while cognitive performances were improved when aerobic training started later. Therefore, the influence of aerobic training on cognitive deficits might be considered to complete the actual exercise recommendations.

## METHODOLOGICAL CONSIDERATIONS

Although it is currently admitted that aerobic training positively affects neuro-cognitive impairments, available studies reveal a great heterogeneity in the methods used and for some, weaknesses, which make results difficult to compare (Cumming et al., 2012). These methodological limitations, which are either specific or common to human and animal models, need to be considered before interpreting results.

### Methodological Considerations Concerning Exercise Parameters in both Animal and Human Studies

Available studies strongly differ in the parameters related to exercise during aerobic training: duration, intensity, frequency, mode and timing of rehabilitation initiation. In particular, exercise intensity, which is a critical parameter of aerobic training effectiveness, deserves to be questioned (Pin-Barre and Laurin, 2015). For both human and animal models, intensity is frequently based on empirical speed/power (Ploughman et al., 2008; Kluding et al., 2011; Pählman et al., 2012; Shih et al., 2013; Shimada et al., 2013). In some human studies, the intensity was determined from subjective parameters such as level of exertion perceived by the patient (Ploughman et al., 2008; Kluding et al., 2011; Pählman et al., 2012). In these conditions, exercise intensity (moderate, intense and severe) could not be precisely determined because no physiological markers were recorded (Xu and Rhodes, 1999). Therefore, a given absolute intensity was considered as moderate for some authors but as severe for others. When training intensity was based on physiological markers, percentages of maximal heart rate or the maximal oxygen uptake ( $VO_{2peak}$ ) were the most frequently used parameters (Ploughman et al., 2008; Quaney et al., 2009; Kluding et al., 2011; El-Tamawy et al., 2014). However, these methods are insufficiently reliable

to distinguish between high and moderate training intensities. Indeed, patients barely reach their maximal aerobic capabilities during an incremental test. Recently, submaximal parameters such as ventilatory or lactic threshold have been recognized to be more suitable than  $VO_{2peak}$  to induce a higher inter-individual reproducibility in physiological response to exercise (Faude et al., 2009; Marzolini et al., 2013; Bosch et al., 2015). It is noticeable however that there is no consensus on the methods used to measure these physiological parameters from an incremental exercise test (Bentley et al., 2007). Indeed, depending on the type of incremental test, the performance and the related physiological parameters could be altered. The chosen ergometer (ergocycle or treadmill), stage duration as well as the magnitude of intensity increment between each stage are known to affect the performance (for review see, Bentley et al., 2007). Moreover, the progressive increase of exercise intensity on treadmill could be induced either by an elevation of speed (m/s) and/or inclination (percentage). The speed increment is not systematically reported in literature but some authors indicated that the grade increment was increased of 2% every 2 min with a constant (high) walking speed (Voss et al., 2013). Increase in the slope of the treadmill needs to be considered to improve the validity and the relevance of the chosen incremental test on treadmill for aging subjects. Indeed, the increment of treadmill inclination seems to be more appropriate for aging people and/or for the individuals for whom running is impossible or difficult. For instance, a lower running/walking speed on treadmill could reduce the perceived exertion of the exercise for some individuals and thus might reach highest intensities (Ehlen et al., 2011). Moreover, it was reported on obese persons that faster walking speeds might increase the risk of musculoskeletal injuries because of higher reaction forces and loading rates (Ehlen et al., 2011) in lower extremities tendons, joints and ligaments (Puga et al., 2012). Finally, most authors frequently used a stationary cycle ergometer for aging people (Maass et al., 2015) because measurements of physiological parameters during the test are more stable using this device compared to treadmill. The risk of falls is also lower on cycle ergometer. For the rodent model, some studies have proposed different treadmill protocol in order to reach the highest  $VO_{2peak}$  by modifying the treadmill inclination. It has been found in both rats and mice that the highest  $VO_{2peak}$  was reached at 25° because a distinct leveling-off of  $VO_2$  was mainly observed at this inclination (Wisløff et al., 2001; Kemi et al., 2002).

In addition, among different studies, intensities are rarely individualized, especially in rodents, while training individualization is one of the most important recommendations of stroke rehabilitation (Pang et al., 2013; Schmidt et al., 2014). This limitation might attenuate the “real” effectiveness of aerobic training. Finally, it is commonly considered in exercise physiology studies that energy expenditure needs to be equivalent between exercise types in order to compare the different effects of a specific training parameter (such as intensity or duration). In this way, all the experimental groups have the same energy expenditure and thus only the influence of a tested exercise parameter is assessed (Rognmo et al., 2004; Wisløff

et al., 2007). However, it has never been applied in animal as well as in human stroke studies.

## Specific Methodological Considerations in Human

Inter-individual differences in cerebral ischemia location and/or aerobic fitness level may affect, positively or negatively, cognitive impairments. However, they remain difficult to counteract (Tang et al., 2013; Sun et al., 2014b). For example, it was found that patients with infarction located within cortical regions, middle cerebral artery territory and/or on left hemisphere were more prone to cognitive impairments (Sun et al., 2014b).

Otherwise, using a cognitive test that did not detect the specific cognitive impairments of a patient might hide some potential effect of a training intervention (McDonnell et al., 2011; Cumming et al., 2012). For instance, cognitive measurements are frequently limited to clinical tests, as functional independence measures (FIM), that are not enough sensitive. Likewise, mini-mental state examination (MMSE) may underestimate stroke-related cognitive deficits because it presents a lack of sensitivity for identifying disorders of visual perception and of high-order executive functions (Nys et al., 2006; Pendlebury et al., 2010; Cumming et al., 2012). This might be problematic given that these latter cognitive functions are frequently affected by stroke (Sun et al., 2014b; Tiozzo et al., 2015). In this respect, the MoCA can assess numerous cognitive impairments such as executive function, attention and delayed recall disorders that appear to be more suitable for stroke patient (Pendlebury et al., 2010). Some studies have also used specific neuropsychological tests such as Trail-making part A and B, Symbol digit test, Stroop test, Digit backward test, which allow to better detect cognitive deficits induced by stroke (Ploughman et al., 2008; Quaney et al., 2009; Rand et al., 2010; Kluding et al., 2011).

To ensure that cognitive performance improvements are related to aerobic training effectiveness, an increase of aerobic fitness needs to be observed at the end of the intervention. However, change in cardiorespiratory fitness after aerobic training is not systematically reported in the different studies. Thus, caution is often required when it is claimed that cognitive improvements are associated with aerobic training rather than other interventions or environmental factors.

The issue of cognitive-motor interactions in stroke patients also deserves to be considered. Indeed, cognitive and motor processes are classically considered as functionally independent and then, explored separately in the literature. However, the control and learning of complex goal-directed movements require a close cooperation between sensorimotor control processes and higher cognitive functions. This is even more marked in older adults, for which cognitive and motor processes become less differentiated by virtue of functional reorganization of brain activation patterns. Thus, change in cognitive-motor interplay expresses an important facet of age-related intrinsic plasticity of brain and cognition. Strategic variations might be thus analyzed to assess behavioral adaptability in cognitive (Lemaire and Hinault, 2014) and sensorimotor tasks (Poletti et al., 2015, 2016).

## Specific Methodological Considerations in Animal Models

Animal experiments can provide information about underlying mechanisms of neuroplasticity that could not be investigated in human. However, several drawbacks are often observed in some studies. For instance, it is impossible to investigate the large range of cognitive functions identified in human, such as verbal learning and memory for example (Voss et al., 2013). Cognitive dysfunctions after cerebral ischemia are limited to spatial and working memory, recognition and motor learning skills (Morris water maze, passive avoidance test, object recognition or location test; Luo et al., 2007; Griesbach et al., 2009; Cechetti et al., 2012; Shih et al., 2013; Shimada et al., 2013).

In addition, exercise-induced neuroplasticity are mainly explored within hippocampus (CA1 and CA3 areas and dentate gyrus), which is related to memory and learning (Vaynman et al., 2003). However, other areas such as basal ganglia, prefrontal cortex, thalamus and cerebellum are also involved in learning and memory processes, executive functions and motor control (Graybiel, 1995; Doya, 2000; Johnson and Ojemann, 2000). Except the hippocampus, other regions, remote away from the lesion zone, are connected to the affected structures and thus might also be disturbed after stroke (i.e., diaschisis effect and synaptic inhibition). For example, inflammatory responses could be observed within thalamus or substantia nigra after cortical brain injury that might partially contribute to explain the cognitive deficits (Block et al., 2005). It could be relevant to investigate the effect of aerobic training on the cognitive functions of these cerebral areas (Carmichael et al., 2004).

## CONCLUSION

This present article provides an overview of the positive effect of aerobic training on cognitive functions. It seems that training could increase the release of the same neurotrophic

## REFERENCES

- Alomari, M. A., Khabour, O. F., Alzoubi, K. H., and Alzubi, M. A. (2013). Forced and voluntary exercises equally improve spatial learning and memory and hippocampal BDNF levels. *Behav. Brain Res.* 247, 34–39. doi: 10.1016/j.bbr.2013.03.007
- Alvarez-Sabin, J., and Román, G. C. (2011). Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke* 42, S40–S43. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.606509
- Ang, E. T., Wong, P. T. H., Moochhala, S., and Ng, Y. K. (2003). Neuroprotection associated with running: is it a result of increased endogenous neurotrophic factors? *Neuroscience* 118, 335–345. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00989-2
- Bartolo, M., Zucchella, C., Capone, A., Sandrini, G., and Pierelli, F. (2015). An explorative study regarding the effect of l-deprenyl on cognitive and functional recovery in patients after stroke. *J. Neurol. Sci.* 349, 117–123. doi: 10.1016/j.jns.2014.12.039
- Béjot, Y., Mossiat, C., Giroud, M., Prigent-Tessier, A., and Marie, C. (2011). Circulating and brain BDNF levels in stroke rats. Relevance to clinical studies. *PLoS One* 6:e29405. doi: 10.1371/journal.pone.0029405
- Bentley, D. J., Newell, J., and Bishop, D. (2007). Incremental exercise test design and analysis: implications for performance diagnostics in endurance athletes. *Sports Med.* 37, 575–586. doi: 10.2165/00007256-200737070-00002

factors (BDNF and VEGF) in both elderly and stroke people that mediate beneficial neuroplasticity in brain areas involved in cognitive functions. We also identify some methodological limitations in both human and animal studies such as the standardization procedure of aerobic exercise intensity and the chosen cognitive tests, depending on the target population, that remain one of the most important concerns. Moreover, our review article suggests that the combination of aerobic training with other exercises/therapies or treatments represent a promising strategy with strong clinical perspectives. Importantly, this review highlights the lack of a firm guideline for exercise recommendations targeting recovery of cognition in stroke patient. Therefore, no standard aerobic protocol has yet been established as a commonly accepted reference regarding intensity, timing of training initiation and exercise type. It also appears that investigating changes in cognitive-motor interplay are critical to develop appropriate rehabilitation to improve both cognition and motor control after stroke.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors listed, have made substantial, direct, and intellectual contribution to the work, and approved its final version for publication. JL and J-JT: conceived the review focus, conducted literature review, summarized, and finalized the manuscript. PD: summarized, and finalized the manuscript. AC, CP-B and JL: reviewed literature, wrote first draft, and finalized the manuscript. All authors approved final version of manuscript.

## FUNDING

This work was supported by Aix-Marseille Université (AMU) and Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS).

- Berthier, M. L., Pulvermüller, F., Dávila, G., Casares, N. G., and Gutiérrez, A. (2011). Drug therapy of post-stroke aphasia: a review of current evidence. *Neuropsychol. Rev.* 21, 302–317. doi: 10.1007/s11065-011-9177-7
- Bherer, L., Erickson, K. I., and Liu-Ambrose, T. (2013). A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *J. Aging Res.* 2013:657508. doi: 10.1155/2013/657508
- Billinger, S. A., Arena, R., Bernhardt, J., Eng, J. J., Franklin, B. A., Johnson, C. M., et al. (2014). Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 45, 2532–2553. doi: 10.1161/STR.0000000000000022
- Billinger, S. A., Coughenour, E., Mackay-Lyons, M. J., and Ivey, F. M. (2012). Reduced cardiorespiratory fitness after stroke: biological consequences and exercise-induced adaptations. *Stroke Res. Treat.* 2012:959120. doi: 10.1155/2012/959120
- Bland, S. T., Schallert, T., Strong, R., Aronowski, J., Grotta, J. C., and Feeney, D. M. (2000). Early exclusive use of the affected forelimb after moderate transient focal ischemia in rats: functional and anatomic outcome. *Stroke* 31, 1144–1152. doi: 10.1161/01.str.31.5.1144
- Block, F., Dihné, M., and Loos, M. (2005). Inflammation in areas of remote changes following focal brain lesion. *Prog. Neurobiol.* 75, 342–365. doi: 10.1016/j.pneurobio.2005.03.004
- Bosch, P. R., Holzapfel, S., and Traustadottir, T. (2015). Feasibility of measuring ventilatory threshold in adults with stroke-induced hemiparesis: implications

- for exercise prescription. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 96, 1779–1784. doi: 10.1016/j.apmr.2015.04.023
- Boyne, P., Dunning, K., Carl, D., Gerson, M., Khoury, J., and Kissela, B. (2013). High-intensity interval training in stroke rehabilitation. *Top. Stroke Rehabil.* 20, 317–330. doi: 10.1310/tsr2004-317
- Boyne, P., Dunning, K., Carl, D., Gerson, M., Khoury, J., Rockwell, B., et al. (2016). High-intensity interval training and moderate-intensity continuous training in ambulatory chronic stroke: a feasibility study. *Phys. Ther.* doi: 10.2522/ptj.20150277 [Epub ahead of print].
- Carmichael, S. T., Tatsukawa, K., Katsman, D., Tsuyuguchi, N., and Kornblum, H. I. (2004). Evolution of diaschisis in a focal stroke model. *Stroke* 35, 758–763. doi: 10.1161/01.str.0000117235.11156.55
- Cassilhas, R. C., Lee, K. S., Fernandes, J., Oliveira, M. G. M., Tufik, S., Meeusen, R., et al. (2012). Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. *Neuroscience* 202, 309–317. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.11.029
- Cechetti, F., Worm, P. V., Elsner, V. R., Bertoldi, K., Sanches, E., Ben, J., et al. (2012). Forced treadmill exercise prevents oxidative stress and memory deficits following chronic cerebral hypoperfusion in the rat. *Neurobiol. Learn. Mem.* 97, 90–96. doi: 10.1016/j.nlm.2011.09.008
- Chae, C.-H., and Kim, H.-T. (2009). Forced, moderate-intensity treadmill exercise suppresses apoptosis by increasing the level of NGF and stimulating phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the hippocampus of induced aging rats. *Neurochem. Int.* 55, 208–213. doi: 10.1016/j.neuint.2009.02.024
- Chang, Y.-K., Pan, C.-Y., Chen, F.-T., Tsai, C.-L., and Huang, C.-C. (2012). Effect of resistance-exercise training on cognitive function in healthy older adults: a review. *J. Aging Phys. Act.* 20, 497–517.
- Chapman, S. B., Aslan, S., Spence, J. S., DeFina, L. F., Keebler, M. W., Didehbandi, N., et al. (2013). Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition and cardiovascular fitness in aging. *Front. Aging Neurosci.* 5:75. doi: 10.3389/fnagi.2013.00075
- Cherry, K. M., Lenze, E. J., and Lang, C. E. (2014). Combining D-cycloserine with motor training does not result in improved general motor learning in neurologically intact people or in people with stroke. *J. Neurophysiol.* 111, 2516–2524. doi: 10.1152/jn.00882.2013
- Churchill, J. D., Galvez, R., Colcombe, S., Swain, R. A., Kramer, A. F., and Greenough, W. T. (2002). Exercise, experience and the aging brain. *Neurobiol. Aging* 23, 941–955. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00028-3
- Clark, P. J., Brzezinska, W. J., Thomas, M. W., Ryzhenko, N. A., Toshkov, S. A., and Rhodes, J. S. (2008). Intact neurogenesis is required for benefits of exercise on spatial memory but not motor performance or contextual fear conditioning in C57BL/6j mice. *Neuroscience* 155, 1048–1058. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.06.051
- Coelho, F. G., Gobbi, S., Andreatto, C. A. A., Corazza, D. I., Pedroso, R. V., and Santos-Galduróz, R. F. (2013). Physical exercise modulates peripheral levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a systematic review of experimental studies in the elderly. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 56, 10–15. doi: 10.1016/j.archger.2012.06.003
- Cohen, J. A., Verghese, J., and Zwergling, J. L. (2016). Cognition and gait in older people. *Maturitas* doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.005 [Epub ahead of print].
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., et al. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 61, 1166–1170. doi: 10.1093/gerona/61.11.1166
- Colcombe, S., and Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol. Sci.* 14, 125–130. doi: 10.1111/1467-9280.t01-1-01430
- Colcombe, S. J., Kramer, A. F., Erickson, K. I., Scalf, P., McAuley, E., Cohen, N. J., et al. (2004a). Cardiovascular fitness, cortical plasticity and aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 101, 3316–3321. doi: 10.1073/pnas.0400266101
- Colcombe, S. J., Kramer, A. F., McAuley, E., Erickson, K. I., and Scalf, P. (2004b). Neurocognitive aging and cardiovascular fitness: recent findings and future directions. *J. Mol. Neurosci.* 24, 9–14. doi: 10.1385/jmn:24:1:009
- Corriveau, R. A., Bosetti, F., Emr, M., Gladman, J. T., Koenig, J. I., Moy, C. S., et al. (2016). The science of vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): a framework for advancing research priorities in the cerebrovascular biology of cognitive decline. *Cell. Mol. Neurobiol.* 36, 281–288. doi: 10.1007/s10571-016-0334-7
- Cotman, C. W., and Berchtold, N. C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 25, 295–301. doi: 10.1016/s0166-2236(02)02143-4
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C., and Christie, L.-A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci.* 30, 464–472. doi: 10.1016/j.tins.2007.06.011
- Cumming, T. B., Marshall, R. S., and Lazar, R. M. (2013). Stroke, cognitive deficits and rehabilitation: still an incomplete picture. *Int. J. Stroke* 8, 38–45. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00972.x
- Cumming, T. B., Tyedin, K., Churilov, L., Morris, M. E., and Bernhardt, J. (2012). The effect of physical activity on cognitive function after stroke: a systematic review. *Int. Psychogeriatr.* 24, 557–567. doi: 10.1017/s1041610211001980
- Cupini, L. M., Diomed, M., Placidi, F., Silvestrini, M., and Giacomini, P. (2001). Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions. *Arch. Neurol.* 58, 577–581. doi: 10.1001/archneur.58.4.577
- Deary, I. J., Corley, J., Gow, A. J., Harris, S. E., Houlihan, L. M., Marioni, R. E., et al. (2009). Age-associated cognitive decline. *Br. Med. Bull.* 92, 135–152. doi: 10.1093/bmb/ldp033
- DeBow, S. B., McKenna, J. E., Kolb, B., and Colbourne, F. (2004). Immediate constraint-induced movement therapy causes local hyperthermia that exacerbates cerebral cortical injury in rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 82, 231–237. doi: 10.1139/y04-013
- Decourcelle, A., Moulin, S., Sibon, I., Murao, K., Ronzière, T., Godefroy, O., et al. (2015). Influence of previous physical activity on the outcome of patients treated by thrombolytic therapy for stroke. *J. Neurol.* 262, 2513–2519. doi: 10.1007/s00415-015-7875-4
- Ding, Y.-H., Li, J., Zhou, Y., Rafols, J. A., Clark, J. C., and Ding, Y. (2006). Cerebral angiogenesis and expression of angiogenic factors in aging rats after exercise. *Curr. Neurovasc. Res.* 3, 15–23. doi: 10.2174/156720206775541787
- Doya, K. (2000). Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Curr. Opin. Neurobiol.* 10, 732–739. doi: 10.1016/s0959-4388(00)0153-7
- Driscoll, I., Martin, B., An, Y., Maudsley, S., Ferrucci, L., Mattson, M. P., et al. (2012). Plasma BDNF is associated with age-related white matter atrophy but not with cognitive function in older, non-demented adults. *PLoS One* 7:e35217. doi: 10.1371/journal.pone.0035217
- Duzel, E., van Praag, H., and Sendtner, M. (2016). Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain* 139, 662–673. doi: 10.1093/brain/awv407
- Ehlen, K. A., Reiser, R. F. II, and Browning, R. C. (2011). Energetics and biomechanics of inclined treadmill walking in obese adults. *Med. Sci. Sports Exerc.* 43, 1251–1259. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182098a6c
- Elfving, B., Plougmann, P. H., Müller, H. K., Mathé, A. A., Rosenberg, R., and Wegener, G. (2010). Inverse correlation of brain and blood BDNF levels in a genetic rat model of depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 13, 563–572. doi: 10.1017/S1461145709990721
- El-Tamawy, M. S. S., Abd-Allah, F., Ahmed, S. M., Darwish, M. H., and Khalifa, H. A. (2014). Aerobic exercises enhance cognitive functions and brain derived neurotrophic factor in ischemic stroke patients. *NeuroRehabilitation* 34, 209–213. doi: 10.3233/NRE-131020
- Erickson, K. I., and Kramer, A. F. (2009). Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. *Br. J. Sports Med.* 43, 22–24. doi: 10.1136/bjism.2008.052498
- Erickson, K. I., Miller, D. L., and Roecklein, K. A. (2012). The aging hippocampus: interactions between exercise, depression and BDNF. *Neuroscientist* 18, 82–97. doi: 10.1177/1073858410397054
- Faude, O., Kindermann, W., and Meyer, T. (2009). Lactate threshold concepts: how valid are they? *Sports Med.* 39, 469–490. doi: 10.2165/00007256-200939060-00003
- Feeney, D. M., Gonzalez, A., and Law, W. A. (1982). Amphetamine, haloperidol and experience interact to affect rate of recovery after motor cortex injury. *Science* 217, 855–857. doi: 10.1126/science.7100929
- Gao, Y., Zhao, Y., Pan, J., Yang, L., Huang, T., Feng, X., et al. (2014). Treadmill exercise promotes angiogenesis in the ischemic penumbra of rat brains through caveolin-1/VEGF signaling pathways. *Brain Res.* 1585, 83–90. doi: 10.1016/j.brainres.2014.08.032
- Gjellesvik, T. I., Brurok, B., Hoff, J., Tørhaug, T., and Helgerud, J. (2012). Effect of high aerobic intensity interval treadmill walking in people with chronic stroke:

- a pilot study with one year follow-up. *Top. Stroke Rehabil.* 19, 353–360. doi: 10.1310/tsr1904-353
- Globas, C., Becker, C., Cerny, J., Lam, J. M., Lindemann, U., Forrester, L. W., et al. (2012). Chronic stroke survivors benefit from high-intensity aerobic treadmill exercise: a randomized control trial. *Neurorehabil. Neural Repair* 26, 85–95. doi: 10.1177/1545968311418675
- Gordon, B. A., Rykhlevskaia, E. I., Brumback, C. R., Lee, Y., Elavsky, S., Konopack, J. F., et al. (2008). Neuroanatomical correlates of aging, cardiopulmonary fitness level and education. *Psychophysiology* 45, 825–838. doi: 10.1111/j.1469-8986.2008.00676.x
- Graybiel, A. M. (1995). Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. *Curr. Opin. Neurobiol.* 5, 733–741. doi: 10.1016/0959-4388(95)80100-6
- Greenwood, P. M., and Parasuraman, R. (2010). Neuronal and cognitive plasticity: a neurocognitive framework for ameliorating cognitive aging. *Front. Aging Neurosci.* 2:150. doi: 10.3389/fnagi.2010.00150
- Griesbach, G. S., Hovda, D. A., and Gomez-Pinilla, F. (2009). Exercise-induced improvement in cognitive performance after traumatic brain injury in rats is dependent on BDNF activation. *Brain Res.* 1288, 105–115. doi: 10.1016/j.brainres.2009.06.045
- Griesbach, G. S., Hovda, D. A., Molteni, R., Wu, A., and Gomez-Pinilla, F. (2004). Voluntary exercise following traumatic brain injury: brain-derived neurotrophic factor upregulation and recovery of function. *Neuroscience* 125, 129–139. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.01.030
- Hajjar, K., Fulton, R. L., Diener, H.-C., Lees, K. R., and the VISTA Collaborators. (2013). Does the cognitive measure Cog-4 show improvement among patients treated with thrombolysis after acute stroke? *Int. J. Stroke* 8, 652–656. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00848.x
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., and Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clin. Geriatr. Med.* 29, 737–752. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002
- Harris, I. M., Wong, C., and Andrews, S. (2015). Visual field asymmetries in object individuation. *Conscious. Cogn.* 37, 194–206. doi: 10.1016/j.concog.2015.09.004
- Hayes, K., Sprague, S., Guo, M., Davis, W., Friedman, A., Kumar, A., et al. (2008). Forced, not voluntary, exercise effectively induces neuroprotection in stroke. *Acta Neuropathol.* 115, 289–296. doi: 10.1007/s00401-008-0340-z
- Ivey, F. M., Macko, R. F., Ryan, A. S., and Hafer-Macko, C. E. (2005). Cardiovascular health and fitness after stroke. *Top. Stroke Rehabil.* 12, 1–16. doi: 10.1310/geeu-yrup-vj72-lear
- Ji, J., Ji, S., Sun, R., Li, K., Zhang, Y., Zhang, L., et al. (2014). Forced running exercise attenuates hippocampal neurogenesis impairment and the neurocognitive deficits induced by whole-brain irradiation via the BDNF-mediated pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 443, 646–651. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.12.031
- Johnson, M. D., and Ojemann, G. A. (2000). The role of the human thalamus in language and memory: evidence from electrophysiological studies. *Brain Cogn.* 42, 218–230. doi: 10.1006/brcg.1999.1101
- Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B., Casadesus, G., and Fisher, D. (2005). Oxidative stress and inflammation in brain aging: nutritional considerations. *Neurochem. Res.* 30, 927–935. doi: 10.1007/s11064-005-6967-4
- Karbe, H., Szelies, B., Herholz, K., and Heiss, W.-D. (1990). Impairment of language is related to left parieto-temporal glucose metabolism in aphasic stroke patients. *J. Neurol.* 237, 19–23. doi: 10.1007/bf00319662
- Karege, F., Schwald, M., and Cisse, M. (2002). Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci. Lett.* 328, 261–264. doi: 10.1016/s0304-3940(02)00529-3
- Kauranen, T., Turunen, K., Laari, S., Mustanoja, S., Baumann, P., and Poutiainen, E. (2013). The severity of cognitive deficits predicts return to work after a first-ever ischaemic stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84, 316–321. doi: 10.1136/jnnp-2012-302629
- Ke, Z., Yip, S.-P., Li, L., Zheng, X.-X., Tam, W.-K., and Tong, K.-Y. (2011). The effects of voluntary, involuntary and forced exercises on motor recovery in a stroke rat model. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2011, 8223–8226. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6092028
- Kemi, O. J., Loennechen, J. P., Wisløff, U., and Ellingsen, Ø. (2002). Intensity-controlled treadmill running in mice: cardiac and skeletal muscle hypertrophy. *J. Appl. Physiol.* (1985) 93, 1301–1309. doi: 10.1152/japphysiol.00231.2002
- Kirchner, L., Chen, W.-Q., Afjehi-Sadat, L., Viidik, A., Skalicky, M., Höger, H., et al. (2008). Hippocampal metabolic proteins are modulated in voluntary and treadmill exercise rats. *Exp. Neurol.* 212, 145–151. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.03.014
- Kluding, P. M., Tseng, B. Y., and Billinger, S. A. (2011). Exercise and executive function in individuals with chronic stroke: a pilot study. *J. Neurol. Phys. Ther.* 35, 11–17. doi: 10.1097/NPT.0b013e318208ee6c
- Komulainen, P., Pedersen, M., Hänninen, T., Bruunsgaard, H., Lakka, T. A., Kivipelto, M., et al. (2008). BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA study. *Neurobiol. Learn. Mem.* 90, 596–603. doi: 10.1016/j.nlm.2008.07.014
- Kozłowski, D. A., James, D. C., and Schallert, T. (1996). Use-dependent exaggeration of neuronal injury after unilateral sensorimotor cortex lesions. *J. Neurosci.* 16, 4776–4786.
- Kramer, A. F., and Erickson, K. I. (2007). Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cogn. Sci.* 11, 342–348. doi: 10.1016/j.tics.2007.06.009
- Kremer, C., Perren, F., Kappelin, J., Selariu, E., and Abul-Kasim, K. (2013). Prognosis of aphasia in stroke patients early after iv thrombolysis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 115, 289–292. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.05.019
- Kwiatkowski, T. G., Libman, R. B., Frankel, M., Tilley, B. C., Morgenstern, L. B., Lu, M., et al. (1999). Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National institute of neurological disorders and stroke recombinant tissue plasminogen activator stroke study group. *N. Engl. J. Med.* 340, 1781–1787. doi: 10.1056/NEJM199906103402302
- Leckie, R. L., Oberlin, L. E., Voss, M. W., Prakash, R. S., Szabo-Reed, A., Chaddock-Heyman, L., et al. (2014). BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Front. Hum. Neurosci.* 8:985. doi: 10.3389/fnhum.2014.00985
- Lemaire, P., and Hinault, T. (2014). Age-related differences in sequential modulations of poorer-strategy effects. *Exp. Psychol.* 61, 253–262. doi: 10.1027/1618-3169/a000244
- Leśniak, M., Bak, T., Czepiel, W., Seniów, J., and Członkowska, A. (2008). Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 26, 356–363. doi: 10.1159/000162262
- Lin, Y., Lu, X., Dong, J., He, X., Yan, T., Liang, H., et al. (2015). Involuntary, forced and voluntary exercises equally attenuate neurocognitive deficits in vascular dementia by the BDNF-pCREB mediated pathway. *Neurochem. Res.* 40, 1839–1848. doi: 10.1007/s11064-015-1673-3
- Lövdén, M., Bäckman, L., Lindenberger, U., Schaefer, S., and Schmiedek, F. (2010). A theoretical framework for the study of adult cognitive plasticity. *Psychol. Bull.* 136, 659–676. doi: 10.1037/a0020080
- Luo, C. X., Jiang, J., Zhou, Q. G., Zhu, X. J., Wang, W., Zhang, Z. J., et al. (2007). Voluntary exercise-induced neurogenesis in the postischemic dentate gyrus is associated with spatial memory recovery from stroke. *J. Neurosci. Res.* 85, 1637–1646. doi: 10.1002/jnr.21317
- Maass, A., Düzel, S., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., et al. (2015). Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. *Mol. Psychiatry* 20, 585–593. doi: 10.1038/mp.2014.114
- Macko, R. F., Ivey, F. M., Forrester, L. W., Hanley, D., Sorkin, J. D., Katzell, L. I., et al. (2005). Treadmill exercise rehabilitation improves ambulatory function and cardiovascular fitness in patients with chronic stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke* 36, 2206–2211. doi: 10.1161/01.str.0000181076.91805.89
- Marosi, K., Bori, Z., Hart, N., Sárga, L., Koltai, E., Radák, Z., et al. (2012). Long-term exercise treatment reduces oxidative stress in the hippocampus of aging rats. *Neuroscience* 226, 21–28. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.001
- Marsden, D. L., Dunn, A., Callister, R., Levi, C. R., and Spratt, N. J. (2013). Characteristics of exercise training interventions to improve cardiorespiratory fitness after stroke: a systematic review with meta-analysis. *Neurorehabil. Neural Repair* 27, 775–788. doi: 10.1177/1545968313496329
- Marshall, R. S. (2015). Progress in intravenous thrombolytic therapy for acute stroke. *JAMA Neurol.* 72, 928–934. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0835
- Martin, H. G. S., and Wang, Y. T. (2010). Blocking the deadly effects of the NMDA receptor in stroke. *Cell* 140, 174–176. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.014
- Marzolini, S., Oh, P., McIlroy, W., and Brooks, D. (2013). The effects of an aerobic and resistance exercise training program on cognition following stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* 27, 392–402. doi: 10.1177/1545968312465192
- Matsuda, F., Sakakima, H., and Yoshida, Y. (2011). The effects of early exercise on brain damage and recovery after focal cerebral infarction in rats. *Acta Physiol. (Oxf.)* 201, 275–287. doi: 10.1111/j.1748-1708.2010.02174.x

- Mattlage, A. E., Ashenden, A. L., Lentz, A. A., Rippee, M. A., and Billinger, S. A. (2013). Submaximal and peak cardiorespiratory response after moderate-high intensity exercise training in subacute stroke. *Cardiopulm. Phys. Ther. J.* 24, 14–20.
- McAuley, E., Kramer, A. F., and Colcombe, S. J. (2004). Cardiovascular fitness and neurocognitive function in older adults: a brief review. *Brain Behav. Immun.* 18, 214–220. doi: 10.1016/j.bbi.2003.12.007
- McDonnell, M. N., Bryan, J., Smith, A. E., and Esterman, A. J. (2011). Assessing cognitive impairment following stroke. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 33, 945–953. doi: 10.1080/13803395.2011.575769
- Mizutani, K., Sonoda, S., Hayashi, N., Takasaki, A., Beppu, H., Saitoh, E., et al. (2010). Analysis of protein expression profiles in the cerebellum of cerebral infarction rats after treadmill training. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 89, 107–114. doi: 10.1097/PHM.0b013e3181b3323b
- Monteleone, P., Tortorella, A., Martiadis, V., Serritella, C., Fuschino, A., and Maj, M. (2004). Opposite changes in the serum brain-derived neurotrophic factor in anorexia nervosa and obesity. *Psychosom. Med.* 66, 744–748. doi: 10.1097/01.psy.0000138119.12956.99
- Murao, K., Leys, D., Jacquin, A., Kitazono, T., Bordet, R., Béjot, Y., et al. (2014). Thrombolytic therapy for stroke in patients with preexisting cognitive impairment. *Neurology* 82, 2048–2054. doi: 10.1212/WNL.0000000000000493
- Musico, M., Emberti, L., Nappi, G., Caltagirone, C., and Italian Multicenter Study on Outcomes of Rehabilitation of Neurological Patients. (2003). Early and long-term outcome of rehabilitation in stroke patients: the role of patient characteristics, time of initiation and duration of interventions. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 84, 551–558. doi: 10.1053/apmr.2003.50084
- Ni, G.-X., Lei, L., and Zhou, Y.-Z. (2012). Intensity-dependent effect of treadmill running on lubricin metabolism of rat articular cartilage. *Arthritis Res. Ther.* 14:R256. doi: 10.1186/ar4101
- Nys, G. M. S., van Zandvoort, M. J., Algra, A., Kappelle, L. J., and de Haan, E. H. (2006). Cognitive and functional outcome after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment in patients with a first symptomatic brain infarct. *J. Neurol.* 253, 237–241. doi: 10.1007/s00415-005-0966-x
- Påhlman, U., Sävborg, M., and Tarkowski, E. (2012). Cognitive dysfunction and physical activity after stroke: the Gothenburg cognitive stroke study in the elderly. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 21, 652–658. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.02.012
- Pan, W., Banks, W. A., Fasold, M. B., Bluth, J., and Kastin, A. J. (1998). Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 37, 1553–1561. doi: 10.1016/s0028-3908(98)00141-5
- Pang, M. Y. C., Charlesworth, S. A., Lau, R. W. K., and Chung, R. C. K. (2013). Using aerobic exercise to improve health outcomes and quality of life in stroke: evidence-based exercise prescription recommendations. *Cerebrovasc. Dis.* 35, 7–22. doi: 10.1159/000346075
- Park, J.-W., Bang, M.-S., Kwon, B.-S., Park, Y.-K., Kim, D.-W., Shon, S.-M., et al. (2010). Early treadmill training promotes motor function after hemorrhagic stroke in rats. *Neurosci. Lett.* 471, 104–108. doi: 10.1016/j.neulet.2010.01.020
- Patel, M. D., Coshall, C., Rudd, A. G., and Wolfe, C. D. A. (2002). Cognitive impairment after stroke: clinical determinants and its associations with long-term stroke outcomes. *J. Am. Geriatr. Soc.* 50, 700–706. doi: 10.1046/j.1532-5415.2002.50165.x
- Pendlebury, S. T., Cuthbertson, F. C., Welch, S. J. V., Mehta, Z., and Rothwell, P. M. (2010). Underestimation of cognitive impairment by mini-mental state examination versus the montreal cognitive assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study. *Stroke* 41, 1290–1293. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.579888
- Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., et al. (2007). An *in vivo* correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 104, 5638–5643. doi: 10.1073/pnas.0611721104
- Petcu, E. B., Smith, R. A., Mirouji, R. I., and Opris, M. M. (2010). Angiogenesis in old-aged subjects after ischemic stroke: a cautionary note for investigators. *J. Angiogenesis Res.* 2:26. doi: 10.1186/2040-2384-2-26
- Pin-Barre, C., and Laurin, J. (2015). Physical exercise as a diagnostic, rehabilitation and preventive tool: influence on neuroplasticity and motor recovery after stroke. *Neural Plast.* 2015:608581. doi: 10.1155/2015/608581
- Pirmoradi, M., Jemel, B., Gallagher, A., Tremblay, J., D'Hondt, F., Nguyen, D. K., et al. (2016). Verbal memory and verbal fluency tasks used for language localization and lateralization during magnetoencephalography. *Epilepsy Res.* 119, 1–9. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.11.015
- Ploughman, M., McCarthy, J., Bossé, M., Sullivan, H. J., and Corbett, D. (2008). Does treadmill exercise improve performance of cognitive or upper-extremity tasks in people with chronic stroke? A randomized cross-over trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 89, 2041–2047. doi: 10.1016/j.apmr.2008.05.017
- Poletti, C., Sleimen-Malkoun, R., Lemaire, P., and Temprado, J.-J. (2016). Sensorimotor strategic variations and sequential effects in young and older adults performing a Fitts' task. *Acta Psychol. (Amst.)* 163, 1–9. doi: 10.1016/j.actpsy.2015.10.003
- Poletti, C., Sleimen-Malkoun, R., Temprado, J.-J., and Lemaire, P. (2015). Older and younger adults' strategies in sensorimotor tasks: insights from Fitts' pointing task. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 41, 542–555. doi: 10.1037/xhp0000033
- Puga, G. M., Kokubun, E., Simões, H. G., Nakamura, F. Y., and Campbell, C. S. G. (2012). Aerobic fitness evaluation during walking tests identifies the maximal lactate steady state. *ScientificWorld Journal* 2012:769431. doi: 10.1100/2012/769431
- Quaney, B. M., Boyd, L. A., McDowd, J. M., Zahner, L. H., He, J., Mayo, M. S., et al. (2009). Aerobic exercise improves cognition and motor function poststroke. *Neurorehabil. Neural Repair* 23, 879–885. doi: 10.1177/1545968309338193
- Radák, Z., Kaneko, T., Tahara, S., Nakamoto, H., Pucso, J., Sasvári, M., et al. (2001). Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochem. Int.* 38, 17–23. doi: 10.1016/s0197-0186(00)00063-2
- Radák, Z., Toldy, A., Szabo, Z., Siamilis, S., Nyakas, C., Silye, G., et al. (2006). The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neurochem. Int.* 49, 387–392. doi: 10.1016/j.neuint.2006.02.004
- Rafnsson, S. B., Deary, I. J., and Fowkes, F. (2009). Peripheral arterial disease and cognitive function. *Vasc. Med.* 14, 51–61. doi: 10.1177/1358863X08095027
- Rafnsson, S. B., Deary, I. J., Smith, F. B., Whiteman, M. C., Rumley, A., Lowe, G. D. O., et al. (2007). Cognitive decline and markers of inflammation and hemostasis: the Edinburgh artery study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 55, 700–707. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01158.x
- Ramic, M., Emerick, A. J., Bollnow, M. R., O'Brien, T. E., Tsai, S.-Y., and Kartje, G. L. (2006). Axonal plasticity is associated with motor recovery following amphetamine treatment combined with rehabilitation after brain injury in the adult rat. *Brain Res.* 1111, 176–186. doi: 10.1016/j.brainres.2006.06.063
- Rand, D., Eng, J. J., Liu-Ambrose, T., and Tawashy, A. E. (2010). Feasibility of a 6-month exercise and recreation program to improve executive functioning and memory in individuals with chronic stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* 24, 722–729. doi: 10.1177/1545968310368684
- Rasmussen, R. S., Overgaard, K., Hildebrandt-Eriksen, E. S., and Boysen, G. (2006). D-amphetamine improves cognitive deficits and physical therapy promotes fine motor rehabilitation in a rat embolic stroke model. *Acta Neurol. Scand.* 113, 189–198. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00547.x
- Risedal, A., Zeng, J., and Johansson, B. B. (1999). Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 19, 997–1003. doi: 10.1097/00004647-199909000-00007
- Rognmo, Ø., Hetland, E., Helgerud, J., Hoff, J., and Slørdahl, S. A. (2004). High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 11, 216–222. doi: 10.1097/01.hjr.0000131677.96762.0c
- Sakakima, H., Khan, M., Dhammu, T. S., Shunmugavel, A., Yoshida, Y., Singh, I., et al. (2012). Stimulation of functional recovery via the mechanisms of neurorepair by S-nitrosoglutathione and motor exercise in a rat model of transient cerebral ischemia and reperfusion. *Restor. Neurol. Neurosci.* 30, 383–396. doi: 10.3233/RNN-2012-110209
- Save-Pédebos, J., Pinabiaux, C., Dorfmüller, G., Sorbets, S. F., Delalande, O., Jambaqué, I., et al. (2016). The development of pragmatic skills in children after hemispherotomy: contribution from left and right hemispheres. *Epilepsy Behav.* 55, 139–145. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.12.013
- Schaaf, M. J., Sibug, R. M., Duurland, R., Fluttert, M. F., Oitzl, M. S., De Kloet, E. R., et al. (1999). Corticosterone effects on BDNF mRNA expression in the rat hippocampus during morris water maze training. *Stress* 3, 173–183. doi: 10.3109/10253899909001121

- Schmidt, A., Wellmann, J., Schilling, M., Strecker, J.-K., Sommer, C., Schäbitz, W.-R., et al. (2014). Meta-analysis of the efficacy of different training strategies in animal models of ischemic stroke. *Stroke* 45, 239–247. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002048
- Shen, X., Li, A., Zhang, Y., Dong, X., Shan, T., Wu, Y., et al. (2013). The effect of different intensities of treadmill exercise on cognitive function deficit following a severe controlled cortical impact in rats. *Int. J. Mol. Sci.* 14, 21598–21612. doi: 10.3390/ijms141121598
- Shih, P.-C., Yang, Y.-R., and Wang, R.-Y. (2013). Effects of exercise intensity on spatial memory performance and hippocampal synaptic plasticity in transient brain ischemic rats. *PLoS One* 8:e78163. doi: 10.1371/journal.pone.0078163
- Shimada, H., Hamakawa, M., Ishida, A., Tamakoshi, K., Nakashima, H., and Ishida, K. (2013). Low-speed treadmill running exercise improves memory function after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Behav. Brain Res.* 243, 21–27. doi: 10.1016/j.bbr.2012.12.018
- Silhol, M., Bonnichon, V., Rage, F., and Tapia-Arancibia, L. (2005). Age-related changes in brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor isoforms in the hippocampus and hypothalamus in male rats. *Neuroscience* 132, 613–624. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.01.008
- Sleimen-Malkoun, R., Temprado, J.-J., and Berton, E. (2013). Age-related dedifferentiation of cognitive and motor slowing: insight from the comparison of Hick-Hyman and Fitts' laws. *Front. Aging Neurosci.* 5:62. doi: 10.3389/fnagi.2013.00062
- Sleimen-Malkoun, R., Temprado, J.-J., Huys, R., Jirsa, V., and Berton, E. (2012). Is Fitts' law continuous in discrete aiming? *PLoS One* 7:e41190. doi: 10.1371/journal.pone.0041190
- Sopova, K., Gatsiou, K., Stellos, K., and Laske, C. (2014). Dysregulation of neurotrophic and haematopoietic growth factors in Alzheimer's disease: from pathophysiology to novel treatment strategies. *Curr. Alzheimer Res.* 11, 27–39. doi: 10.2174/1567205010666131120100743
- Soya, H., Nakamura, T., Deocaris, C. C., Kimpara, A., Iimura, M., Fujikawa, T., et al. (2007). BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 358, 961–967. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.04.173
- Sun, J.-H., Ke, Z., Yip, S. P., Hu, X., Zheng, X., and Tong, K. (2014a). Gradually increased training intensity benefits rehabilitation outcome after stroke by BDNF upregulation and stress suppression. *Biomed Res. Int.* 2014:925762. doi: 10.1155/2014/925762
- Sun, J.-H., Tan, L., and Yu, J.-T. (2014b). Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann. Transl. Med.* 2:80. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.05
- Sun, M.-W., Qian, F.-L., Wang, J., Tao, T., Guo, J., Wang, L., et al. (2008). Low-intensity voluntary running lowers blood pressure with simultaneous improvement in endothelium-dependent vasodilatation and insulin sensitivity in aged spontaneously hypertensive rats. *Hypertens. Res.* 31, 543–552. doi: 10.1291/hyres.31.543
- Swain, R. A., Harris, A. B., Wiener, E. C., Dutka, M. V., Morris, H. D., Theien, B. E., et al. (2003). Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience* 117, 1037–1046. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00664-4
- Takamatsu, Y., Ishida, A., Hamakawa, M., Tamakoshi, K., Jung, C.-G., and Ishida, K. (2010). Treadmill running improves motor function and alters dendritic morphology in the striatum after collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Brain Res.* 1355, 165–173. doi: 10.1016/j.brainres.2010.07.070
- Takamatsu, Y., Tamakoshi, K., Waseda, Y., and Ishida, K. (2016). Running exercise enhances motor functional recovery with inhibition of dendritic regression in the motor cortex after collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Behav. Brain Res.* 300, 56–64. doi: 10.1016/j.bbr.2015.12.003
- Tang, A., Marzolini, S., Oh, P., McIlroy, W. E., and Brooks, D. (2013). Factors associated with change in aerobic capacity following an exercise program for individuals with stroke. *J. Rehabil. Med.* 45, 32–37. doi: 10.2340/16501977-1053
- Tatemichi, T. K., Desmond, D. W., Mayeux, R., Paik, M., Stern, Y., Sano, M., et al. (1992). Dementia after stroke Baseline frequency, risks and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology* 42, 1185–1193. doi: 10.1212/wnl.42.6.1185
- Tatemichi, T. K., Desmond, D. W., Stern, Y., Paik, M., Sano, M., and Bagiella, E. (1994). Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns and relationship to functional abilities. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 57, 202–207. doi: 10.1136/jnnp.57.2.202
- Temprado, J.-J., Sleimen-Malkoun, R., Lemaire, P., Rey-Robert, B., Retornaz, F., and Berton, E. (2013). Aging of sensorimotor processes: a systematic study in Fitts' task. *Exp. Brain Res.* 228, 105–116. doi: 10.1007/s00221-013-3542-0
- Temprado, J.-J., Zanone, P.-G., Monno, A., and Laurent, M. (1999). Attentional load associated with performing and stabilizing preferred bimanual patterns. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 25, 1579–1594. doi: 10.1037/0096-1523.25.6.1579
- Thompson, B. J., and Ronaldson, P. T. (2014). Drug delivery to the ischemic brain. *Adv. Pharmacol.* 71, 165–202. doi: 10.1016/bs.apha.2014.06.013
- Tiozzo, E., Youbi, M., Dave, K., Perez-Pinzon, M., Rundek, T., Sacco, R. L., et al. (2015). Aerobic, resistance and cognitive exercise training poststroke. *Stroke* 46, 2012–2016. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006649
- Unal, I., Gürsoy-Ozdemir, Y., Bolay, H., Söylemezoglu, F., Saribaş, O., and Dalkara, T. (2001). Chronic daily administration of selegiline and EGB 761 increases brain's resistance to ischemia in mice. *Brain Res.* 917, 174–181. doi: 10.1016/s0006-8993(01)02914-6
- Vaynman, S., Ying, Z., and Gomez-Pinilla, F. (2003). Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. *Neuroscience* 122, 647–657. doi: 10.1016/j.neuroscience.2003.08.001
- Vaynman, S., Ying, Z., and Gomez-Pinilla, F. (2004). Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur. J. Neurosci.* 20, 2580–2590. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x
- Ventriglia, M., Zanardini, R., Bonomini, C., Zanetti, O., Volpe, D., Pasqualetti, P., et al. (2013). Serum brain-derived neurotrophic factor levels in different neurological diseases. *Biomed Res. Int.* 2013:901082. doi: 10.1155/2013/901082
- Voss, M. W., Erickson, K. I., Prakash, R. S., Chaddock, L., Kim, J. S., Alves, H., et al. (2013). Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain Behav. Immun.* 28, 90–99. doi: 10.1016/j.bbi.2012.10.021
- Voss, M. W., Erickson, K. I., Prakash, R. S., Chaddock, L., Malkowski, E., Alves, H., et al. (2010a). Functional connectivity: a source of variance in the association between cardiorespiratory fitness and cognition? *Neuropsychologia* 48, 1394–1406. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.01.005
- Voss, M. W., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Basak, C., Chaddock, L., Kim, J. S., et al. (2010b). Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. *Front. Aging Neurosci.* 2:32. doi: 10.3389/fnagi.2010.00032
- Waldstein, S. R., and Wendell, C. R. (2010). Neurocognitive function and cardiovascular disease. *J. Alzheimers Dis.* 20, 833–842. doi: 10.3233/JAD-2010-091591
- Wang, Q., Tang, X. N., and Yenari, M. A. (2007). The inflammatory response in stroke. *J. Neuroimmunol.* 184, 53–68. doi: 10.1016/j.jneuroim.2006.11.014
- Wiesmann, C., and de Vos, A. M. (2001). Nerve growth factor: structure and function. *Cell. Mol. Life Sci.* 58, 748–759. doi: 10.1007/PL00000898
- Wilcock, G. K., Birks, J., Whitehead, A., and Evans, S. J. G. (2002). The effect of selegiline in the treatment of people with Alzheimer's disease: a meta-analysis of published trials. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 17, 175–183. doi: 10.1002/gps.545
- Wisløff, U., Helgerud, J., Kemi, O. J., and Ellingsen, O. (2001). Intensity-controlled treadmill running in rats: VO(2 max) and cardiac hypertrophy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 280, H1301–H1310.
- Wisløff, U., Støylen, A., Loennechen, J. P., Bruvold, M., Rognum, Ø., Haram, P. M., et al. (2007). Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 115, 3086–3094. doi: 10.1161/circulationaha.106.675041
- Wogensen, E., Malá, H., and Mogensen, J. (2015). The effects of exercise on cognitive recovery after acquired brain injury in animal models: a systematic review. *Neural Plast.* 2015:830871. doi: 10.1155/2015/830871
- Wurm, F., Keiner, S., Kunze, A., Witte, O. W., and Redecker, C. (2007). Effects of skilled forelimb training on hippocampal neurogenesis and spatial learning after focal cortical infarcts in the adult rat brain. *Stroke* 38, 2833–2840. doi: 10.1161/strokeaha.107.485524
- Xu, F., and Rhodes, E. C. (1999). Oxygen uptake kinetics during exercise. *Sports Med.* 27, 313–327. doi: 10.2165/00007256-199927050-00003
- Yaka, R., Biegón, A., Grigoriadis, N., Simeonidou, C., Grigoriadis, S., Alexandrovich, A. G., et al. (2007). D-cycloserine improves functional recovery

- and reinstates long-term potentiation (LTP) in a mouse model of closed head injury. *FASEB J.* 21, 2033–2041. doi: 10.1096/fj.06-7856com
- Zhang, P., Yu, H., Zhou, N., Zhang, J., Wu, Y., Zhang, Y., et al. (2013a). Early exercise improves cerebral blood flow through increased angiogenesis in experimental stroke rat model. *J. Neuroeng. Rehabil.* 10:43. doi: 10.1186/1743-0003-10-43
- Zhang, P., Zhang, Y., Zhang, J., Wu, Y., Jia, J., Wu, J., et al. (2013b). Early exercise protects against cerebral ischemic injury through inhibiting neuron apoptosis in cortex in rats. *Int. J. Mol. Sci.* 14, 6074–6089. doi: 10.3390/ijms14036074
- Zhang, P., Zhang, Q., Pu, H., Wu, Y., Bai, Y., Vosler, P. S., et al. (2012). Very early-initiated physical rehabilitation protects against ischemic brain injury. *Front. Biosci. (Elite Ed.)* 4, 2476–2489. doi: 10.2741/e559

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2016 Constans, Pin-Barre, Temprado, Decherchi and Laurin. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution and reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.







## Résumé

L'entraînement d'endurance, incontournable pour diverses raisons chez le sportif comme chez la personne vieillissante ou atteinte d'une pathologie, peut être pratiqué selon deux grandes modalités : l'exercice fractionné de haute intensité (HIIT) et l'exercice continu d'intensité modéré (MOD). Cependant, l'impact spécifique de chacun de ces entraînements sur les performances d'endurance, les capacités fonctionnelles ainsi que sur la plasticité cérébrale et musculaire reste très controversé dans la littérature du fait de la grande disparité des protocoles d'exercice proposés sur les différentes populations testées. La première étude de cette thèse vise à dégager chez des rats sains l'effet de ces deux modalités sur les capacités d'endurance et fonctionnelles ainsi que sur les modifications moléculaires au niveau musculaire et cérébral au cours des 8 semaines d'entraînement. Pour clarifier leurs effets, la charge de travail est standardisée et les vitesses de course sont basées sur un paramètre physiologique sous-maximal, le seuil lactique. Nos résultats révèlent principalement que les HIIT engendrent des gains de performance d'endurance plus importants et plus rapides que les MOD. La neuroplasticité dans l'hippocampe est stimulée par les HIIT uniquement aux termes des 8 semaines. Il semble également que les modifications musculaires sont spécifiques à chacune des deux modalités. L'engouement pour les HIIT se répercute chez les patients cardiovasculaires, y compris chez les patients subissant un accident vasculaire cérébral (AVC), pour qui l'efficacité des méthodes d'endurance n'est pas encore clairement justifiées. Une étude antérieure a montré l'intérêt majeur des HIIT dans la phase aiguë de la pathologie par rapport aux MOD, malgré une récupération sensorimotrice incomplète. D'où l'intérêt d'approfondir dans la deuxième partie de ce manuscrit l'effet que pourrait avoir les différentes formes de HIIT, les HIIT longs et les HIIT courts dans l'optimisation de la récupération. Nos résultats montrent principalement que ces deux formes de HIIT améliorent la capacité d'endurance et la force de la patte antérieure lésée avec un effet sensiblement plus rapide pour les HIIT longs. Les deux formes de HIIT semblent induire une angiogenèse et une neuroplasticité bénéfique mesurée à partir du vascular endothelial growth factor (VEGF). Néanmoins, ces 2 entraînements n'améliorent pas les fonctions sensorimotrices et cognitives. En perspectives, il paraît nécessaire d'approfondir les répercussions que peuvent avoir ces deux types d'entraînement HIIT dans la plasticité musculaire et cérébrale.

**Mots clés :** Exercices fractionnés ; exercice continu ; neuroplasticité ; sensorimotricité ; accident vasculaire cérébrale ; métabolisme aérobie.